



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-262 Sotatercept**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Sotatercept

#### [Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse IV]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation
- physiotherapeutische Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (Physikalische Therapie z.B. Krankengymnastik, Übungsbehandlung, Atemtherapie)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

- *Sotatercept (Beschluss vom 6. März 2025)*
- *Riociguat (Beschluss vom 3. September 2020, Beschluss vom 21. Dezember 2023)*
- *Macitentan (Beschluss vom 6. April 2017)*
- *Selexipag (Beschluss vom 15. Dezember 2016)*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sotatercept C02KX06 Winrevair®	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Winrevair ist für die Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse (FK) IV angezeigt, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können
<b>Prostazyklin-Analoga</b>	
Epoprostenol B01AC09 Veletri®	Veletri wird angewendet zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) (idiopathische oder erbliche PAH und PAH in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen) bei Patienten mit Symptomen der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III – IV zur Verbesserung der Belastungsfähigkeit.  <i>Stand FI: November 2022</i>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2025-B-098 (Beratung nach § 35a SGB V)**

**Sotatercept**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 30. April 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	22
Referenzen .....	24

## Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6 Minute walking test
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCB	Calcium channel blockers
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
CTEPH	Chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension
DLCO	Lung diffusion capacity for carbon monoxide
DPAH	Drug- or toxin-associated pulmonary arterial hypertension
ECRI	Emergency Care Research Institute
ERA	Endothelin receptor antagonists
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HPAH	Heritable pulmonary arterial hypertension
HR	Hazard Ratio
IPAH	Idiopathic pulmonary arterial hypertension
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHD	Left heart disease
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
OR	Odds Ratio
PAH	pulmonary arterial hypertension
PAH-CTD	PAH associated with connective tissue disease
PDE	phosphodiesterases
RR	Relatives Risiko
sGC	soluble guanylate cyclase
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WHO-FC	World Health Organization functional class

## 1 Indikation

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) bei Erwachsenen mit der WHO-Funktionsklasse (FK) IV

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *pulmonale arterielle Hypertonie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 15.04.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 909 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Cochrane Reviews**

Es konnten keine Cochrane Reviews eingeschlossen werden.

#### **3.2 Systematische Reviews**

Es konnten keine systematischen Reviews eingeschlossen werden.

### 3.3 Leitlinien

**Humbert M et al., 2022 [1].**

2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

#### Zielsetzung/Fragestellung

These comprehensive clinical practice guidelines cover the whole spectrum of PH, with an emphasis on diagnosing and treating pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension (CTEPH).

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Trifft nicht zu

#### LoE

**Table 4** Levels of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC/ERS 2022

## GoR

**Table 3** Classes of recommendations

	Definition	Wording to use	
Classes of recommendations	<b>Class I</b>	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
	<b>Class II</b>	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
	Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
	Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
	<b>Class III</b>	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

© ESC/ERS 2022

### Sonstige methodische Hinweise

- Keine systematische Recherche der Evidenz

### 6.3.3. Pulmonary arterial hypertension therapies

#### **Recommendation Table 7 — Recommendations for the treatment of vasoreactive patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
High doses of CCBs are recommended in patients with IPAH, HPAH, or DPAH who are responders to acute vasoreactivity testing	I	C
Close follow-up with complete reassessment after 3–4 months of therapy (including RHC) is recommended in patients with IPAH, HPAH, or DPAH treated with high doses of CCBs	I	C
Continuing high doses of CCBs is recommended in patients with IPAH, HPAH, or DPAH in WHO-FC I or II with marked haemodynamic improvement (mPAP <30 mmHg and PVR <4 WU)	I	C
Initiating PAH therapy is recommended in patients who remain in WHO-FC III or IV or those without marked haemodynamic improvement after high doses of CCBs	I	C
In patients with a positive vasoreactivity test but insufficient long-term response to CCBs who require additional PAH therapy, continuation of CCB therapy should be considered	IIa	C
CCBs are not recommended in patients without a vasoreactivity study or non-responders, unless prescribed for other indications (e.g. Raynaud's phenomenon)	III	C

CCB, calcium channel blocker; DPAH, drug-associated pulmonary arterial hypertension; HPAH, heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAH, pulmonary arterial hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization; WHO-FC, World Health Organization functional class; WU, Wood units.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

#### Hintergrund

##### 6.3.3.1. Calcium channel blockers

Patients with PAH who respond favourably to acute vasoreactivity testing (Figure 8) may respond favourably to treatment with CCBs.<sup>129,146</sup> Less than 10% of patients with IPAH, HPAH, or DPAH are responders, while an acute vasodilator response does not predict a favourable long-term response to CCBs in patients with other forms of PAH.<sup>129,146,378</sup> The CCBs that have predominantly been used in PAH are nifedipine, diltiazem, and amlodipine.<sup>129,146</sup> Amlodipine and felodipine are increasingly being used in clinical practice due to their long half-life and good tolerability. The daily doses that have shown efficacy in PAH are relatively high and they must be reached progressively (Table 19). The most common adverse events are systemic hypotension and peripheral oedema.

Patients who meet the criteria for a positive acute vasodilator response and treated with CCBs should be closely followed for safety and efficacy, with a complete reassessment after 3–6 months

of therapy, including RHC. Additional acute vasoreactivity testing should be performed at re-evaluation to detect persistent vasodilator response, supporting possible increases in CCB dosage. Patients with a satisfactory chronic response present with WHO-FC I/II and marked haemodynamic improvement (ideally, mPAP ,30 mmHg and PVR ,4 WU) while on CCB therapy. In the absence of a satisfactory response, additional PAH therapy should be instituted. In some cases, a combination of CCBs with approved PAH drugs is required because of clinical deterioration with CCB withdrawal attempts. Patients who have not undergone a vasoreactivity study or those with a negative test should not be started on CCBs because of potentially severe side effects (e.g. severe hypotension, syncope, and RV failure), unless prescribed at standard doses for other indications.<sup>379</sup>

#### 6.3.3.2. Endothelin receptor antagonists

Binding of endothelin-1 to endothelin receptors A and B on PA smooth-muscle cells promotes vasoconstriction and proliferation (Figure 7).<sup>380</sup> Endothelin B receptors are mostly expressed on pulmonary endothelial cells, promoting vasodilation through accelerated production of prostacyclin and nitric oxide, and clearance of endothelin-1.<sup>380</sup> Nevertheless, selective blocking of endothelin A receptors alone or non-selective blocking of both A and B receptors has shown similar effectiveness in PAH.<sup>380</sup> Endothelin receptor antagonists have teratogenic effects and should not be used during pregnancy.<sup>381</sup>

- 6.3.3.2.1. Ambrisentan. Ambrisentan is an oral ERA that preferentially blocks the endothelin A receptors. The approved dosages in adults are 5 mg and 10 mg o.d. In patients with PAH, it has demonstrated efficacy for symptoms, exercise capacity, haemodynamics, and time to clinical worsening.<sup>382</sup> An increased incidence of peripheral oedema was reported with ambrisentan use, while there was no increased incidence of abnormal liver function.
- 6.3.3.2.2. Bosentan. Bosentan is an oral, dual ERA that improves exercise capacity, WHO-FC, haemodynamics, and time to clinical worsening in patients with PAH.<sup>383</sup> The approved target dose in adults is 125 mg b.i.d. Dose-dependent increases in liver transaminases can occur in <sup>10</sup> % of treated patients (reversible after dose reduction or discontinuation).<sup>384</sup> Thus, liver function testing should be performed monthly in patients receiving bosentan.<sup>384</sup> Due to pharmacokinetic interactions, bosentan may render hormonal contraceptives unreliable and lower serum levels of warfarin, sildenafil, and tadalafil.<sup>361,385–387</sup>
- 6.3.3.2.3. Macitentan. Macitentan is an oral, dual ERA that has been found to increase exercise capacity and reduce a composite endpoint of clinical worsening in patients with PAH.<sup>167</sup> While no liver toxicity has been shown, a reduction in Hb to  $\leq 8$  g/dL was observed in 4.3% of patients receiving 10 mg of macitentan.<sup>167</sup>

#### 6.3.3.3. Phosphodiesterase 5 inhibitors and guanylate cyclase stimulators

Stimulating soluble guanylate cyclase (sGC) by nitric oxide results in production of the intracellular second messenger cyclic guanosine monophosphate (cGMP) (Figure 7). This pathway is controlled by a negative feedback loop through degradation of cGMP via different phosphodiesterases, among which subtype 5 (PDE5) is abundantly expressed in the pulmonary vasculature.<sup>388</sup> Phosphodiesterase 5 inhibitors and sGC stimulators must not be combined with each other and with nitrates, as this can result in systemic hypotension.<sup>389</sup>

- 6.3.3.3.1. Sildenafil. Sildenafil is an orally active, potent, and selective inhibitor of PDE5. Several RCTs of patients with PAH treated with sildenafil (with or without background therapy) have confirmed favourable results on exercise capacity, symptoms, and/or haemodynamics. <sup>390–392</sup> The approved dose of sildenafil is 20 mg t.i.d. Most side effects of sildenafil are mild to moderate and mainly related to vasodilation (headache, flushing, and epistaxis).
- 6.3.3.3.2. Tadalafil. Tadalafil is a once-daily administered PDE5i. An RCT of 406 patients with PAH (53% on background bosentan therapy) treated with tadalafil at doses up to 40 mg o.d. showed favourable results on exercise capacity, symptoms, haemodynamics, and time to clinical worsening.<sup>393</sup> The side effect profile was similar to that of sildenafil.
- 6.3.3.3.3. Riociguat. While PDE5is augment the nitric oxide–cGMP pathway by slowing cGMP degradation, sGC stimulators enhance cGMP production by directly stimulating the enzyme, both in the presence and absence of endogenous nitric oxide.<sup>394</sup> An RCT of 443 patients with PAH (44% and 6% on background therapy with ERAs or prostacyclin analogues, respectively)

treated with riociguat up to 2.5 mg t.i.d. showed favourable results on exercise capacity, haemodynamics, WHO-FC, and time to clinical worsening.<sup>395</sup> The side effect profile was similar to that of PDE5is.

#### 6.3.3.4. Prostacyclin analogues and prostacyclin receptor agonists

The prostacyclin metabolic pathway (Figure 7) is dysregulated in patients with PAH, with less prostacyclin synthase expressed in Pas and reduced prostacyclin urinary metabolites.<sup>396</sup> Prostacyclin analogues and prostacyclin receptor agonists induce potent vasodilation, inhibit platelet aggregation, and also have both cytoprotective and anti-proliferative activities.<sup>397</sup> The most common adverse events observed with these compounds are related to systemic vasodilation and include headache, flushing, jaw pain, and diarrhoea.

- 6.3.3.4.1. Epoprostenol. Epoprostenol has a short half-life (3–5 min) and needs continuous i.v. administration via an infusion pump and a permanent tunnelled catheter. A thermo-stable formulation is available to maintain stability up to 48 h.<sup>398</sup> Its efficacy has been demonstrated in three unblinded RCTs in patients with IPAH (WHO-FC III and IV)<sup>399,400</sup> and SSc-associated PAH.<sup>401</sup> Epoprostenol improved symptoms, exercise capacity, haemodynamics, and mortality.<sup>399</sup> Long-term, persistent efficacy has also been shown in IPAH,<sup>212,245</sup> as well as in other associated PAH conditions. <sup>402–404</sup> Serious adverse events related to the delivery system include pump malfunction, local site infection, catheter obstruction, and sepsis. Recommendations for preventing central venous catheter bloodstream infections have been proposed.<sup>405,406</sup>
- 6.3.3.4.2. Iloprost. Iloprost is a prostacyclin analogue approved for inhaled administration. Inhaled iloprost has been evaluated in one RCT, in which six to nine repetitive iloprost inhalations were compared with placebo in treatment-naïve patients with PAH or CTEPH.<sup>407</sup> The study showed an increase in exercise capacity and improvement in symptoms, PVR, and clinical events in the iloprost group compared with the placebo group.
- 6.3.3.4.3. Treprostinil. Treprostinil is available for s.c., i.v., inhaled, and oral administration. Treprostinil s.c. improved exercise capacity, haemodynamics, and symptoms in PAH.<sup>408</sup> Infusion-site pain was the most common adverse effect, which led to treatment discontinuation in 8% of cases.<sup>408</sup> Based on its chemical stability, i.v. treprostinil may also be administered via implantable pumps, improving convenience and likely decreasing the occurrence of line infections.<sup>409,410</sup> Inhaled treprostinil improved the 6MWD, NT-proBNP, and quality of life measures in patients with PAH on background therapy with either bosentan or sildenafil.<sup>411</sup> Inhaled treprostinil is not approved in Europe. Oral treprostinil has been evaluated in two RCTs of patients with PAH on background therapy with bosentan and/or sildenafil. In both trials, the primary endpoint—6MWD—did not reach statistical significance. <sup>412,413</sup> An additional RCT in treatment-naïve patients with PAH showed improved 6MWD.<sup>414</sup> An event-driven RCT that enrolled 690 patients with PAH demonstrated that oral treprostinil reduced the risk of clinical worsening events in patients who were receiving oral monotherapy with ERAs or PDE5is.<sup>415</sup> Oral treprostinil is not approved in Europe.
- 6.3.3.4.4. Beraprost. Beraprost is a chemically stable and orally active prostacyclin analogue. Two RCTs have shown a modest, short-term improvement in exercise capacity in patients with PAH;<sup>416,417</sup> however, there were no haemodynamic improvements or long-term outcome benefits. Beraprost is not approved in Europe. 6.3.3.4.5. Selexipag. Selexipag is an orally available, selective, prostacyclin receptor agonist that is chemically distinct from prostacyclin, with different pharmacology. In a pilot RCT in patients with PAH (receiving stable ERA and/or PDE5i therapy), selexipag reduced PVR after 17 weeks.<sup>418</sup> An event-driven, phase 3 RCT that enrolled 1156 patients<sup>419</sup> showed that selexipag alone or on top of mono or double therapy with an ERA and/or a PDE5i reduced the relative risk of composite morbidity/mortality events by 40%. The most common side effects were headache, diarrhoea, nausea, and jaw pain.

### 6.3.4. Treatment strategies for patients with idiopathic, heritable, drug-associated, or connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension

**Recommendation Table 8** — Recommendations for the treatment of non-vasoreactive patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension who present without cardiopulmonary comorbidities<sup>a</sup>

#### Recommendation Table 8A

Recommendations	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>
<b>Recommendations for initial therapy</b>		
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at high risk of death, initial combination therapy with a PDE5i, an ERA, and i.v./s.c. prostacyclin analogues should be considered <sup>d</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>
<b>Recommendations for treatment decisions during follow-up</b>		
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at intermediate–low risk of death while receiving ERA/PDE5i therapy, the addition of selexipag should be considered <sup>419</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at intermediate–high or high risk of death while receiving ERA/PDE5i therapy, the addition of i.v./s.c. prostacyclin analogues and referral for LTx evaluation should be considered	<b>IIa</b>	<b>C</b>
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at intermediate–low risk of death while receiving ERA/PDE5i therapy, switching from PDE5i to riociguat may be considered <sup>429</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>

## Recommendation Table 8B

Recommendations	GRADE		Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
	Quality of evidence	Strength of recommendation		
<b>Recommendations for initial therapy</b>				
In patients with IPAH/HPAH/DPAH who present at low or intermediate risk of death, initial combination therapy with a PDE5i and an ERA is recommended <sup>166</sup>	Low	Conditional	<b>I</b>	<b>B</b>

CI, cardiac index; DLCO, Lung diffusion capacity for carbon monoxide; DPAH, drug-associated pulmonary arterial hypertension; ERA, endothelin receptor antagonist; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HPAH, heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; i.v., intravenous; LTx, lung transplantation; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE5i, phosphodiesterase 5 inhibitor; PVR, pulmonary vascular resistance; RAP, right atrial pressure; s.c., subcutaneous; SVI, stroke volume index; WU, Wood units.

<sup>a</sup>Cardiopulmonary comorbidities are predominantly encountered in elderly patients and include risk factors for HFpEF such as obesity, diabetes, coronary heart disease, a history of hypertension, and/or a low DLCO.

<sup>b</sup>Class of recommendation.

<sup>c</sup>Level of evidence.

<sup>d</sup>Initial triple-combination therapy including i.v./s.c. prostacyclin analogues may also be considered in patients presenting at intermediate risk but severe haemodynamic impairment (e.g. RAP  $\geq 20$  mmHg, CI  $< 2.0$  L/min/m<sup>2</sup>, SVI  $< 31$  mL/m<sup>2</sup>, and/or PVR  $\geq 12$  WU).

### Hintergrund

Pulmonary arterial hypertension is a rare and life-threatening disease and should be managed, where possible, at PH centres in close collaboration with the patient's local physicians. This section describes drug treatment and is focused on nonvasoreactive patients with IPAH/HPAH/DPAH and on patients with PAH associated with connective tissue disease (PAH-CTD). Information on the dosing of PAH medication is summarized in Table 19. For other forms of PAH, treatment strategies have to be modified (see Section 7). The approach to vasoreactive patients with IPAH/HPAH/DPAH is described in Section 6.3.3.1.

In addition to targeted drug treatment, the comprehensive management of patients with PAH includes general measures that may include supplementary oxygen, diuretics to optimize volume status, psychosocial support, and standardized exercise training (Section 6.3.1).<sup>315</sup> Prior to the treatment decisions, patients and their next of kin should be provided with appropriate and timely information about the risks and benefits of the treatment options so they can make the final, informed, and joint decision about the treatment with the medical team. Treatment decisions in patients with IPAH/HPAH/DPAH or PAH-CTD should be stratified according to the presence or absence of cardiopulmonary comorbidities (Section 6.3.4.3) and according to disease severity assessed by risk stratification (Section 6.2.7).

#### 6.3.4.1. Initial treatment decision in patients without cardiopulmonary comorbidities

**Recommendation Table 9 — Recommendations for initial oral drug combination therapy for patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension without cardiopulmonary comorbidities**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil is recommended <sup>166,420,423</sup>	I	B
Initial combination therapy with macitentan and tadalafil is recommended <sup>421,430</sup>	I	B
Initial combination therapy with other ERAs and PDE5is should be considered <sup>430</sup>	IIa	B
Initial combination therapy with macitentan, tadalafil, and selexipag is not recommended <sup>421</sup>	III	B

ERA, endothelin receptor antagonist; PDE5i, phosphodiesterase 5 inhibitor.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

The initial treatment of patients with PAH should be based on a comprehensive, multiparameter risk assessment, considering disease type and severity, comorbidities, access to therapies, economic aspects, and patient preference.

The following considerations predominantly apply to patients with IPAH/HPAH/DPAH or PAH-CTD without cardiopulmonary comorbidities, as patients with comorbidities were under-represented in the clinical studies addressing treatment strategies and combination therapy in patients with PAH. Treatment considerations for patients with PAH and cardiopulmonary comorbidities are summarized in Section 6.3.4.3.

For patients presenting at low or intermediate risk, initial combination therapy with an ERA and a PDE5i is recommended. This approach was assessed in the AMBITION study, which compared initial combination therapy using ambrisentan at a target dose of 10 mg o.d. and tadalafil at a target dose of 40 mg o.d. with initial monotherapy with either drug.<sup>166</sup> AMBITION predominantly included patients with IPAH/HPAH/DPAH or PAH-CTD. The primary endpoint was the time to first clinical failure event (a composite of death, hospitalization for worsening PAH, disease progression, or unsatisfactory long-term clinical response). The hazard ratio (HR) for the primary endpoint in the combination-therapy group vs. the pooled monotherapy group was 0.50 (95% confidence interval [CI], 0.35–0.72; P,0.001) and there were significant improvements in 6MWD and NT-proBNP with initial combination therapy. At the end of the study, 10% of the patients assigned to initial combination therapy had died compared with 14% of the patients assigned to initial monotherapy (HR 0.67; 95% CI, 0.42–1.08).<sup>420</sup>

In the TRITON study, treatment-naïve patients with PAH were assigned to initial dual-combination therapy with macitentan and tadalafil, or initial triple-combination therapy with macitentan 10 mg o.d., tadalafil at a target dose of 40 mg o.d., and selexipag up to 1600 µg o.d.<sup>421</sup> TRITON predominantly included patients with IPAH/HPAH/DPAH or PAH-CTD. At week 26, PVR was reduced by 52% and 54%, with double- or triple-combination therapy, respectively, and 6MWD had increased by 55 m and 56 m, respectively. The geometric means of the NT-proBNP ratio from baseline to week 26 were 0.25 and 0.26, respectively. Hence, TRITON did not show a benefit of oral triple- vs. oral double-combination therapy but confirmed that substantial improvements in haemodynamics and exercise capacity can be obtained with initial ERA/PDE5i combination therapy. Further studies are needed to determine whether oral triple-combination therapy impacts long-term outcomes.

Based on the evidence generated by these and other studies, 303,422–424 initial dual-combination therapy with an ERA and a PDE5i is recommended for newly diagnosed patients who present at low or intermediate risk. Initial oral triple-combination therapy is not recommended, given the current lack of evidence supporting this strategy. In patients presenting at high risk, initial triplecombination therapy including an i.v./s.c. prostacyclin analogue should be

considered.<sup>426,427</sup> While it is acknowledged that the evidence for this approach is limited to case series, there is consensus that this strategy has the highest likelihood of success, especially in view of registry data from France showing that initial triplecombination therapy including an i.v./s.c. prostacyclin analogue was associated with better long-term survival than monotherapy or dualcombination therapy.<sup>428</sup> Initial triple-combination therapy including an i.v./s.c. prostacyclin analogue should also be considered in patients at intermediate risk presenting with severe haemodynamic impairment (e.g. RAP  $\geq 20$  mmHg, CI  $< 2.0$  L/min/m<sup>2</sup>, SVI  $< 31$  mL/m<sup>2</sup>, and/or PVR  $\geq 12$  WU).<sup>238,426</sup>

The recommendations for initial oral double-combination therapy are based on PICO question I (Supplementary Data, Section 6.2). Although the quality of evidence is low, initial oral combination therapy with an ERA and a PDE5i achieves important targets in symptom improvement (functional class), exercise capacity, cardiac biomarkers, and reduction of hospitalizations.

**Recommendation Table 10 — Recommendations for sequential drug combination therapy for patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>General recommendation for sequential combination therapy</b>		
It is recommended to base treatment escalations on risk assessment and general treatment strategies (see Figure 9)	I	C
<b>Evidence from studies with a composite morbidity/mortality endpoint as the primary outcome measure</b>		
The addition of macitentan to PDE5is or oral/inhaled prostacyclin analogues is recommended to reduce the risk of morbidity/mortality events <sup>167,168,437</sup>	I	B
The addition of selexipag to ERAs <sup>c</sup> and/or PDE5is is recommended to reduce the risk of morbidity/mortality events <sup>418,419</sup>	I	B
The addition of oral treprostinil to ERA or PDE5i/riociguat monotherapy is recommended to reduce the risk of morbidity/mortality events <sup>412,413,415</sup>	I	B
The addition of bosentan to sildenafil is not recommended to reduce the risk of morbidity/mortality events <sup>419a</sup>	III	B
<b>Evidence from studies with change in 6MWD as the primary outcome measure</b>		
The addition of sildenafil to epoprostenol is recommended to improve exercise capacity <sup>392,438</sup>	I	B
The addition of inhaled treprostinil to sildenafil or bosentan monotherapy should be considered to improve exercise capacity <sup>411,439</sup>	IIa	B
The addition of riociguat to bosentan should be considered to improve exercise capacity <sup>395,440</sup>	IIa	B

The addition of tadalafil to bosentan may be considered to improve exercise capacity <sup>393</sup>	IIb	C
The addition of inhaled iloprost to bosentan may be considered to improve exercise capacity <sup>441,442</sup>	IIb	B
The addition of ambrisentan to sildenafil may be considered to improve exercise capacity <sup>443</sup>	IIb	C
The addition of bosentan to sildenafil may be considered to improve exercise capacity <sup>419,444</sup>	IIb	C
The addition of sildenafil to bosentan may be considered to improve exercise capacity <sup>444-446</sup>	IIb	C
Other sequential double- or triple-combination therapies may be considered to improve exercise capacity and/or alleviate PH symptoms	IIb	C
<b>Evidence from studies with safety of combination therapy as the primary outcome measure</b>		
Combining riociguat and PDE5i is not recommended <sup>d 389</sup>	III	B

6MWD, 6-minute walking distance; ERA, endothelin receptor antagonist; PDE5i, phosphodiesterase 5 inhibitor; PH, pulmonary hypertension.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>ERAs used in the GRIPHON study were bosentan and ambrisentan.

<sup>d</sup>The PATENT plus study investigated the combination of sildenafil and riociguat; however, combining riociguat with any PDE5i is contraindicated.

#### 6.3.4.2. Treatment decisions during follow-up in patients without cardiopulmonary comorbidities

Patients with PAH require regular follow-up, including risk stratification and an assessment of patient concordance with therapy. Patients who achieve a low-risk status have a much superior long-term survival compared with patients with intermediate or high-risk status.<sup>292,295,296</sup> Achieving and maintaining a low risk profile is therefore a key objective in managing patients with PAH.

Several clinical trials have assessed the safety and efficacy of sequential combination therapy in patients with PAH. SERAPHIN enrolled 742 patients with PAH, mostly with IPAH/HPAH/DPAH and PAH-CTD, of whom 63.7% were receiving other PAH medication at the time of enrolment, mostly sildenafil.<sup>167</sup> In the subgroup of patients with background PAH therapy, macitentan at a daily dose of 10 mg reduced the risk of clinical worsening events compared with placebo (HR 0.62; 95% CI, 0.43–0.89).<sup>167</sup>

GRIPHON assessed the safety and efficacy of selexipag.<sup>419</sup> This study enrolled 1156 patients with PAH, also mostly with IPAH/ HPAH/DPAH or PAH-CTD, who were treatment naïve or receiving background therapy with an ERA, PDE5i, or a combination of both. Selexipag at a dose of up to 1600 µg b.i.d. was associated with a reduced risk of clinical worsening events independent of the background medication. In patients receiving ERA/PDE5i combination therapy (n=376), the risk of clinical worsening events was lower with selexipag than with placebo (HR 0.63; 95% CI, 0.44–0.90).<sup>431</sup>

The effects of combination therapy on long-term survival in patients with PAH remain unclear. A 2016 meta-analysis demonstrated that combination therapy (initial and sequential) was associated with a significant risk reduction for clinical worsening (relative risk [RR] 0.65; 95% CI, 0.58–0.72; P,0.0001);<sup>432</sup> however, all-cause mortality was not improved (RR 0.86; 95% CI, 0.72–1.03; P= 0.09) and a substantial proportion of patients had clinical worsening events or died despite receiving combination therapy. In addition, registry data showed that the use of combination therapy increased since 2015 but there was no clear improvement in overall survival rates.<sup>428,433,434</sup> These data were corroborated by a study showing that less than half of patients receiving initial combination therapy with an ERA and a PDE5i achieved and maintained a low-risk profile.<sup>422</sup>

Switching from PDE5is to riociguat has also been investigated as a treatment-escalation strategy.<sup>429,435</sup> REPLACE was a randomized, controlled, open-label study that enrolled patients on a PDE5i-based therapy who were in WHO-FC III and had a 6MWD of 165–440 m.<sup>429</sup> The study predominantly included patients with IPAH/HPAH/DPAH or PAH-CTD who were randomized to

continue their PDE5i or to switch from a PDE5i to riociguat up to 2.5 mg t.i.d. The study met its primary endpoint, termed ‘clinical improvement’, which was a composite of prespecified improvements in 6MWD, WHO-FC, and NT-proBNP at week 24. Clinical improvement at week 24 was demonstrated in 41% of the patients who switched to riociguat and in 20% of the patients who maintained their PDE5i (odds ratio [OR] 2.78; 95% CI, 1.53–5.06; P=0.0007). In addition, fewer patients in the riociguat group experienced a clinical worsening event (OR 0.10; 95% CI, 0.01–0.73; P=0.0047).

Based on the evidence summarized above, the following recommendations for treatment decisions during follow-up are:

- (i) In patients who achieve a low-risk status with their initial PAH therapy, continuation of treatment is recommended.
- (ii) In patients who are at intermediate–low risk despite receiving ERA/PDE5i therapy, adding selexipag should be considered to reduce the risk of clinical worsening. In these patients, switching from PDE5i to riociguat may also be considered.
- (iii) In patients who are at intermediate–high or high risk while receiving oral therapies, the addition of i.v. epoprostenol or i.v./s.c. treprostinil and referral for LTx evaluation should be considered. 309,436 If adding i.v./s.c. prostacyclin analogues is unfeasible, adding selexipag or switching from PDE5i to riociguat may be considered.

#### 6.3.4.3. Pulmonary arterial hypertension with cardiopulmonary comorbidities

**Recommendation Table 11 — Recommendations for the treatment of non-vasoreactive patients with idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension who present with cardiopulmonary comorbidities<sup>a</sup>**

Recommendations	Class <sup>b</sup>	Level <sup>c</sup>
<b>Recommendations for initial therapy</b>		
In patients with IPAH/HPAH/DPAH and cardiopulmonary comorbidities, initial monotherapy with a PDE5i or an ERA should be considered	IIa	C
<b>Recommendations for treatment decisions during follow-up</b>		
In patients with IPAH/HPAH/DPAH with cardiopulmonary comorbidities who present at intermediate or high risk of death while receiving PDE5i or ERA monotherapy, additional PAH medication may be considered on an individual basis	IIb	C

DPAH, drug-associated pulmonary arterial hypertension; ERA, endothelin receptor antagonist; HPAH, heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension; PDE5i, phosphodiesterase 5 inhibitor.

<sup>a</sup>Cardiopulmonary comorbidities are predominantly encountered in elderly patients and include risk factors for HFpEF such as obesity, diabetes, coronary heart disease, a history of hypertension, and/or a low DLCO.

<sup>b</sup>Class of recommendation.

<sup>c</sup>Level of evidence.

Over the past decade, the demographics and characteristics of patients with IPAH have changed, especially in industrialized countries. 447 In several contemporary registries, the average age of patients diagnosed with IPAH is

60 years or older.161,295,299,447,448 Many elderly patients have cardiopulmonary comorbidities, making the distinction from group 2 and group 3 PH challenging. Among elderly patients diagnosed with IPAH, two main disease phenotypes have emerged. One phenotype (herein called the left heart phenotype) consists of elderly, mostly female patients with risk factors for HFpEF (e.g. hypertension, obesity, diabetes, or coronary heart disease) but pre-capillary PH rather than postcapillary PH;449,450

30% of these patients have a history of atrial fibrillation.161 The other phenotype (called the cardiopulmonary phenotype) consists of elderly, predominantly male patients who have a low

DLCO (,45% of the predicted value), are often hypoxaemic, have a significant smoking history, and have risk factors for LHD.<sup>77,78,161,451</sup> In a cluster analysis of 841 newly diagnosed patients with IPAH from the COMPERA registry, 12.6% had a classic phenotype of young, mostly female patients without cardiopulmonary comorbidities, while 35.8% presented with a left heart phenotype and 51.6% with a cardiopulmonary phenotype.<sup>161</sup>

There are no evidence-based rules for determining a patient's phenotype. The AMBITION study used the presence of more than three risk factors for LHD together with certain haemodynamic criteria to exclude patients from the primary analysis.<sup>166</sup> However, the COMPERA cluster analysis mentioned above found that the presence of a single risk factor may change the phenotype.<sup>161</sup> Pending further data, it is the overall profile that should be used to determine a patient's phenotype.

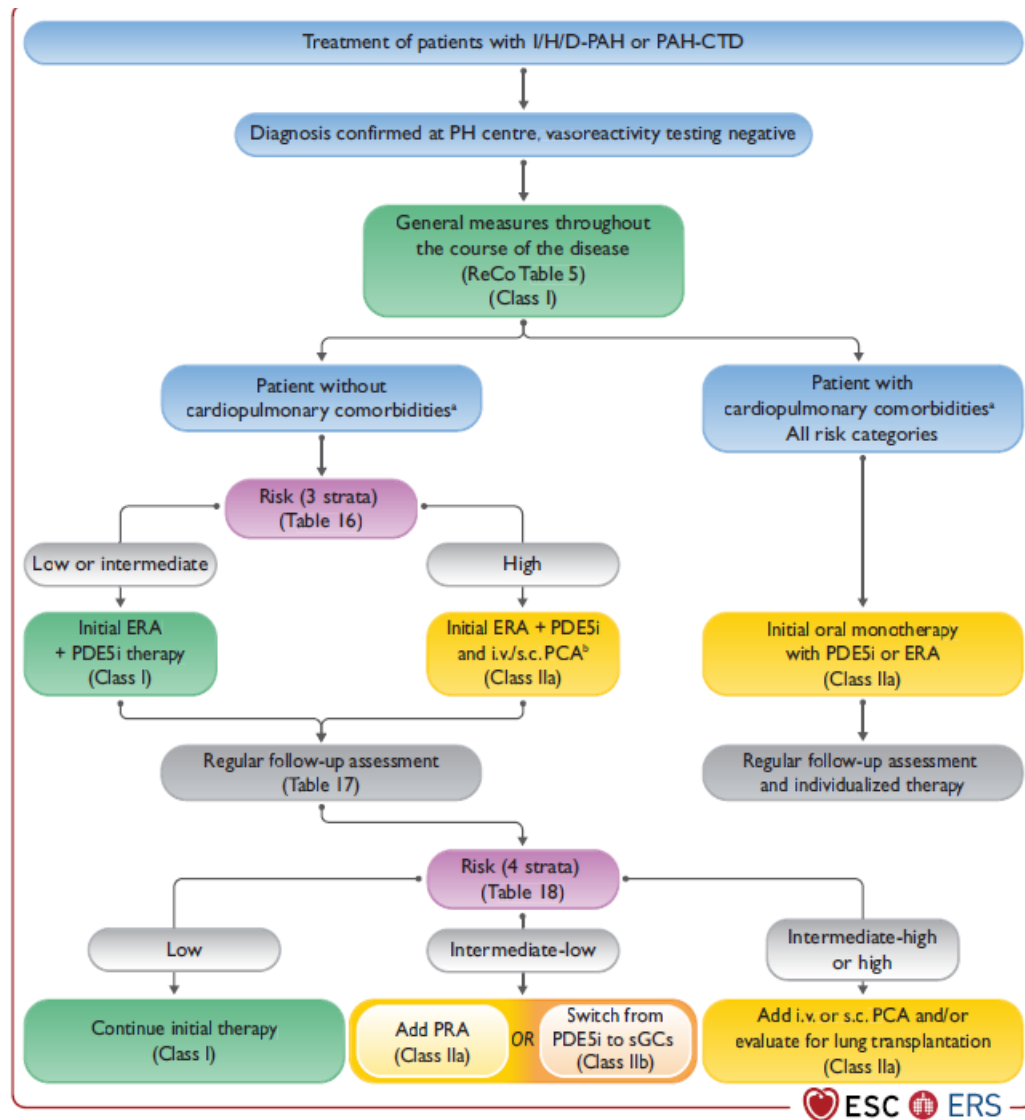
Compared with patients without cardiopulmonary comorbidities, patients with cardiopulmonary comorbidities respond less well to PAH medication, are more likely to discontinue this medication due to efficacy failure or lack of tolerability, are less likely to reach a low-risk status, and have a higher mortality risk. While the age-adjusted mortality of patients with the left heart phenotype seems to be similar to that of patients with classical PAH, patients with a cardiopulmonary phenotype and a low DLCO have a particularly high mortality risk.<sup>77,78,161,450,451</sup>

As patients with cardiopulmonary comorbidities were underrepresented in or excluded from PAH trials, no evidence-based treatment recommendations can be made for this patient population. Registry data suggest that most physicians use PDE5is as primary treatment for these patients. Endothelin receptor antagonists or PDE5i/ERA combinations are occasionally used, but the drug discontinuation rate is higher than in patients with classical PAH.<sup>447,450</sup> A subgroup analysis from AMBITION, which assessed the response to PAH therapy in 105 patients who were excluded from the primary analysis set because of a left heart phenotype, found that these patients—compared with patients in the primary analysis set—had less clinical improvement and a higher likelihood of drug discontinuations due to safety and tolerability with both monotherapy and initial combination therapy.<sup>449</sup> Data from the ASPIRE registry demonstrated that patients with IPAH and a cardiopulmonary phenotype had less improvement in exercise capacity and PROMs compared with patients with classical IPAH.<sup>451</sup>

In patients with a left heart phenotype, ERA therapy is associated with an elevated risk of fluid retention.<sup>449</sup> Moreover, in patients with a cardiopulmonary phenotype, PAH medication may cause a decline in the peripheral oxygen saturation.<sup>452</sup> There is little published experience on the use of prostacyclin analogues or prostacyclin receptor agonists in this patient population.<sup>453</sup>

The lack of solid evidence for treating elderly patients with PAH and cardiopulmonary comorbidities makes treatment recommendations challenging, and patients should be counselled accordingly. In the absence of evidence on treatment strategies in these patients, risk stratification is of limited usefulness in guiding therapeutic decision-making. Initial monotherapy (see Supplementary Data, Table S3) is recommended for most of these patients, with PDE5is being the most widely used compounds according to registry data.<sup>161</sup> Further treatment decisions should be made on an individual basis in collaboration with the PH centre and local physicians.

The treatment algorithm for patients with PAH is shown in Figure 9 and the accompanying section describing the treatment algorithm.



**Figure 9** Evidence-based pulmonary arterial hypertension treatment algorithm for patients with idiopathic, heritable, drug-associated, and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. DLCO, Lung diffusion capacity for carbon monoxide; ERA, endothelin receptor antagonist; I/H/D-PAH, idiopathic, heritable, or drug-associated pulmonary arterial hypertension; iv., intravenous; PAH-CTD, PAH associated with connective tissue disease; PCA, prostacyclin analogue; PDE5i, phosphodiesterase 5 inhibitor; PH, pulmonary hypertension; PRA, prostacyclin receptor agonist; ReCo, recommendation; s.c., subcutaneous; sGCs, soluble guanylate cyclase stimulator. <sup>a</sup>Cardiopulmonary comorbidities are conditions associated with an increased risk of left ventricular diastolic dysfunction, and include obesity, hypertension, diabetes mellitus, and coronary heart disease; pulmonary comorbidities may include signs of mild parenchymal lung disease and are often associated with a low DLCO (<45% of the predicted value). <sup>b</sup>Intravenous epoprostenol or iv./s.c. treprostinil.

77. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, Welte T, Hoeper MM. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017;50:1700354.
78. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575–1585.
129. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
146. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
161. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:1435–1444.
166. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834–844.
167. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–818.

238. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;137:693–704.
292. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Soderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:4175–4181.
295. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1700889.
296. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021;159: 337–346.
299. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, Rundqvist B, Multing J, Nisell MD, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;51:1702310.
303. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:300–309.
361. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemanse J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:113–118.
378. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–1907.
379. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75:55A–62A.
380. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2013;218:199–227.
381. Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test (microP-hPST) for morphometric-based teratogen screening. *Sci Rep* 2017;7:8491.
382. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117:3010–3019.
383. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
384. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwieger B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338–344.
385. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107–112.
386. Weber C, Banken L, Birnboeck H, Schulz R. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:847–854.
387. Wriśhko RE, Dingemanse J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008;48:610–618.
388. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5: 689–702.
389. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1314–1322.
390. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–2157.
391. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
392. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
393. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119: 2894–2903.
394. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:567–576.
395. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369: 330–340.
396. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137.
397. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48: 890–896.
398. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;167:210–217.
399. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
400. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.

401. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.
402. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641–648.
403. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–1439.
404. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858–1865.
405. Boucly A, O'Connell C, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, et al. Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin. *Presse Med* 2016;45:20–28.
406. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL, et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;(160):5–9.
407. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
408. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
409. Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M, Shapiro SM, Tarver JH III, Zwicke DL, et al. Treprostinil administered to treat pulmonary arterial hypertension using a fully implantable programmable intravascular delivery system: results of the DelIVery for PAH trial. *Chest* 2016;150:27–34.
410. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Gall H, Gerhardt Md F, et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1235–1244.
411. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–1922.
412. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;144:952–958.
413. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142: 1383–1390.
414. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127:624–633.
415. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, Pulido T, Sepulveda P, Wang KY, et al. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:707–717.
416. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119–2125.
417. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
418. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galiè N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–880.
419. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522–2533.
- 419a. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A, Lemarié J-C, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:405–413.
420. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016;4:894–901.
421. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grunig E, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1393–1403.
422. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, Argiento P, Bellomo V, Brunetti ND, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:484–492.
423. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1102–1110.
424. Kirtania L, Maiti R, Srinivasan A, Mishra A. Effect of combination therapy of endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase-5 inhibitor on clinical outcome and pulmonary haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2019;39:1031–1044.
425. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016;47:1518–1534.
426. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43:1691–1697.
427. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, Romeo E, Farro A, Papa S, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2020;157:376–383.
428. Boucly A, Savale L, Jais X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:842–854.

429. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:573–584.
430. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, Clerson P, Gressin V, Perchenet L, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;56:2000673. doi:10.1183/13993003.00673-2020.
431. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:37–47.
432. Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:291–305.
433. Hoepfer MM, Pausch C, Grunig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102024. doi:10.1183/13993003.02024-2021.
434. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, Partridge ACR, Liang JC, Swiston J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS Guideline Era. *Eur Respir J* 2022;59:2101552. doi: 10.1183/13993003.01552-2021.
435. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017;50: 1602425.
447. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–880.
448. Khou V, Anderson JJ, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, et al. Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology* 2020;25:863–871.
449. McLaughlin VV, Vachieri JL, Oudiz RJ, Rosenkranz S, Galiè N, Barbera JA, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 2019;38: 1286–1295.
450. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:368–378.
451. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, Charalampopoulos A, Elliot CA, Hamilton N, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;55:2000041.
452. Valentin S, Maurac A, Sitbon O, Beurnier A, Gomez E, Guillaumot A, et al. Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs. *Eur Respir J* 2021;58:2004066.
453. Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, Jenner B, Gaine S, Galiè N, et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2022;24:205–214.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2025)  
am 09.04.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Arterial Hypertension] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] this term only
3	(pulmonary NEAR/6 hypertension):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present
6	#5 with Cochrane Library publication date from Apr 2023 to present
7	#5 NOT #6

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 09.04.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.*

#	Suchschritt
	<b>Leitlinien</b>
1	"pulmonary arterial hypertension"[mh]
2	"hypertension, pulmonary"[majr:noexp]
3	"pulmonary hypertension"[tiab] OR "pulmonary arterial hypertension"[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews</b>
8	(#4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR

#	Suchschritt
	metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews ohne Leitlinien</b>
12	(#11) NOT (#7)
13	(#12) AND ("2023/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	#12 NOT #13

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.04.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al.** 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022;43(38):3618-3731.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2025-B-262

Verfasser	
Name der Institution	DGK; DGIM; DGP; DGPR; DHL
Datum der Erstellung	13. Oktober 2025

Indikation
Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit der WHO-Funktionsklasse (FK) IV, die keine Therapieeskalation mit anderen PAH-Therapien erhalten können.
Fragen zur Vergleichstherapie
<b>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</b> <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<b>I. Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?</b>  Für die Festlegung des Evidenz-basierten Behandlungsstandards für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) sind für Deutschland die zuletzt 2022 aktualisierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) und der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie (European Respiratory Society, ERS) zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie maßgeblich (Humbert et al. 2022a; Humbert et al. 2022b). Zudem wird auch die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR, (2020) berücksichtigt [3]. Entsprechend der Fragestellung fokussiert unsere Stellungnahme auf PAH-Patienten mit World Health Organization funktioneller Klasse (WHO-FC) IV.  Bei der Therapie der PAH muss grundsätzlich zwischen einer gezielten medikamentösen Therapie und Allgemein- bzw. sog. supportiven Maßnahmen unterschieden werden. Zu den supportiven Maßnahmen gehören – je nach individuellem Bedarf – z.B. Diuretika oder Langzeitsauerstofftherapie. Auch Rehabilitationsmaßnahmen werden bei medikamentös stabil eingestellten Patienten in regelmäßigen Abständen empfohlen (Klasse IA-Empfehlung) [1,2]. Letztere werden jedoch explizit unterstützend und zusätzlich zu optimierter medikamentöser Therapie bei stabil eingestellten Patienten empfohlen, da körperliche Anstrengung aufgrund der resultierenden Rechtsherzinsuffizienz andernfalls auch negative und sicherheitsrelevante Auswirkungen haben kann (z.B. Synkopen; kardiale Dekompensation). Zudem sind im Hinblick auf Rehabilitationsmaßnahmen folgende Punkte zu berücksichtigen: <ul style="list-style-type: none"><li>(i) Einige Patienten sind aufgrund ihrer körperlichen Einschränkungen oder aus anderen Gründen nicht zu solchen Maßnahmen in der Lage, dies gilt in besonderem Maße für Patienten in WHO-FC IV;</li><li>(ii) Die Kostenträger lehnen entsprechende Anträge in vielen Fällen ab (persönliche Erfahrung der Autoren dieser Stellungnahme, konkrete Zahlen liegen hierzu nicht vor);</li><li>(iii) Diese Maßnahmen sind während der Pandemie weitgehend zum Erliegen gekommen und laufen jetzt mit sehr viel Rückstau erst langsam wieder an;</li></ul>

- (iv) Insgesamt besteht derzeit für eine flächendeckende Umsetzung ein Mangel an spezialisierten Rehakliniken mit entsprechender Expertise, die ein spezielles Programm für PAH-Patienten anbieten, so dass PAH-Patienten bezüglich dieser nicht medikamentösen Intervention unterversorgt sind.

Supportive Maßnahmen dienen nicht der Behandlung der Erkrankung PAH per se, können aber unterstützend helfen, den Gesamtzustand betroffener Patienten zu verbessern.

**Gezielte medikamentöse PAH-Therapie (für den medikamentösen Behandlungsstandard und die zweckmäßige Vergleichstherapie maßgeblich):**

Zur gezielten medikamentösen Therapie der PAH sind mit Stand 10/2025 Wirkstoffe aus fünf Substanzklassen zugelassen, die als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden können. Zu ihnen gehören (i) Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), (ii) Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i), (iii) lösliche Guanylatzyklase (sGC)-Stimulatoren, (iv) Prostazyklin-Analoga (PCA) bzw. Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (PRA) und (v) Activin-Signalweg-Inhibitoren (ASI). Gemäß den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien richtet sich der Behandlungsstandard bei Patienten mit PAH nach dem individuellen Risikostatus [1,2]. Hierbei werden Patienten nach der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in solche mit niedrigem (< 5 %), intermediärem (5-20 %) oder hohem (> 20 %) Risiko untergliedert. Nach Therapieeinleitung und im weiteren Krankheitsverlauf werden die Patienten in vier Risikokategorien mit entsprechendem 1-Jahres-Mortalitätsrisiko eingeteilt (niedrig [ $\leq 3$  %], intermediär-niedrig [2-7 %], intermediär-hoch [9-19 %] und hoch [ $> 20$  %])(Boucly et al. 2022; Hoeper et al. 2022b). Patienten in der WHO-FC IV gehören in der Regel den beiden letztgenannten Risikogruppen (intermediär-hoch und hoch) an.

Die 2022 ESC/ERS-Leitlinien bieten einen Evidenz-basierten Therapiealgorithmus an (Abb. 1). Dieser unterscheidet bezüglich der Behandlungsempfehlungen zwischen therapienaiven Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung (initiale Therapieentscheidung) und Patienten mit präexistenter Erkrankung, welche bereits vorbehandelt sind (Therapieoptimierung im Verlauf). Die Leitlinien empfehlen dabei jeweils ein Risiko-adaptiertes Vorgehen unter Berücksichtigung der oben genannten Risikostratifizierungs-Modelle.

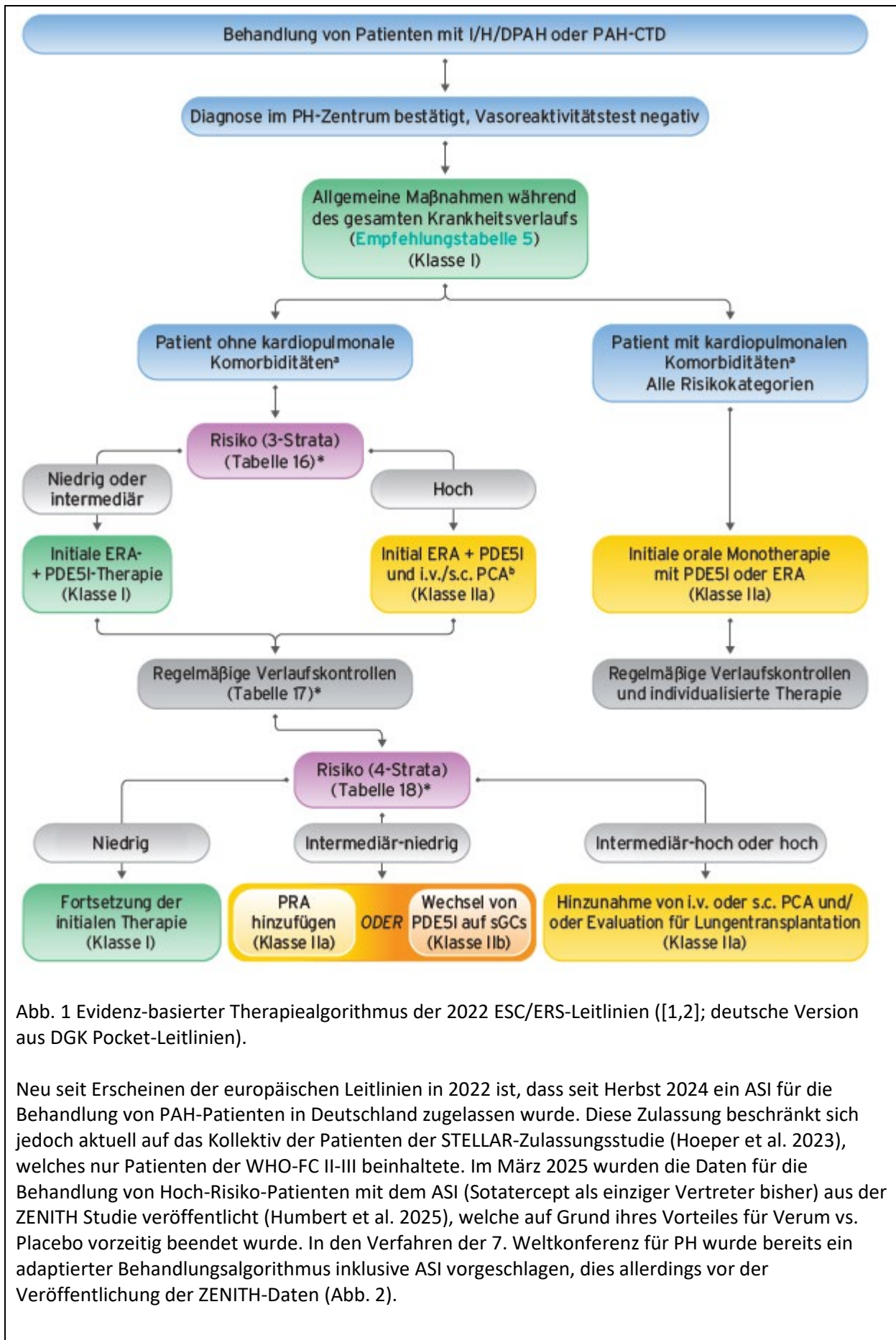


Abb. 1 Evidenz-basierter Therapiealgorithmus der 2022 ESC/ERS-Leitlinien ([1,2]; deutsche Version aus DGK Pocket-Leitlinien).

Neu seit Erscheinen der europäischen Leitlinien in 2022 ist, dass seit Herbst 2024 ein ASI für die Behandlung von PAH-Patienten in Deutschland zugelassen wurde. Diese Zulassung beschränkt sich jedoch aktuell auf das Kollektiv der Patienten der STELLAR-Zulassungsstudie (Hoepfer et al. 2023), welches nur Patienten der WHO-FC II-III beinhaltet. Im März 2025 wurden die Daten für die Behandlung von Hoch-Risiko-Patienten mit dem ASI (Sotatercept als einziger Vertreter bisher) aus der ZENITH Studie veröffentlicht (Humbert et al. 2025), welche auf Grund ihres Vorteiles für Verum vs. Placebo vorzeitig beendet wurde. In den Verfahren der 7. Weltkonferenz für PH wurde bereits ein adaptierter Behandlungsalgorithmus inklusive ASI vorgeschlagen, dies allerdings vor der Veröffentlichung der ZENITH-Daten (Abb. 2).

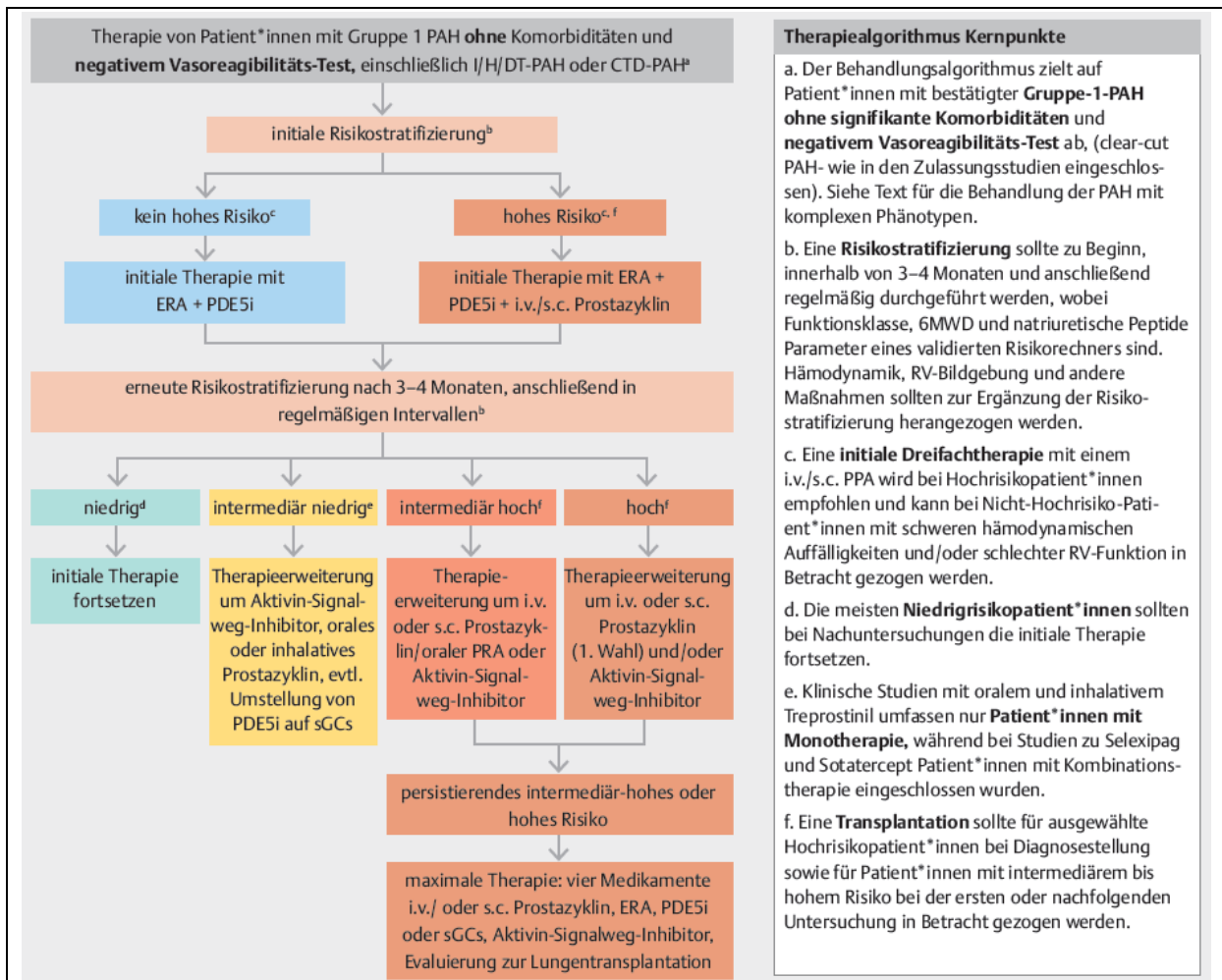


Abb. 2 Vorgeschlagener neuer Behandlungsalgorithmus der Weltkonferenz für PH in 2024 mit Activin-Signalweg-Inhibitor übersetzt aus (Chin et al. 2024) in (Grünig et al. 2025)

Die ESC/ERS-Leitlinien definieren eine ERA/PDE5i-Kombinationstherapie als Standardtherapie für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Sterblichkeitsrisiko (überwiegend WHO-FC II und III, sehr selten WHO-FC IV). Initiale Monotherapien (gefolgt von einer sequentiellen Kombinationstherapie falls klinisch indiziert) werden nur noch für Patienten mit seltenen Formen der PAH (PAH bei portaler Hypertension, HIV-Infektion) sowie bei Patienten mit relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen empfohlen (Humbert et al. 2022a; Humbert et al. 2022b).

Patienten mit neu diagnostizierter PAH und niedrigem bzw. intermediärem Risiko:

Für Patienten mit negativem Vasoreagibilitätstest und niedrigem oder intermediärem Risiko (überwiegend WHO-FC II und III, sehr selten WHO-FC IV) wird eine initiale duale orale Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i empfohlen. Die Empfehlung dieser Behandlungsstrategie basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der AMBITION-Studie (first-line combination therapy with AMBrisentan and Tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension), in der gezeigt wurde, dass bei neu diagnostizierter PAH und demnach therapienaiven Patienten eine „upfront combination therapy“ mit dem PDE5i Tadalafil und dem ERA Ambrisentan im Hinblick auf die Verhinderung von Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignissen einer Monotherapie mit einer dieser Substanzen deutlich überlegen war (Galie et al. 2015).

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie (TRITON) untersuchte den Stellenwert einer „upfront triple combination therapy“ inklusive Gabe des oralen Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten Selexipag versus Placebo zusätzlich zu einer initialen ERA/PDE5i-Kombinationstherapie (hier

Macitentan/Tadalafil). In dieser Studie zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen durch Selexipag versus Placebo im Hinblick auf primäre (Reduktion des pulmonal vaskulären Widerstandes) und sekundäre Endpunkte im Kontext der initialen Therapiestrategie. Jedoch bestätigte die TRITON-Studie die Wirksamkeit der ERA/PDE5i-Kombinationstherapie mit deutlichen Verbesserungen von 6-Minuten Gehstrecke (Zunahme von 56 m nach 26 Wochen) und Hämodynamik (Reduktion des pulmonal vaskulären Widerstands um 52 % nach 26 Wochen) (Chin et al. 2021). Die in dieser Studie beobachteten Verbesserungen von Hämodynamik und 6-Minuten Gehstrecke lagen deutlich über dem, was bisher unter Monotherapie beobachtet wurde (Galie et al. 2005a; Galie et al. 2009; Galie et al. 2005b).

Die initiale Kombinationstherapie mit Ambrisentan bzw. Macitentan und Tadalafil hat in den ESC/ERS-Leitlinien aufgrund der Datenlage Empfehlungsgrad IB erhalten (Humbert et al. 2022a; Humbert et al. 2022b). Eine initiale Kombinationstherapie mit anderen ERA bzw. PDE5i kann ebenfalls erwogen werden, allerdings gab es dazu bisher lediglich unkontrollierte Daten aus Fallserien. Es sollte jedoch beachtet werden, dass eine Kombination des ERA Bosentan mit dem PDE5i Sildenafil zur Reduzierung von Morbidität und Mortalität auf Grund sich gegenseitig beeinflussender Wirkspiegel nicht empfohlen wird (III B) [1,2].

Eine initiale Monotherapie (üblicherweise mit einem PDE-5i oder einem ERA) wird empfohlen bei älteren Patienten mit relevanten kardiopulmonalen Komorbiditäten sowie bei Patienten mit assoziierter PAH, z.B. bei HIV-Infektion oder Lebererkrankungen.

#### **Patienten mit neu diagnostizierter PAH und hohem Risiko**

Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko befinden sich meist in WHO-FC III oder IV. Wichtig zu beachten ist jedoch, dass die Risikostratifizierung nicht mit der WHO-FC gleichzusetzen ist, da die WHO-FC Klasse lediglich ein Aspekt der Risikostratifizierung ist. Bei Hoch-Risiko-Patienten wird in den aktuellen Leitlinien eine initiale dreifach Therapie von ERA + PDE-5i und einem i.v. oder sc. PCA empfohlen [1,2]. Diese Empfehlung basiert primär auf Fallserien und Registerdaten, die ein besseres Überleben von Hoch-Risikopatienten mit einer Dreifach-Therapie im Vergleich zu einer Mono- oder Zweifach-Therapie zeigten.

Eine Registerstudie untersuchte die initiale Dreifach-Therapie bei 19 PAH-Patienten in WHO-FC III und IV (Sitbon et al. 2014). Sie erhielten die Dreifach-Therapie mit dem PDE5i Sildenafil, dem ERA Bosentan und dem PCA i.v. Epoprostenol. Während zum Zeitpunkt der Diagnose zehn der Patienten in WHO-FC IV waren, konnten sich alle nach vier Monaten auf eine niedrigere WHO-FC verbessern (Sitbon et al. 2014). Eine retrospektive Studie, die eine initiale Dreifach-Therapie mit dem PDE5i Tadalafil, dem ERA Ambrisentan und dem PCA s.c. Treprostinil bei 21 Hoch-Risiko-PAH-Patienten untersuchte, zeigte ähnliche Verbesserungen (D'Alto et al. 2020). In dem Kollektiv waren zu Beginn der Studie neun Patienten in WHO-FC IV, die sich alle in eine niedrigere WHO-FC durch die Dreifach-Therapie verbessern konnten (D'Alto et al. 2020). Eine dritte retrospektive Analyse untersuchte das Überleben von 984 PAH-Patienten, die zu Diagnose entweder eine Mono-, Zweifach-, oder Dreifach-Therapie erhielten (Boucly et al. 2021). Die Patienten mit Dreifach-Therapie waren jünger, hatten weniger Komorbiditäten und wiesen eine schlechtere Hämodynamik auf. Sie erhielten neben ERA und PDE5i parenterales Epoprostenol oder Treprostinil als maximale Therapie. Patienten der WHO-FC IV waren jedoch in allen drei Gruppen vertreten (Mono-Therapie 11 %, Zweifach-Therapie 19 % und Dreifach-Therapie 43 % WHO-FC IV). Patienten der Dreifach-Therapie-Gruppe hatten trotz eines zu Beginn höheren Risikos zu versterben die beste 5-Jahres-Überlebensrate mit 91 % im Vergleich zu nur 61 % in beiden anderen Gruppen (Boucly et al. 2021).

#### **Vorbehandelte Patienten mit intermediärem und hohem Risiko unter Therapie:**

Für Patienten, die unter bestehender PAH-Therapie ein intermediär-niedriges oder intermediär-hohes Risiko aufweisen, wird eine Therapieeskalation empfohlen. Bei Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko (überwiegend, aber nicht ausschließlich WHO-FC II und III) war dies bislang zunächst die Hinzunahme von Selexipag – entsprechend der Daten der GRIPHON-Studie (Sitbon et al. 2015) – oder alternativ der Wechsel von PDE5i auf den sGC-Stimulator Riociguat – entsprechend der REPLACE-Studie (Hoepfer et al. 2021).

Bei Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Risiko (überwiegend, aber nicht ausschließlich WHO-FC III und IV) galt bislang die Hinzunahme eines parenteral verabreichten Prostazyklinderivates als Therapie der Wahl. Dieses ist die einzig mögliche, aktuell zugelassene Therapieeskalation in Deutschland und stellt für diese Patienten oft die einzige und letzte therapeutische Option vor der Evaluierung einer Lungentransplantation dar.

Diese Empfehlungen sind jedoch nicht durch randomisierte, kontrollierte Studien gestützt. Angesichts der Schwere der Erkrankung wäre es jedoch unethisch gewesen, Patienten in eine Kontrollgruppe zu randomisieren und die möglicherweise rettende Behandlung vorzuenthalten. Auch eine Verblindung der Therapie (chirurgische Pumpenimplantation) war in Anbetracht des erforderlichen operativen Eingriffes keine Option. Außerdem wurden in früheren Studien hauptsächlich therapienaive, schwer erkrankte Patienten (vorwiegend im hohen Risikobereich) für die Evaluation der Auswirkungen parenteraler PCAs berücksichtigt (Hiremath et al. 2010; Simonneau et al. 2002). Die meisten verfügbaren Daten, die im Rahmen randomisiert Placebo-kontrollierten Studien zu Therapien mit parenteralem Treprostinil stammen nämlich aus einer Zeit, in der andere PAH-Medikamente noch nicht verfügbar waren, daher wurden damals ausschließlich Studien mit PCAs als Monotherapie durchgeführt.

In einer ersten doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie wurde eine dosisabhängige Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der pulmonalen Hämodynamik und der Symptome durch die Behandlung mit s.c. Treprostinil festgestellt (Simonneau et al. 2002). In der Studie befanden sich zu Beginn 8% der Patienten in WHO-FC IV. Die am stärksten körperlich eingeschränkten Patienten zeigten die größte Verbesserung ihrer körperliche Belastbarkeit nach 12 Wochen s.c. Treprostinil. Das Sicherheitsprofil des Medikaments in der vierjährigen Open-Label-Verlängerungsphase der Studie zeigte keine zusätzlichen unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit dem Medikament, während sich die Überlebensrate in der s.c. Treprostinil-Gruppe deutlich verbesserte (Barst et al. 2006). Hierbei wurde die Effektivität einer s.c. Langzeit-Treprostinil-Monotherapie anhand 860 PAH-Patient\*innen demonstriert, wobei die Überlebensrate nach einem Jahr insgesamt 87 % und nach vier Jahren 68 % betrug für alle Patienten, während das Überleben für Patienten in WHO-FC IV 71% nach einem Jahr und 52% nach drei Jahren betrug (Barst et al. 2006). Insgesamt befanden sich 9% der Patienten in WHO-FC IV. Bereits der Überlebensvorteil von Patienten in WHO-FC III zu IV war signifikant höher.

Allerdings erwies sich das parenterale Treprostinil auch in späteren Open-Label-Studien als wirksam zur Verbesserung der Symptome, Hämodynamik und der Prognose bei Patienten mit PAH (Grünig et al. 2016; Skoro-Sajer et al. 2018). In der 12-monatigen Studie mit 32 PAH-Patienten bei angeborenen Herzfehlern waren zu Studienstart 53% in der WHO-FC IV. Alle diese Patienten verbesserten sich nach 12 Monaten in die WHO-FC III oder sogar WHO-FC II (Skoro-Sajer et al. 2018). In der 16-wöchigen prospektiven, multizentrischen Open-Label—RAPID-Studie mit s.c. Treprostinil wurde neben der zunehmenden Belastbarkeit auch eine signifikante Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik bei vortherapierten PAH-Patienten festgestellt (Grünig et al. 2016). Von den 39 Patienten konnten 25% ihre WHO-FC verbessern.

Eine retrospektive multizentrische Studie mit 126 Patient\*innen, die bereits nicht ausreichend vorbehandelt waren, untersuchte die Auswirkung des i.v. Treprostinil auf das Risikoprofil von

Patienten mit PAH und die daraus resultierenden Auswirkungen auf das Überleben. Das Erreichen eines niedrigen Risikobereichs war mit einer deutlich besseren Überlebensrate (5-Jahres-Überlebensrate > 90 %) assoziiert, verglichen mit Patient\*innen die unter Therapie unverändert in der Gruppe mit intermediärem oder hohem Risiko verblieben (5-Jahres-Überlebensrate von 28 %) (Olsson et al. 2019). Von den 21 der Patienten in WHO-FC IV konnten sich jedoch lediglich 3 so verbessern, dass sie nach 6-12 Monaten in den niedrigen Risikobereich fielen.

In einer retrospektiven Langzeitstudie konnte bei schwer erkrankten Patienten in WHO II-IV durch die Verabreichung von Treprostinil als Zusatz zur oralen, dualen PAH-Kombinationstherapie die körperliche Leistungsfähigkeit, die Größe des rechten Herzens und dessen Funktion innerhalb der ersten 12 Monate signifikant verbessert werden (Harutyunova et al. 2023). Somit ist parenterales PCA essentiell für die Behandlung von PAH-Patienten, die trotz dualer Kombinationstherapie immer noch in ein hohes (>20%) Risiko haben innerhalb des nächsten Jahres zu versterben.

Inzwischen konnte in einer weiteren Phase-III-Studie – der ZENITH Studie – gezeigt werden, dass auch Patienten mit schwerer PAH, die mit den bisher zur Verfügung stehenden drei PAH-Therapieansätzen als austherapiert galten, von einer Therapie mit dem ASI Sotatercept profitieren können.

Die ZENITH-Studiendaten zu Sotatercept bei PAH-Patienten mit hohem Sterblichkeitsrisiko trotz bestehender, maximal tolerierter Hintergrundtherapie zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes Versterben, Lungentransplantation und Hospitalisierung >24 h wegen einer Verschlechterung der PAH im Gegensatz zu Placebo (Humbert et al. 2025). Es wurden PAH-Patienten der WHO-FC III und IV eingeschlossen oder solche, die mit dem vor allem in USA gebräuchlichen Risikorechner REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) einen Punktwert >9 erreichten. PAH-Patienten waren hereditär, idiopathisch, hatten assoziierte Bindegewebserkrankungen oder einfache, chirurgisch korrigierte kongenitale Herzfehler mit einem vorherigen Shunt.

Es wurde mit 172 Patienten die geplante Fallzahl von 166 übertroffen. Eine Randomisierung erfolgte 1:1 Placebo vs. Sotatercept zusätzlich zur vorbestehenden Therapie, mehrheitlich 3-fach Kombinationstherapie. Die Patienten in der Sotatercept-Gruppe hatten ein 76%-ig niedriges Risiko den kombinierten Endpunkt zu erreichen. In der Verumgruppe trat bei 17,4 % der Patienten ein entsprechendes Ereignis auf, in der Placebogruppe waren es 54,7 %.

In einem medianen Verlaufszeitraum von 10,6 Monaten verstarben in der Sotatercept-Gruppe 7 Patienten im Vergleich zu 13 Patienten in der Placebogruppe (medianer Verlauf 7,1 Monate). Auch eine Lungentransplantation wurde nur bei einem Patienten unter Sotatercept im Gegensatz zu 6 Patienten in der Placebogruppe durchgeführt. In der Placebogruppe wurden zudem die Hälfte aller Patienten (50%) wegen einer Verschlechterung der PAH hospitalisiert im Vergleich zu 9% in der Sotatercept-Gruppe.

Aufgrund dieser Überlegenheit wurde die Studie entsprechend dem Votum eines unabhängigen Komitees vorzeitig beendet. Eine Fortsetzung der Studie war aus ethischen Gründen (des Vorenthaltens von Sotatercept in der Placebo-Gruppe) nicht vertretbar.

Auch bei den sekundären Endpunkten – Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Biomarker, pulmonaler Gefäßwiderstand – ergab sich ein deutlicher Nutzen von Sotatercept.

Durch den vorzeitigen Studienabbruch konnte dieser Nutzen nicht statistisch ausgewertet werden.

Deutlich vermehrt berichtete Nebenwirkungen in der Sotaterceptgruppe waren Epistaxis (44% vs. 9%), Teleangiectasien (26% vs. 4%), Zahnfleischbluten (10% vs. 2%), Erbrechen (13% vs. 6%) und Rückenschmerzen (11% vs. 6%). Es hat jedoch keiner der Teilnehmer aufgrund der unerwünschten (z.T. schweren) Nebenwirkungen in der Verumgruppe die Studie abgebrochen.

Auch in der Subgruppe der 44/172 Patienten in WHO-FC IV zeigte sich ein Vorteil für Sotatercept vs. Placebo in Bezug auf den primären Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkt (Abb. 3) (Humbert et al. 2025).

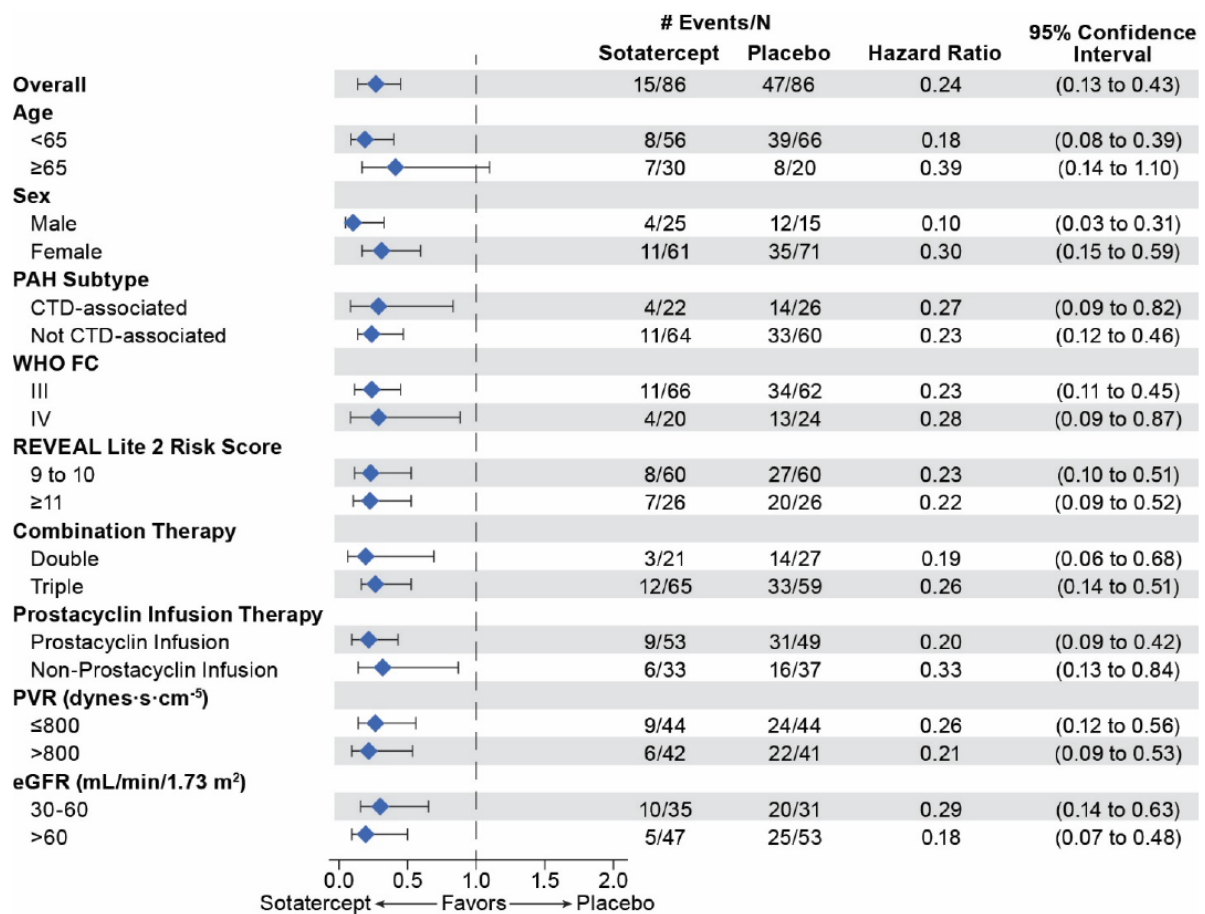


Abb.3 Forest-Plot für die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung in der Intention-to-Treat Kohorte aus dem Anhang von (Humbert et al. 2025)

Die aktuelle Zulassung in Deutschland von dem ASI Sotatercept beschränkt sich auf Patienten der WHO-FC II-III. Durch die kürzlich veröffentlichten, eindrücklichen ZENITH-Studiendaten wird jedoch eine Erweiterung der Zulassung auf Patienten mit WHO-FC IV erwartet.

## II. Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zur Beantwortung der Frage nach der aktuellen Versorgungspraxis in Deutschland wurde eine aktuelle Analyse des COMPERA-Registers berücksichtigt, in dessen Rahmen alle Patienten mit neu diagnostizierter PAH in dem Zeitraum 01.01.2015 bis 31.12.2024 ausgewertet wurden. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um die aktuelle Versorgungsrealität abzubilden. COMPERA ist ein prospektives, multizentrisches, multinationales Register, welches Patienten mit allen Formen der pulmonalen Hypertonie einschließt. Die hier gezeigte Analyse beschränkt sich auf in Deutschland eingeschlossene PAH-Patienten der WHO-FC IV. Insgesamt waren zum Stichtag 13.501 Patienten in COMPERA registriert. Von diesen Patienten waren folgende Gruppen aus den jeweils genannten Gründen nicht für die Auswertung relevant (mehr als einer der folgenden Gründe konnte zutreffen):

- n=272 Patienten nicht ≥ 18 Jahre alt,
- n=7.426 Patienten nicht PAH nach Nizza-Klassifikation (PH-Gruppe 1),
- n=2.424 Patienten nicht aus deutschen Zentren,
- n=6.432 Patienten diagnostiziert vor 2015,

- n=2.606 Patienten mit WHO-FC nicht der Klasse IV zugehörig.

Somit waren n=309 Patienten mit PAH in der WHO-FC IV mit Diagnosestellung zwischen 01.01.2015 und 31.12.2024 für die Analyse verwertbar. Die entsprechenden Daten dieser Patienten sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen. Tabelle 1 fasst die Basis-Charakteristika der Patienten bei Diagnosestellung zusammen. Tabelle 2A zeigt das Therapieregime der gezielten PAH-Therapie zu Diagnose sowie Tabelle 2B bei erster Verschlechterung zu WHO-FC IV im Verlauf (TP1) und 3 bis 12 Monate später (TP2).

	n=309
Age [years]	68.5 (15.1), 72.0 [19.0, 92.0], 61.0 - 79.0
Sex	
Male	118 (38.2%)
Female	191 (61.8%)
Dana Point classification	
1.1 Idiopathic PAH	219 (70.9%)
1.2 Heritable PAH	5 (1.6%)
1.3 Drug- and toxin-induced PAH	4 (1.3%)
1.4 Associated PAH	77 (24.9%)
1.5 PVOD/PCH	4 (1.3%)
Year of diagnosis	
2015	48 (15.5%)
2016	55 (17.8%)
2017	22 (7.1%)
2018	28 (9.1%)
2019	29 (9.4%)
2020	32 (10.4%)
2021	30 (9.7%)
2022	18 (5.8%)
2023	27 (8.7%)
2024	20 (6.5%)

Tabelle 1 Baseline-Charakteristika der selektierten, erwachsenen PAH-Patienten in WHO-FC IV in Deutschland, bei denen während des Zeitraums 01.01.2015 und 31.12.2024 eine gezielte PAH-Therapie eingeleitet wurde. Daten repräsentieren Mittelwert (SD), Median [Min, Max], Q1-Q3 oder Anzahl (%).

<b>A</b>	3 months n=290	<b>B</b>	TP1 n=392	TP2 n=282
PDE5i	245 (84.5%)	PDE5i	299 (76.3%)	220 (78.0%)
ERA	96 (33.1%)	ERA	191 (48.7%)	145 (51.4%)
sGC	21 (7.2%)	sGC	47 (12.0%)	35 (12.4%)
ASI	0 (0.0%)	ASI	2 (0.5%)	0 (0.0%)
PCA	25 (8.6%)	PCA	66 (16.8%)	52 (18.4%)
IV/SC	9 (3.1%)	IV/SC	26 (6.6%)	23 (8.2%)
other	16 (5.5%)	other	40 (10.2%)	29 (10.3%)
No therapy	5 (1.7%)	No therapy	24 (6.1%)	15 (5.3%)
Mono therapy	197 (67.9%)	Mono therapy	190 (48.5%)	127 (45.0%)
Dual therapy	74 (25.5%)	Dual therapy	120 (30.6%)	95 (33.7%)
Triple therapy	14 (4.8%)	Triple therapy	57 (14.5%)	45 (16.0%)
		Quadruple therapy	1 (0.3%)	0 (0.0%)

Tabelle 2 Therapie-Regime A) Patienten mit WHO-FC IV bis zu 3 Monaten nach Diagnose B) Patienten zum ersten Mal mit WHO-Funktionsklasse IV (TP1) und 3-12 Monate nach diesem Zeitpunkt (TP2); n (%).

Wie den Zahlen zu entnehmen ist, sind die am häufigsten eingesetzten PAH-Therapien in Deutschland bei Patienten mit WHO-FC IV somit eine orale Mono- oder Zweifach-Kombinationstherapie, ganz überwiegend bestehend aus ERA und PDE5i. Das zahlenmäßige Überwiegen der Monotherapie erklärt sich aus dem hohen Anteil älterer Patienten (im Median 72 Jahre) mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen in COMPERA (Hoepfer et al. 2020; Rosenkranz et al. 2022). Vorangegangene Analysen haben gezeigt, dass die Mehrzahl der in Deutschland behandelten PAH-Patienten ohne relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen mit einer ERA/PDE5i-Kombinationstherapie behandelt wird (Hoepfer et al. 2022a).

Nur 8,6 % erhielten bereits in der Initialtherapie ein PCA (Tabelle 2A). Wenn die Patienten im Verlauf in WHO-FC IV eingestuft wurden, erhielten diese zu 17-18% ein PCA (Tabelle 2B).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Die Behandlungsentscheidungen stehen im Einklang mit den ESC/ERS-Leitlinien und richten sich nach den o.g. Kriterien, also (i) Form der PAH, (ii) Schwere der Erkrankungen (festgelegt anhand einer strukturierten Risikoabschätzung sowie an hämodynamischen Kriterien und Rechtsherz-Parametern), und (iii) dem Vorliegen relevanter kardiopulmonaler Begleiterkrankungen.

Die üblichen Therapieentscheidungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Therapienaive Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder Medikamenten-assoziiertes PAH sowie PAH bei Bindegewebserkrankungen ohne relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen und PAH bei korrigierten angeborenen Herzfehlern mit niedrigem oder intermediärem Sterblichkeitsrisiko (überwiegend WHO-FC II/III): Initiale duale ERA/PDE5i-Kombinationstherapie (bei hohem Sterblichkeitsrisiko + i.v./s.c. Prostazyklin). Bei unzureichendem Therapieansprechen Therapieerweiterung um ASI oder Prostazyklinanaloga bzw. Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten.

- Therapienaive Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder Medikamenten-assoziiertes PAH sowie PAH bei Bindegewebserkrankungen ohne relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen und PAH bei korrigierten angeborenen Herzfehlern mit hohem Sterblichkeitsrisiko (überwiegend WHO-FC III/IV): Initiale Kombinationstherapie aus ERA, PDE5i + i.v./s.c. Prostazyklinen. Bei unzureichendem Therapieansprechen bzw. im weiteren Verlauf aus prognostischen Gründen sowie zur Deeskalation der Prostazyklintherapie: Therapieerweiterung um ASI.
- Patienten mit PAH bei portaler Hypertension oder HIV-Infektion unabhängig von der Funktionsklasse: Primäre Monotherapie mit ERA oder PDE5i; bei unzureichendem Ansprechen im Verlauf ERA/PDE5i-Kombinationstherapie; im Verlauf individuelle Entscheidung bezüglich des Einsatzes weiterer PAH-Medikamente.
- Patienten mit allen Formen der PAH und relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen: Primäre Monotherapie, in Deutschland üblicherweise mit PDE5i; im Verlauf individuelle Entscheidung bezüglich des Einsatzes von Kombinationstherapien.

Zusammenfassend ist es schwierig, einen Therapiestandard für Patienten mit PAH in Funktionsklasse IV zu definieren: Entsprechend der gültigen Leitlinien würde man grundsätzlich eine 3-fach-Therapie inklusive parenteraler Prostanoidanaloga erwarten, doch die Versorgungsrealität in Deutschland ist ausweislich der COMPERA-Daten eine andere, da die Mehrheit dieser Patienten mit einer Mono- oder dualen Kombinationstherapie behandelt wird. Gleichzeitig gibt es für diese Patientengruppe kaum wissenschaftliche Evidenz aus prospektiven, kontrollierten klinischen Studien, da diese nahezu ausschließlich Patienten in den Funktionsklassen II und III eingeschlossen haben.

Die Fachgesellschaften empfehlen daher, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit PAH im Funktionsstadium IV jegliche zugelassene PAH-Therapie inklusive einer 3-fachen Kombinationstherapie zu akzeptieren.

## Referenzen:

- Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, and Rubin LJ. (2006). *Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil*. Eur Respir J. 28(6):1195-1203.
- Boucly A, Savale L, Jais X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, Beurnier A, Bourdin A, Bouvaist H, Bulfon S, Chabanne C, Chaouat A, Cottin V, Dauphin C, Degano B, De Groote P, Favrolt N, Feng Y, Horeau-Langlard D, Jevnikar M et al. (2021). *Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension*. Am J Respir Crit Care Med. 204(7):842-854.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prevot G, Chaouat A, Picard F, Horeau-Langlard D, Bourdin A, Jutant EM, Beurnier A, Jevnikar M, Jais X, Simonneau G, Montani D, Sitbon O, and Humbert M. (2022). *External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry*. Eur Respir J. 59(6).
- Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, McLaughlin VV, and Sitbon O. (2024). *Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J. 64(4).
- Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grunig E, Hoeper MM, Martin N, Mathai SC, McLaughlin VV, Perchenet L, Poch D, Saggat R, Simonneau G, and Galie N. (2021). *Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension*. J Am Coll Cardiol. 78(14):1393-1403.
- D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, Romeo E, Farro A, Papa S, Sarubbi B, Russo MG, Vizza CD, Golino P, and Naeije R. (2020). *Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension*. Chest. 157(2):376-383.
- Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, Frost AE, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H, and Rubin LJ. (2005a). *Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol. 46(3):529-535.
- Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, and Investigators A. (2015). *Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med. 373(9):834-844.
- Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, and Barst RJ. (2009). *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation. 119(22):2894-2903.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, and Simonneau G. (2005b). *Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med. 353(20):2148-2157.
- Grünig E, Benjamin N, Lange TJ, Krueger U, Klose H, Neurohr C, Wilkens H, Halank M, Seyfarth HJ, Held M, Traube A, Pernow M, Grover ER, Egenlauf B, Gerhardt F, Viethen T, and Rosenkranz S. (2016). *Safety, Tolerability and Clinical Effects of a Rapid Dose Titration of Subcutaneous Treprostinil Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Multi-Centre Trial*. Respiration. 92(6):362-370.
- Grünig E, Milger K, Omlor A, Florea A, Egenlauf B, Ladage D, Skowasch D, Pittrow D, Harbaum L, Halank M, Tutarel O, Csonka PK, Harutyunova S, Ulrich S, Lange TJ, Sonnweber T, Hess V, Kneidinger N, and Klose H. (2025). *[Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension]*. Pneumologie. 79(10):775-786.
- Harutyunova S, Benjamin N, Eichstaedt C, Marra AM, Xanthouli P, Nagel C, Grünig E, and Egenlauf B. (2023). *Long-Term Safety, Outcome, and Clinical Effects of Subcutaneous and Intravenous Treprostinil Treatment in Patients with Severe Chronic Pulmonary Arterial Hypertension*. Respiration. 102(8):579-590.
- Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ, and Group TS. (2010). *Exercise improvement and*

- plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial.* J Heart Lung Transplant. 29(2):137-149.
- Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, Grünig E, Jansa P, Klinger JR, Langleben D, McLaughlin VV, Meyer GMB, Ota-Arakaki J, Peacock AJ, Pulido T, Rosenkranz S, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Chang M et al. (2021). *Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial.* Lancet Respir Med. 9(6):573-584.
- Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopec G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J et al. (2023). *Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.* N Engl J Med. 388(16):1478-1490.
- Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, Benjamin N, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ et al. (2020). *Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry.* J Heart Lung Transplant. 39(12):1435-1444.
- Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson KM, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Rosenkranz S, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Lange TJ, Kabitz HJ et al. (2022a). *Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry.* Eur Respir J. 59(6):2102024.
- Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Skowasch D, Behr J et al. (2022b). *COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J. 60(1).
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK et al. (2022a). *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* Eur Respir J. 61(1):2200879.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK et al. (2022b). *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* Eur Heart J. 43(38):3618-3731.
- Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Moles VM, Savale L, Vizza CD, Rosenkranz S, Shi Y, Miller B, Mackenzie HS, Kim SS, Loureiro MJ, Patel MJ, Koglin J et al. (2025). *Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death.* N Engl J Med.
- Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Heine A, Ghofrani HA, Fuge J, Ewert R, and Hoeper MM. (2019). *Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension.* J Heart Lung Transplant. 38(7):748-756.
- Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Delcroix M, Ghofrani HA, Ewert R, Kabitz H-J, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth H-J et al. (2022). *Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis.* The Journal of Heart and Lung Transplantation. 42(1):102-114.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, and Rubin LJ. (2002). *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med. 165(6):800-804.

- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV, and Investigators G. (2015). *Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med. 373(26):2522-2533.
- Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, Bouvaist H, Dauphin C, Picard F, Bulifon S, Montani D, Humbert M, and Simonneau G. (2014). *Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study*. Eur Respir J. 43(6):1691-1697.
- Skoro-Sajer N, Gerges C, Balint OH, Kohalmi D, Kaldararova M, Simkova I, Jakowitsch J, Gabriel H, Baumgartner H, Gerges M, Sadushi-Kolici R, Celermajer DS, and Lang IM. (2018). *Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension*. Heart. 104(14):1195-1199.