

Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie

Hossein Ardeschir Ghofrani, Robert Voswinckel, Frank Reichenberger, Friedrich Grimminger, Werner Seeger¹

Zusammenfassung

Trotz aller Fortschritte in der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie gibt es bisher keine Aussicht auf Heilung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Mit der Einführung effektiver und nonparenteraler Medikamente (z.B. orale Endothelin-Rezeptor-Antagonisten [ERA], inhalative Prostanoiden) haben sich jedoch die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Prognose der Patienten in den letzten Jahren erheblich verbessern lassen. Die Anwendbarkeit dieser Medikamente ist aber durch die z.T. gravierenden Nebenwirkungen und/oder aufwendigen Applikationsformen eingeschränkt. Ob selektive ERA aufgrund ihrer Spezifität für den A-Rezeptor Vorteile gegenüber dem nichtselektiven ERA Bosentan im Hinblick auf Nebenwirkungen, aber auch in Bezug auf die Effektivität haben, wird erst nach Auswertung der derzeit laufenden Zulassungsrelevanten Studien mit Ambrisentan und Sitaxsentan zu eruieren sein. Inhaliertes Treprostinil könnte aufgrund seiner hohen Selektivität für die pulmonale Zirkulation sowie auf-

grund der längeren Wirkung einen Vorteil gegenüber dem bereits zugelassenen inhalierten Iloprost haben. Bisher stehen jedoch noch Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie aus, die die Wirksamkeit dieser Therapie in der chronischen Anwendung dokumentieren. Der selektive Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Inhibitor Sildenafil ist im Vergleich zu den vorgenannten Substanzen bereits am nächsten zur klinischen Zulassung. Sildenafil erwies sich bei verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie als starker pulmonal selektiver Vasodilatator. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie zur Anwendung von Sildenafil bei pulmonalarterieller Hypertonie bestätigen die hervorragende Wirksamkeit dieses Medikaments bei exzellenter Verträglichkeit. Kombinationstherapien stellen bei allen noch zu erwartenden Fortschritten in der Entwicklung einzelner Substanzen die aussichtsreichste zukünftige Therapieoption dar. Kontrollierte Studien zur Überprüfung dieser Option, unter Berücksichtigung verschiedener Medikamentenkombinationen, befinden sich bereits in Planung.

Schlüsselwörter: Pulmonale Hypertonie · Vasodilatative Therapie · Stickstoffmonoxid · Prostacyclin · Endothelinantagonist · Phosphodiesteraseinhibitoren · Kombinationstherapien

Herz 2005;30:296–302

DOI 10.1007/s00059-005-2695-4

Emerging Therapies for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Abstract

Besides all progress in the therapy of pulmonary arterial hypertension over the past years, there is still no cure for this devastating disease. By introducing effective and nonparenteral medications (e.g., oral endothelin receptor antagonists [ERAs], inhaled prostanoids), quality of life, exercise tolerance and prognosis of patients have substantially improved. However, applicability of these therapies can be hampered by serious side effects and/or the necessity for elaborate application techniques. Whether selective ERAs – due to their specificity for the A-type receptor – have potential benefits over the nonselective ERA bosentan remains to be answered by

the analysis of pivotal trials recently carried out with ambrisentan and sitaxsentan. Inhaled treprostinil can potentially have benefits over the already approved inhaled iloprost, related to its higher pulmonary selectivity as well as to the longer biological half-life. However, this has yet to be proven in long-term randomized controlled trials. In comparison to the previously mentioned substances, the selective phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor sildenafil approached approval closest as new therapy for pulmonary arterial hypertension. Oral sildenafil has proven its efficacy as a selective pulmonary vasodilator in various forms of pulmonary hypertension. The results of the pivotal phase III trial have confirmed the

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik II, University Giessen Lung Center (UGLC), Justus-Liebig-Universität Gießen.

strong efficacy and excellent tolerability of this substance. Combination therapies, despite all progress seen for single agents, can be regarded as the most promising therapeutic

approach for the future. However, controlled randomized trials that are currently under consideration have to confirm this notion.

Key Words: Pulmonary hypertension · Vasodilative therapy · Nitric oxide · Prostacyclin · Endothelin antagonist · Phosphodiesterase inhibitors · Combination therapies

Einleitung

Im Beitrag von Hoepfer in diesem Heft wurde bereits ausführlich auf die leitliniengerechte Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) eingegangen. Leitliniengerecht bedeutet in diesem Fall die Bezugnahme auf zugelassene Medikamente oder Substanzen, die aufgrund einer eindeutigen Publikationslage Eingang in die evidenzbasierten Therapieempfehlungen gefunden haben. Inhalt dieses Beitrags wird die Darstellung neuer, z.T. noch in Entwicklung befindlicher Therapieansätze sein, die in naher Zukunft Eingang in die Therapieleitlinien finden können oder die bereits aufgrund eines eindeutigen Wirksamkeitsnachweises im sog. „off-label use“ zum Einsatz kommen. Im Einzelnen werden wir auf die Therapie mit inhalierten Prostanoiden, selektiven Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten (Sitaxsentan und Ambrisentan) sowie Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Hemmern (hier insbesondere Sildenafil) eingehen. Des Weiteren werden Kombinationstherapien als möglicher zukünftiger Therapiestandard diskutiert.

Vasoaktive Therapie

Angriffspunkte einer vasoaktiven Therapie sind die potentiell reversiblen Komponenten der Gefäßobstruktion. Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten, durch pharmakologische Intervention den Gefäßquerschnitt zu erweitern:

- Aufhebung eines dauerhaft erhöhten Vasotonus durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (unmittelbarer Effekt von Vasodilatoren);
- Beeinflussung des strukturellen Gefäßumbaus (vasculäres Remodeling) durch Nutzung von antiinflammatorischen und antiproliferativen Wirkstoffen.

Eine Vielzahl vasodilatativer Agenzien ist in der Behandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie klinisch getestet worden. Bezüglich der Anwendung von Calciumantagonisten, Prostanoiden und nichtselektiven Endothelinantagonisten sei nochmals auf den Artikel von Hoepfer in diesem Heft hingewiesen. Obwohl in

dem genannten Artikel auch schon auf inhaliertes Iloprost (Ventavis®) eingegangen wurde, sei diese Therapieform hier noch einmal kurz erwähnt, da sie zur Erläuterung der neuen Therapie mit inhaliertem Treprostinil den theoretischen und klinischen Hintergrund liefert.

Inhalatives Iloprost

Die Inhalation aerosolierter Prostanoiden umgeht wirkungsvoll einen Großteil der Nachteile der Infusionstherapie: Durch die alveoläre Deposition des Wirkstoffs wird eine pulmonal und intrapulmonal selektive Wirkung erzielt. Die Therapie der pulmonalen Hypertonie mit wiederholten Inhalationen des lang wirksamen Prostacyclinanalogons Iloprost hat in einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie ihre Effektivität bei gleichzeitig guter Sicherheit bewiesen [1]. In der mit Iloprost behandelten Gruppe zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der 6-min-Gehstrecke (als Maßstab der Belastbarkeit) als auch der NYHA-Klasse (New York Heart Association) im Vergleich zur plazebobehandelten Gruppe. Dieser zulassungsrelevanten Studie waren bereits mehrere, nicht kontrollierte Studien an Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie vorausgegangen [2–4]. Im Wesentlichen konnte die Phase-III-Studie hierbei die früheren positiven Erfahrungen bestätigen. Nachteile dieser Therapie sind jedoch neben der aufwendigen Aerosoltechnologie die relativ kurze Wirkdauer der einzelnen Gabe (60–90 min) mit der Notwendigkeit häufiger Inhalationen (sechs- bis neunmal täglich) und die therapeutische Pause während der Nacht.

Inhaliertes Treprostinil

Treprostinil ist ein lang wirksames Prostacyclinanalogon, welches aufgrund seiner langen Plasmahalbwertszeit und chemischen Stabilität in Lösung potentielle Vorteile gegenüber Epoprostenol bietet und somit zunächst als Substitut für die Infusionsbehandlung entwickelt wurde. Zur Vermeidung katheterassoziierter

Komplikationen wird die Treprostinilinfusion subkutan über eine (der Insulindauertherapie entnommene) Spezialkanüle infundiert. Die zulassungsrelevante Studie zu diesem Therapieprinzip hat eine Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit PAH erbracht [5]. Nachteil dieser Behandlungsform ist jedoch, dass es bei bis zu 80% der Patienten zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommt, welche eine dauerhafte Therapie erschweren. Erste Untersuchungen aus Gießen haben den Wirksamkeitsnachweis von *inhaliertem* Treprostinil zur effektiven Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) erbracht [6]. In dieser ersten Untersuchung wurde bei 17 Patienten mit schwerer präkapillärer pulmonaler Hypertonie inhaliertes Treprostinil (15 µg/Inhalation) verabreicht. Dies führte zu einer starken pulmonal selektiven Druck- und Widerstandsenkung mit einer Gesamtwirkdauer von > 180 min. Im direkten Vergleich mit inhaliertem Iloprost zeigte inhaliertes Treprostinil eine stärkere pulmonale Selektivität, so dass eine Dosissteigerung auf bis zu 90 µg (absolute inhalierte Dosis pro Inhalationsmanöver), ohne Auftreten von unerwünschten Wirkungen, möglich ist [6]. Aufgrund dieser einzigartigen Eigenschaften (ausgeprägte pulmonale Selektivität und lange Wirkdauer nach einzelner Inhalation) ist es möglich, die Anzahl notwendiger Inhalationen auf bis zu vier pro Tag zu reduzieren; die Inhalationsdauer lässt sich bei geeigneter Geräteauswahl auf < 1 min senken. Erste Daten zeigen zudem, dass eine Anwendung in nur ein bis zwei Atemzügen technisch realisierbar sein wird. Eine multizentrische, plazebokontrollierte Studie soll nun die Wirksamkeit dieser neuen Therapie auch in der Langzeitanwendung untersuchen.

Selektive Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten

Die Aktivierung von Endothelin-A-(ET_A-)Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion und Gefäßproliferation in der Lunge, während der ET_B-Rezeptor zirkulierendes Endothelin bindet (und eliminiert) und zu einer Steigerung der endogenen Prostacyclin- und Stickstoffmonoxid-(NO-)Produktion führt. Außerdem wird angenommen, dass die für Bosentan beschriebene Lebertoxizität vornehmlich mit der ET_B-hemmenden Wirkung im Zusammenhang steht. Vor dem Hintergrund dieser vermutlich nachteiligen Teilkomponente des nichtselektiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) sind selektive ET_A-Antagonisten in die klinische Erprobung gekommen. Hierzu liegen aktuell Erfahrungen für zwei Substanzen vor, die im Einzelnen aufgeführt sind.

Sitaxsentan. Der selektive ET_A-Rezeptor-Antagonist Sitaxsentan (Thelin[®]) hat eine vielfach höhere Bindungsaffinität für den ET_A- als den ET_B-Rezeptor. Präklinische Daten haben bereits auf eine mögliche Wirksamkeit zur Behandlung der PAH hingewiesen. Publierte klinische Phase-II-Daten zeigen, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit mit Bosentan die Inzidenz von Lebertoxizität in der mit 100 mg Sitaxsentan (einmal tägliche Tabletteneinnahme) behandelten Gruppe bei 0% und in der mit 300 mg behandelten bei 10% lag [7]. Bei der derzeit noch in Auswertung befindlichen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie kamen sowohl 50 mg als auch 100 mg Sitaxsentan im Vergleich zu Placebo oder Bosentan (125 mg zweimal täglich) zum Einsatz. Die zurzeit nur per Pressemitteilung veröffentlichten Daten signalisieren, dass erneut die 100-mg-Dosis von Sitaxsentan bei vergleichbarer Wirksamkeit (Verbesserung der Gehstrecke im 6-min-Gehtest um 31,4 m [Sitaxsentan] vs. 29,5 m [Bosentan]) im Trend weniger Lebertoxizität aufwies als Bosentan (3% vs. 11%). Wann und für welches Patientenkollektiv es zu einer Zulassung dieser Medikation kommen wird, ist derzeit nicht bekannt. Für Sitaxsentan ist eine Interaktion mit Warfarin vorbeschrieben, die eine Dosisanpassung des oralen Antikoagulans erfordert.

Ambrisentan. Ebenso wie Sitaxsentan handelt es sich bei Ambrisentan um einen selektiven ET_A-Antagonisten [8]. Eine Phase-II-Studie zu dieser Substanz ist bereits abgeschlossen, jedoch liegen die Ergebnisse zurzeit nicht in publizierter Form vor. Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie rekrutiert derzeit noch Patienten und wird voraussichtlich Ende 2005 zum Abschluss kommen.

Phosphodiesteraseinhibitoren

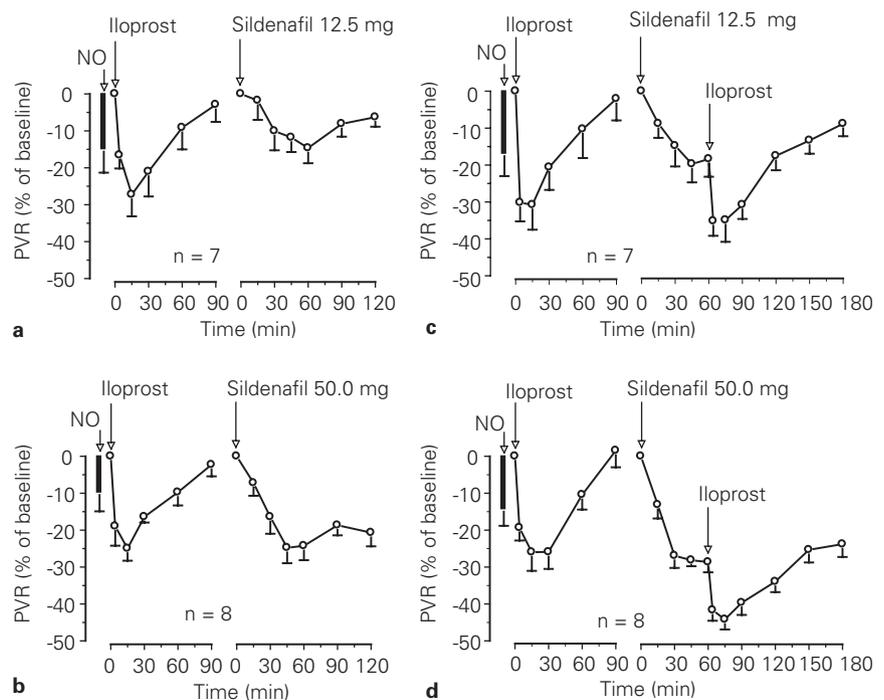
Die gemeinsame Endstrecke in der Wirkungssequenz der endogenen vasodilatativen Mediatoren (z.B. NO, Prostanoiden und atriales natriuretisches Peptid [ANP]) ist die intrazelluläre Freisetzung zyklischer Nukleotide (zyklisches Adenosinmonophosphat [cAMP], zyklisches Guanosinmonophosphat [cGMP]). Diese sog. Second Messenger werden in erster Linie durch eine Aktivierung von Adenylat- und Guanylatcyclase gebildet [9]. Der Abbau zyklischer Nukleotide durch Phosphodiesterasen (PDE) limitiert die Wirkintensität und -dauer der vasodilatativen Agonisten [9, 10]. PDE zeigen z.T. organ- bzw. zellspezifische Verteilungsmuster [10, 11]. So ist die PDE5 sowohl im Corpus cavernosum des Mannes als auch in der Lunge schon unter physiolo-

gischen Bedingungen hoch exprimiert [10]. Darüber hinaus sind PDE gerade bei verschiedenen proliferativen und konstriktiven Gefäßerkrankungen überexprimiert. PDE-Inhibitoren können, abhängig von ihrem Selektivitätsprofil, in den Abbau von cAMP oder cGMP oder beiden Systemen gleichzeitig eingreifen.

Therapeutische Ansätze ergeben sich vor dem Hintergrund dieser pathophysiologischen Überlegungen somit in zweierlei Hinsicht: 1. können PDE-Inhibitoren den basalen Abbau von zyklischen Nucleotiden hemmen und somit per se vasodilatative Effekte erzielen, und 2. können PDE-Inhibitoren die Wirksamkeit von Vasodilatoren wie NO und Prostanoiden verlängern.

Sildenafil. Sildenafil ist ein selektiver PDE5-Inhibitor und zur Therapie der erektilen Dysfunktion zugelassen. In dieser Indikation zeigte das Medikament bisher ein ausgesprochen gutes Sicherheitsprofil, insbesondere ohne Nachweis relevanter systemischer Blutdrucksenkung [12]. Bei Patienten, die aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung mit Nitropräparaten therapiert werden, sollte jedoch zur Vermeidung unerwünschter schwerer Hypotonien von einer kombinierten Anwendung mit Sildenafil abgesehen werden.

Basierend auf experimentellen Vorkenntnissen lag es nahe, PDE-Inhibitoren zur Verlängerung und/oder Verstärkung der Wirkung von Prostanoiden einzusetzen. Zwei klinische Studien haben hierbei eindrucksvoll belegen können, dass Sildenafil per se ein potenter pulmonaler Vasodilatator ist, der trotz systemischer Applikation eine überraschende pulmonale Selektivität aufweist [13, 14]. Des Weiteren konnte eine deutliche synergistische Wirkung von oralem Sildenafil mit inhaliertem Iloprost dokumentiert werden. An 30 Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie wurde hierbei ein Vergleich der Wirksamkeit mit dem bekanntermaßen pulmonal selektiven Vasodilatator inhaliertes NO durchge-



Abbildungen 1a bis 1d. Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) und Iloprost sowie oralem Sildenafil auf den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR; modifiziert nach [14]). Die prozentuale Reduktion des PVR unter NO-Inhalation, Iloprostinhalation und nach oralem Sildenafil ist hier dargestellt. a, b) Untersuchung einzelner Anwendungen der Medikamente. c, d) Zusätzliche Darstellung der kombinierten Gaben von Sildenafil – c) 12,5 mg, d) 50 mg – mit inhaliertem Iloprost (Ilomedin®).

Figures 1a to 1d. Comparison of pulmonary vasodilative potency of oral sildenafil, inhaled nitric oxide (NO) and inhaled iloprost (adapted from [14]). Comparative vasodilator testing was performed in 30 patients with precapillary pulmonary hypertension. The relative reduction (in %) of PVR subsequent to inhaled NO, inhaled iloprost, and oral sildenafil is presented. a, b) Investigation of the effects of each single substance. c, d) Combinations of inhaled iloprost with 12.5 mg (c) and 50 mg (d) oral sildenafil are displayed.

führt [14]. Hierbei zeigte sich, dass 50 mg orales Sildenafil eine signifikant stärkere pulmonale Vasodilatation bewirkte als inhaliertes NO (PVR-Reduktion: ~ 25% [50 mg Sildenafil] vs. ~ 15% [~ 20 ppm NO]; Abbildung 1). Im Hinblick auf mögliche kombinierte Anwendungen von PDE-Inhibitoren und Prostanoiden zeigten beide Substanzen in dieser Studie einen eindrucksvollen Synergismus der Wirksamkeit (> 45% PVR-Reduktion), bei erhaltener pulmonal selektiver Wirkweise und somit sehr guter Verträglichkeit. Auch bei pulmonaler Hypertonie als Begleiterkrankung einer interstitiellen Lungenerkrankung zeigte Sildenafil ein einzigartiges Wirkprofil. Obwohl Patienten mit Lungenfibrose und pulmonaler Hypertonie eine Prädisposition zu Oxygenierungsstörungen unter der Gabe von nichtselektiven Vasodilatoren haben, zeigte Sildenafil bei diesen Patienten (trotz oraler Gabe) nicht nur eine Se-

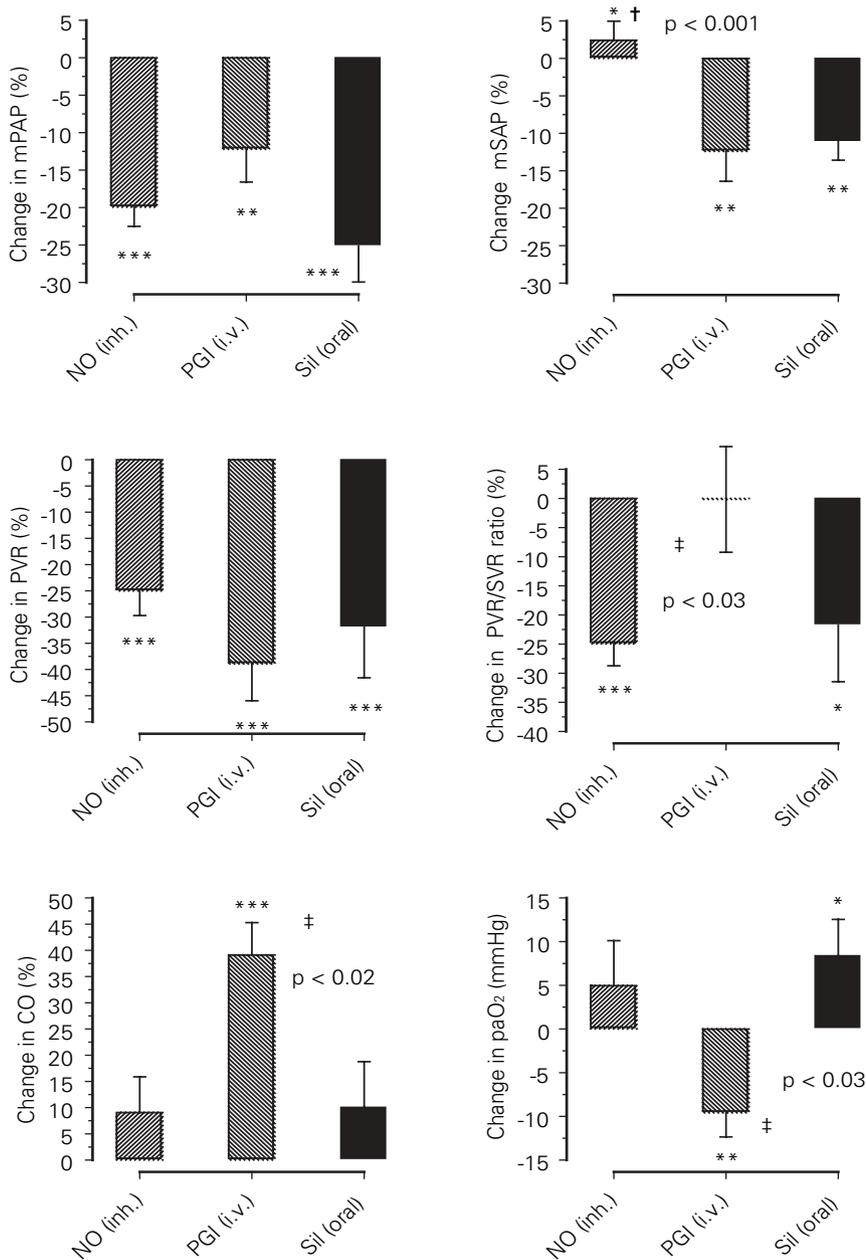


Abbildung 2. Hämodynamische und Gasaustauschveränderungen bei Patienten mit Lungenfibrose und schwerer pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach [15]).

Relative Veränderungen der Messparameter nach Inhalation mit Stickstoffmonoxid [NO (inh.)], intravenösem Prostacyclin [PGI (i.v.)] und oralem Sildenafil [Sil (oral)] sind hier dargestellt. CO: Herzzeitvolumen; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; mSAP: mittlerer systemisch-arterieller Druck; paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; PVR/SVR: Relation von pulmonal- zu systemisch-vaskulärem Widerstand.

Figure 2. Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide [NO (inh.)], infused prostacyclin [PGI (i.v.)], and oral sildenafil [Sil (oral)] in patients with lung fibrosis and pulmonary hypertension (adapted from [15]).

Deviations from pre-intervention baseline are displayed for inhaled NO, infused prostacyclin, and oral sildenafil. CO: cardiac output; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; mSAP: mean systemic arterial pressure; paO₂: partial pressure of arterial oxygen (changes given in mm Hg); PVR: pulmonary vascular resistance index; PVR/SVR ratio: ratio of pulmonary to systemic vascular resistance.

ektivität im Sinne einer bevorzugten Senkung des PVR, sondern auch im Sinne einer intrapulmonalen Selektivität, welche sich in einer Verbesserung des Gasaustauschs ausdrückte [15] (Abbildung 2).

In einer kürzlich publizierten Untersuchung konnte durch Sildenafil erstmalig eine Leistungssteigerung bei hypoxieinduzierter pulmonaler Hypertonie dokumentiert werden, welche nicht nur mit einer Drucksenkung im kleinen Kreislauf, sondern auch mit einer verbesserten Oxygenierung einherging [16].

Mittlerweile ist die zulassungsrelevante Phase-III-Studie zur Behandlung der PAH mit Sildenafil zum Abschluss gekommen. Die Ergebnisse wurden 2004 auf der Konferenz der ACCP (American College of Chest Physicians) in Seattle, WA, USA, vorgestellt. Hierbei zeigte sich Sildenafil in allen drei getesteten Dosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg (jeweils dreimal täglich verabreicht) hochsignifikant wirksamer in Bezug auf das Erreichen des primären Endpunkts (Verbesserung der 6-min-Gehstrecke; bis zu 50 m in der 80-mg-Gruppe) als Placebo. Auch sekundäre Parameter, wie die Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik sowie Parameter der Lebensqualität, waren signifikant verbessert. Zwischenzeitlich ist die Zulassung des Medikaments bei den US-amerikanischen und europäischen Behörden beantragt.

Kombinationstherapien

In der klinischen Realität von Patienten mit schwerer chronischer pulmonaler Hypertonie ergibt sich leider häufig die Situation, dass es trotz chronischer Therapie mit Prostanoiden oder Endothelinantagonisten zu einer progredienten Verschlechterung des klinischen Zustands der

Patienten kommt. Bisher wurden Patienten in einer solchen Konstellation einer atrialen Septostomie als überbrückende Maßnahme oder direkt einer Lungentransplantation zugeführt (mit allen Einschränkungen, bedingt durch lange Wartezeiten auf Spenderorgane und bisher unbefriedigende Langzeitergebnisse nach Transplantation). Wie erwähnt, zeigt Sildenafil auch in der Kombination mit z.B. inhaliertem Iloprost ein ausgesprochen gutes Wirkprofil bei dosisabhängig erhaltener pulmonaler Selektivität [14]. Eigene Erfahrungen bezüglich der kombinierten Langzeitanwendung von Sildenafil mit inhaliertem Iloprost im Rahmen klinischer Heilversuche erbrachten hierbei sehr ermutigende Ergebnisse im Sinne einer Rekompensation von Patienten, die trotz laufender Inhalationstherapie mit Iloprost zu dekompensieren drohten [17]. Eine weitere Untersuchung zur kombinierten Anwendung von Sildenafil und Bosentan zeigte ebenfalls einen Synergismus beider Therapien in Bezug auf eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit [18]. Größere, plazebokontrollierte Studien sind notwendig, um abschließend die Fragen zu klären, 1. ob die Initiierung einer medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie mit mehreren Substanzen (z.B. PDE-Inhibitoren + Prostanoiden oder PDE-Inhibitoren + ERA oder Prostanoiden + ERA) einer einzelnen Therapie überlegen ist, 2. ob sich Patienten, die sich unter einer Monotherapie verschlechtern, durch Hinzunahme einer weiteren aktiven Substanz verbessern lassen, und 3. welche Medikamentenkombination im Hinblick auf Effektivität und Verbesserung der Prognose am wirksamsten ist. Die Optimierung der funktionellen Belastbarkeit bei Patienten mit chronischen pulmonalen Hypertonien sollte jeweils im Zentrum der therapeutischen Anstrengungen stehen, da diese von prognostischer Relevanz ist [19, 20]. Möglicherweise werden in Zukunft Kombinationen aus drei oder gar mehr Medikamenten zum Standardregime in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gehören, um dieses Ziel zu realisieren.

Behandlung von Frühformen der pulmonalen Hypertonie

Derzeit gibt es keine generelle Empfehlung zur Therapie von Frühformen der pulmonalen Hypertonie mit Vasodilanzien. Die Rationale für den frühzeitigen Einsatz solcher Substanzen ergibt sich aus der Vorstellung, sekundäre chronische (irreversible) Umbauprozesse der Lungengefäße zu verhindern, die sich im Gefolge dauerhafter Vasokonstriktion (prinzipiell noch

reversibel) ausbilden können. Die bisherige Zurückhaltung bezüglich einer frühzeitigen medikamentösen Therapie ist sicherlich zum einen durch die hohen Kosten der etablierten Medikamente in Verbindung mit dem hohen apparativen Aufwand und zum anderen mit den teils erheblichen therapieassoziierten Nebenwirkungen zu erklären. Außerdem zeigte sich in Bezug auf einen therapeutischen Nutzen für infundierte Prostanoiden, dass nur Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen, während diejenigen mit milderen Formen sogar tendenziell nachteilige Langzeitergebnisse durch die Therapie aufwiesen [21].

Aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils, der hohen Wirksamkeit und der verhältnismäßig niedrigen Therapiekosten könnte zukünftig dem oralen Sildenafil in der frühzeitigen Therapie latenter oder milder pulmonaler Hypertonien eine wichtige Rolle zukommen, zumal auch in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie mit dieser Substanz ein hoher Anteil von Patienten mit funktioneller NYHA-Klasse II erfolgreich behandelt werden konnte. Ebenso könnte dies für inhalierte Prostanoiden bei weiterer Vereinfachung der Inhalationstechnologie zutreffen. Studien zu diesen Fragen stehen jedoch noch aus.

Literatur

1. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
2. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820–4.
3. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:435–43.
4. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866–70.
5. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, 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;165:800–4.
6. Voswinckel R, Kohstall M, Enke B, et al. Inhaled treprostinil is a potent pulmonary vasodilator in severe pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:22.
7. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–7.
8. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:625–75.
9. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725–48.
10. Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol* 1991;308:191–7.
11. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994;266:L536–43.

12. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999;99:168–77.
13. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218–22.
14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515–22.
15. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
16. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169–77.
17. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158–64.
18. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007–10.
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
20. Wensel R, Opitz CF, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;101:2388–92.
21. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–5.

Korrespondenzanschrift

Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani
Medizinische Klinik II
Klinikstraße 36
35392 Gießen
Telefon (+49/641) 99-42351, Fax -42359
E-Mail: ardeschir.ghofrani@innere.med.uni-giessen.de

Kombinationstherapie der Pulmonal-Arteriellen Hypertonie (PAH)

Ergebnisse eines Experten-Workshops

J. Behr¹
M. M. Borst²
J. Winkler³
M. Hoepfer⁴
M. Halank⁵
A. Ghofrani⁶
H. Klose⁷
H. Wilkens⁸
G. Stähler⁹

A Role for Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. Results of an Expert Workshop

Zusammenfassung

Als First-line-Therapie für Patienten mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) stehen mit inhalativem Iloprost (Ventavis®) und Bosentan (Tracleer®) gegenwärtig zwei zugelassene Substanzen zur Verfügung. Für eine dritte Substanz, Sildenafil, ist die Zulassung in den USA bereits erfolgt und wird in Kürze auch für Europa erwartet. Der Zeitraum, über den unter einer spezifischen Monotherapie die klinische Situation der Patienten verbessert oder stabilisiert werden kann, ist begrenzt. Die Frage, wann eine Therapieeskalation erfolgen muss und somit eine Kombinationstherapie mit den genannten Substanzen indiziert ist, kann anhand der bislang vorliegenden Studien noch nicht beantwortet werden. Ebenso gibt es bisher nur wenige Hinweise, welcher Kombinationstherapie im Falle einer Therapieeskalation der Vorzug gegeben werden sollte. Ungeachtet dessen gehört die Kombinationstherapie bereits heute zum therapeutischen Alltag. Um in dieser Situation eine Übersicht über aktuelle wissenschaftliche Daten zu bieten und die bislang vorliegenden klinischen Erfahrungen zu bündeln, fand am 22./23. April 2005 in Wiesbaden mit Experten aus spezialisierten Zentren ein Workshop zum Thema Kombinationstherapie bei PAH statt. Das Ziel bestand darin, eine Experten-Diskussion zur Kombinationsthe-

Abstract

For patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) two first line therapies – iloprost inhalation (Ventavis®) and bosentan (Tracleer®) – are available in Germany. A third substance, sildenafil, is already approved in the US and will be approved for this indication in the European Union soon. Patients with PAH can be stabilized or improved with a specific mono-therapy for a limited period of time only. Therefore, the question arises when and how to initiate treatment escalation. The available data from controlled clinical trials are insufficient to give a definite answer to these questions. Moreover, it is still unclear which combination of the above mentioned substances may be superior in the treatment of PAH. On the other hand, combination therapy is already reality in clinical practice. Based on this background experts from specialized centers dealing with PAH discussed the scientific basis of the role of combination therapy in PAH patients during a workshop held on April 22/23, 2005 in Wiesbaden. The goal of this workshop was to formulate a common position with regard to combination therapy of PAH on the basis of the available scientific data and clinical experience.

Institutsangaben

¹Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Pneumologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München-Großhadern

²Medizinische Klinik I, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

³Medizinische Universitätsklinik, Leipzig

⁴Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

⁵Medizinische Klinik I, Carl-Gustav-Carus Universitätsklinikum, Dresden

⁶Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Gießen

⁷Medizinische Klinik II, Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

⁸Innere Medizin 5, Pneumologie, Universität des Saarlandes, Robert Koch-Kliniken, Homburg/Saar

⁹Medizinische Klinik I, Pneumologie, Klinik Löwenstein

Anmerkung

Mit Unterstützung der Schering Deutschland GmbH.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jürgen Behr · Leiter des Schwerpunkts Pneumologie · Medizinische Klinik und Poliklinik I · Klinikum der Universität München-Großhadern · Marchioninistr. 15 · 81377 München · E-mail: Juergen.Behr@med.uni-muenchen.de

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 730–735 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-915556
ISSN 0934-8387

rapie zu ermöglichen und auf Basis des derzeitigen Wissensstandes und klinisch praktischer Erfahrungen gemeinsame Positionen zum Thema zu formulieren.

Die Pathophysiologie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist gekennzeichnet durch Vasokonstriktion und Remodeling der Pulmonalgefäße. Als früheste Störung wird eine endotheliale Dysfunktion in den Gefäßen vermutet. Verschiedene pathologische Veränderungen wurden dokumentiert, darunter eine verminderte Produktion von vasodilatierenden und antiproliferativen Mediatoren wie Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (NO) sowie eine Erhöhung der Endothelin-1-Spiegel.

Trotz der Entwicklung spezifischer Medikamente ist die PAH nach wie vor nicht heilbar. Mit einer wirksamen Therapie kann der Zustand der Patienten über einen längeren Zeitraum stabil gehalten oder verbessert werden. Insgesamt verläuft die Erkrankung jedoch chronisch progredient. Zwei Studien kamen unabhängig voneinander zu dem Ergebnis, dass unter der Therapie der idiopathischen und familiären PAH mit einem intravenös verabreichten Prostanoid die 3-Jahres-Überlebensrate etwa 63% beträgt [1, 2]. Zur Monotherapie mit den neueren Substanzen liegen keine belastbaren Überlebensdaten vor.

Die PAH ist eine seltene und schwere Erkrankung, die nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Zentrum behandelt werden sollte.

Heute verfügbare Therapeutika – Wirkungsweise

Zur wirksamen Behandlung der PAH stehen heute drei Substanzklassen zur Verfügung: die Prostanoiden, die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. Die Angriffspunkte dieser drei Substanzklassen in der Zelle sind unterschiedlich, so dass synergistische Effekte unter Kombination möglich sind.

Prostanoiden ersetzen das endogene Prostacyclin, dessen Produktion bei PAH in den Pulmonalgefäßen reduziert ist oder fehlt. Hauptsächlich über den intrazellulären Botenstoff cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) üben die Prostanoiden eine vasodilatierende und antiproliferative Wirkung aus. Darüber hinaus wird die Thrombozytenaggregation gehemmt. Hauptsächlich finden die inhalative (Iloprost) und die intravenöse (Iloprost und Epoprostenol) Applikation Anwendung, wobei letztere heute eher dem schwereren Erkrankungsstadium (besonders NYHA IV) mit dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz vorbehalten ist.

Endothelin-1 wird bei der PAH überexprimiert und hat pulmonal vasokonstriktorische und proliferative Effekte, die durch die Gabe von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten blockiert werden können. Der duale Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan ist in oraler Formulierung verfügbar.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren steigern die Wirkung von endogenem NO, indem sie den Abbau des Botenstoffs cGMP (zykli-

ches Guanosinmonophosphat) hemmen, was zur pulmonalen Vasodilatation und zur Hemmung der Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur führt. Sildenafil wird ebenfalls oral als Tablette verabreicht.

Zulassungsstatus der heute verfügbaren Therapeutika

Als inhalatives Prostanoid steht seit 2003 Iloprost (Ventavis®) zur Verfügung. Die Substanz ist in Europa zugelassen zur Therapie der idiopathischen und familiären pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH, FPAH) im Stadium NYHA III. In den USA umfasst die Zulassung die gesamte Gruppe der PAH, in Australien zusätzlich die nichtoperable chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) jeweils im Schweregrad NYHA III und IV.

Der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan ist in Europa zur Therapie der PAH im funktionellen Stadium NYHA III zugelassen. In den USA umfasst die Zulassung ebenfalls die gesamte Gruppe der PAH im Schweregrad NYHA III/IV.

Im Juni 2005 ist auch der Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil in den USA für die Therapie der gesamten Gruppe der PAH in allen NYHA-Stadien zugelassen worden.

Studien zur Monotherapie

Grundlage der vorliegenden Zulassungen sind randomisierte, kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit der genannten Substanzen in der Monotherapie nachgewiesen haben.

AIR-Studie

Die AIR-Studie (Aerosolized Iloprost Randomized Placebo Controlled Study) erbrachte den Nachweis der Wirksamkeit von inhalativem Iloprost bei schwerer pulmonaler Hypertonie [3]. An der plazebokontrollierten, multinationalen Studie nahmen insgesamt 203 Patienten im NYHA-Stadium III (60%) und IV (40%) teil. Sie erhielten über 12 Wochen entweder inhalatives Iloprost oder Plazebo und wurden anschließend über weitere 4 Wochen nachbeobachtet. In die Studie wurden sowohl Patienten mit idiopathischer/familiärer pulmonal arterieller Hypertonie (50%) aufgenommen als auch Patienten mit assoziierter pulmonal arterieller Hypertonie infolge einer Kollagenose (20%) oder infolge der Einnahme von Appetitzüglern (4%) sowie Patienten mit nicht operabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (25%).

Der primäre kombinierte Endpunkt – Verbesserung des NYHA-Stadiums, 10%-ige Verbesserung im 6-min-Gehstreckentest, keine Verschlechterung und kein Tod – wurde statistisch signifikant von 17% der Iloprost-, gegenüber 5% der plazebobehandelten Patienten erreicht ($p=0,007$). Auch bezüglich der verschiedenen sekundären Endpunkte wie Verbesserung des NYHA-Stadiums, Verbesserung der Gehstrecke, Verbesserung der Lebensqualität war Iloprost signifikant überlegen. Bis zum 90. Tag verstarben in der Plazebo-Gruppe 4 Patienten, in der Iloprost-Gruppe 1 Patient. Sicherheitsprofil und Verträglichkeit der Iloprost-Behandlung waren sehr gut.

BREATHE-1 Studie

Zu dem Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten Bosentan liegt die Zulassungsstudie BREATHE-1 (Bosentan Randomized Trials of Endothelin Receptor Antagonist Therapy for Pulmonary Hypertension) vor [4]. An der multizentrischen, plazebokontrollierten Studie nahmen 213 Patienten teil, die entweder 2 × täglich 125 oder 250 mg Bosentan oral oder Plazebo erhielten und insgesamt 28 Wochen lang beobachtet wurden. Etwa 70% der Patienten litten an idiopathischer/familiärer pulmonal arterieller Hypertonie (iPAH), etwa 20% an einer pulmonal arteriellen Hypertonie infolge einer Sklerodermie. Die Auswertung am Ende der 16-wöchigen Therapie zeigte eine signifikante Verlängerung der 6-min-Gehstrecke (= primärer Endpunkt) unter Bosentan versus Plazebo ($p = 0,0002$). Auch war die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung signifikant verlängert ($p = 0,0015$).

SUPER-1 Studie

Die Ergebnisse der multizentrischen plazebokontrollierten Wirksamkeitsstudie mit dem Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil wurden bisher ausführlich während einer „late breaking abstract session“ des American College of Chest Physicians Kongresses 2004 vorgestellt. Weitere Ergebnisse, auch der offenen Langzeitnachsbeobachtungsstudie, wurden auf dem Kongress der American Thoracic Society (ATS, in San Diego 2005) in Abstract Form publiziert. In die Studie waren 278 PAH-Patienten eingeschlossen worden, die über 12 Wochen dreimal täglich 3 verschiedene Dosen Sildenafil (20 mg, 40 mg, 80 mg) oder Plazebo erhielten. Die Mehrzahl der Patienten befand sich im Schweregrad NYHA II und III. Die Therapie erwies sich im betrachteten Therapiezeitraum als verträglich und wirksam in Bezug auf eine Verbesserung von körperlicher Leistungsfähigkeit und pulmonaler Hämodynamik. Die Studiendaten dienten als Grundlage der Zulassungsanträge bei FDA und EMEA. Im Juni 2005 erteilte die FDA im Eilverfahren eine breite Zulassung von Sildenafil zur Therapie der gesamten Gruppe der PAH in allen funktionellen NYHA Klassen. Eine differenziertere Bewertung der Daten wird erst nach deren Publikation möglich sein.

Studien zur Kombinationstherapie

Kombinationen der genannten Substanzen wurden bisher nur in kleineren Studien untersucht.

Inhalatives Iloprost und Sildenafil

In einer Akut-Pilotstudie mit 5 Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie wurde zunächst die Einzelwirkung von inhalativem Iloprost versus Sildenafil untersucht und sodann die Kombination von beiden Substanzen im Akuttest geprüft. Wie sich zeigte, senkte inhalatives Iloprost den mittleren Pulmonalarteriendruck in signifikant stärkerem Ausmaß als Sildenafil (Senkung um 9,4 vs. 6,4 mm Hg; $p < 0,05$). Die Kombination beider Substanzen führte zu einer signifikant stärkeren Senkung des MPAP als die alleinige Gabe von Iloprost (13,8 vs. 9,4 mm Hg; $p < 0,009$). Der systemische Blutdruck blieb unbeeinflusst [5].

Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Akut-Studie erhielten 30 Patienten (10 mit idiopathischer pulmonal arterieller

Hypertonie, 6 mit CREST-Syndrom und 13 mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie) im NYHA-Stadium III/IV entweder Sildenafil in zwei unterschiedlichen Dosierungen oder Sildenafil plus Iloprost. Vor der Randomisierung wurde zudem im Gesamtkollektiv die pulmonal hämodynamische Wirkung von NO bzw. von inhalativem Iloprost allein geprüft. Inhalatives Iloprost zeigte eine signifikant stärkere und länger anhaltende Wirkung als NO (60–90 Minuten vs. 15 Minuten). Die Wirksamkeit von Sildenafil war dosisabhängig. Beste Ergebnisse wurden mit hochdosiertem Sildenafil plus inhalativem Iloprost erzielt. Unter dieser Kombination konnte der pulmonale Gefäßwiderstand um fast 50% gesenkt werden. Gleichzeitig verbesserte sich der Cardiac Index um knapp 50%. Die Fläche unter der Kurve für die Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands war unter der Kombination von hochdosiertem Sildenafil plus inhalativem Iloprost sogar größer, als wenn man die Einzeleffekte der beiden Monotherapien addierte, was für eine synergistische Wirkung spricht. Darüber hinaus hielt die Wirkung der Kombination länger als 3 Stunden an [6].

Eine zweite Langzeit-Beobachtungsstudie untersuchte den Effekt der zusätzlichen Sildenafil-Gabe bei 14 Patienten, die sich unter einer Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost im Verlauf wieder verschlechtert hatten. Bei 9 dieser Patienten lag eine idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie vor, bei 5 eine pulmonale Hypertonie infolge einer Kollagenose. Vor Beginn der Iloprost-Therapie hatten diese Patienten eine 6-Minuten-Gehstrecke von 217 Metern erreicht, unter inhalativem Iloprost stieg die Gehstrecke zunächst auf 305 m an, um sich im Verlauf von 18 Monaten dann auf 256 m zu verschlechtern. Zu diesem Zeitpunkt wurde Sildenafil dazugegeben, was zu einer durchschnittlichen Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke auf 346 m führte. Der Effekt blieb über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten erhalten (349 m) ($p = 0,002$) [7].

Bosentan und Sildenafil

Insgesamt 9 Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie, deren 6-Minuten-Gehstrecke (346 m zu Therapiebeginn) sich nach einer initialen Verbesserung unter einer Bosentan-Monotherapie (auf 403 m) wieder verschlechtert hatte (auf 277 m nach 11 Monaten), erhielten zusätzlich Sildenafil. Drei Monate nach Beginn der Kombinationstherapie war die Gehstrecke in dieser nicht-kontrollierten Beobachtungsstudie auf 392 m angestiegen. Dieses Ergebnis blieb während der durchschnittlich 9-monatigen Nachbeobachtungszeit stabil [8].

Epoprostenol i.v. und Bosentan

Im Rahmen einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie (BREATHE-2) erhielten 33 Patienten mit schwerer idiopathischer oder Sklerodermie-assoziiertes pulmonal arterieller Hypertonie im NYHA-Stadium III/IV als Basistherapie Epoprostenol intravenös und zusätzlich entweder Bosentan oder Plazebo. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Gesamtwiderstands der pulmonalen Strombahn (TPVR) im Vergleich zum Ausgangswert. Wie sich zeigte, kam es unter der Kombination mit Bosentan zwar zu einer stärkeren Senkung des TPVR als unter der alleinigen Prostacyclin-Gabe. Statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Die 6-Minuten-Gehstrecke verbesserte sich unter der Kombination nicht [9]. Ein positiver Effekt dieser Therapie-Kombination konnte somit nicht dokumentiert werden.

Epoprostenol i. v. und inhalatives Iloprost

8 Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie, die initial als NO-Nonresponder klassifiziert worden waren und in der Folge durchschnittlich über 18 Monate mit Epoprostenol intravenös behandelt wurden, erhielten zusätzlich eine Einzeldosis von 30 µg Iloprost, die über 15 Minuten inhaliert wurde. Unter der Kombination kam es in dieser Akutstudie bei allen 8 Patienten zu einer hochsignifikanten Senkung des mittleren Pulmonalarteriendruckes (MPAP) ($p < 0,01$) und des pulmonalvaskulären Widerstands ($p < 0,01$). Gleichzeitig stiegen der Cardiac Index, der arterielle Sauerstoffpartialdruck und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung im Vergleich zur alleinigen Epoprostenol-Gabe signifikant an. Der systemische Blutdruck veränderte sich nicht [10].

Inhalatives Iloprost oder orales Beraprost und Bosentan

20 Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie, deren Gehstrecke sich unter einer Monotherapie mit inhalativem Iloprost oder oralem Beraprost allmählich verschlechtert hatte, erhielten in einer Beobachtungsstudie zusätzlich Bosentan. Unter dieser Therapiekombination verbesserte sich innerhalb von drei Monaten die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen in Spiroergometrie und 6-Minuten-Gehstrecke. Letztere verlängerte sich um durchschnittlich 58 m [11].

In einer nicht kontrollierten Studie an 10 PAH-Patienten und 6 Patienten mit anderen PH-Formen, die unter Therapie (Beraprost ($n = 3$), inhalatives Iloprost ($n = 10$), intravenöses Iloprost ($n = 3$)) progredient waren, konnte durch die Kombination mit Bosentan eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke um 43 m nach 6 Monaten sowie eine Reduktion des Tei-Index als Zeichen einer verbesserten rechtsventrikulären Funktion nachgewiesen werden [12].

Bosentan und inhalatives Iloprost – STEP Study

Noch nicht voll publiziert, aber als Pressemitteilung über Internet verfügbar [13], sind die Ergebnisse der STEP-Studie (Iloprost inhalation solution Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension). Insgesamt 65 Patienten aus 15 US-amerikanischen Zentren erhielten zusätzlich zu einer Bosentan-Therapie randomisiert und doppelblind entweder inhalatives Iloprost oder Placebo. Nach 12 Wochen erfolgte eine Intention-to-treat-Analyse der Endpunkte. Primärer Endpunkt war die Therapie-Sicherheit. Die Therapiekombination war gut verträglich. Ernste Nebenwirkungen waren unter Bosentan plus Iloprost nicht häufiger als unter Bosentan plus Placebo. Aus den sekundären Endpunkten ergaben sich deutliche Hinweise auf die Wirksamkeit dieser Therapiekombination. Unter der Kombination mit inhalativem Iloprost war die 6-Minuten-Gehstrecke 26 m länger als unter Bosentan-Monotherapie ($p = 0,051$). Die Verbesserung im NYHA-Stadium, die Senkung des pulmonal arteriellen Drucks und die Verzögerung der klinischen Verschlechterung waren statistisch signifikant (p -Werte zwischen 0,02 und $< 0,0001$).

Kombinationstherapie der iPAH – Ergebnisse eines Experten-Workshops

Die vorgenannten Informationen und Fakten bildeten den theoretischen Hintergrund eines Experten-Workshops, der am 22. und 23. April 2005 in Wiesbaden stattfand. Das Ziel des Workshops bestand darin, das diagnostische und therapeutische Vorgehen an spezialisierten klinischen Zentren in einem strukturierten Prozess zu vergleichen und auf Basis dieses Erfahrungsaustauschs gemeinsame Positionen festzuhalten.

Es wurde deutlich, dass die Daten zur Kombinationstherapie nicht ausreichen, um Evidenz-basierte Empfehlungen auszusprechen. Jedoch bestand Einigkeit darin, dass Gruppen von Patienten erheblich von einer Kombinationstherapie profitieren können. Das therapeutische Vorgehen basiert hier zu einem großen Teil auf Empirie. Allerdings ist dieses empirische Vorgehen in spezialisierten Zentren, die auf langjährige Erfahrungen in Diagnostik und Therapie mit einer großen Zahl von PAH-Patienten verweisen können, in wesentlichen Punkten ähnlich, so dass sich hieraus gemeinsame Empfehlungen ableiten lassen.

Diese nachfolgend genannten Empfehlungen, insbesondere die konkreten Angaben zur Therapieindikation und zu Therapiezielen der spezifischen Kombinationstherapie, haben vor dem Hintergrund notwendiger aussagekräftiger Studienergebnisse vorläufigen Charakter. Sie gelten in dieser Form in erster Linie für die idiopathische und familiäre pulmonale Hypertonie. Die Verläufe anderer Formen pulmonaler Hypertonie sind zu unterschiedlich und der Erkenntnisstand zu gering, als dass hier derzeit Empfehlungen ausgesprochen werden könnten.

- Die Mehrzahl der Patienten mit iPAH im Schweregrad NYHA III lässt sich unter einer spezifischen Monotherapie durchschnittlich 1–3 Jahre klinisch stabil führen. Dabei kann der klinische Verlauf individuell sehr unterschiedlich sein und hängt auch vom Alter der Patienten und von vorhandenen Komorbiditäten ab.
- In der Regel lässt sich nach spätestens 3 Monaten beurteilen, ob eine spezifische Monotherapie bei einem Patienten wirksam ist.
- Wenn sich unter einer spezifischen Monotherapie nach initialer Symptombesserung eine klinische Verschlechterung des Patienten einstellt, ist die Kombinationstherapie der nächste therapeutische Schritt, wenn eine eventuelle Dosiserhöhung der Monotherapie keinen Effekt verspricht. Hierzu sollte die bisherige Therapie fortgesetzt und eine zweite Substanz ergänzt werden. Eine Umstellung auf eine andere Monotherapie wird hier in der Regel nicht empfohlen. Dies trifft auch für Patienten zu, die primär erfolgreich mit Kalziumantagonisten behandelt wurden.

Bei schwer erkrankten Patienten im NYHA-Stadium IV mit hämodynamischer Instabilität kommen in Abhängigkeit von der Ausgangssituation unterschiedliche Optionen in Betracht: Für Patienten ohne Vortherapie stellt die intravenöse Prostanoidtherapie die empfohlene first-line Therapie dar. Bei vorbehandelten Patienten kommt auch eine spezifische Zwei- oder Dreifachtherapie (inhalatives Iloprost, Bosentan, Sildenafil) infrage, die auch intravenöse Prostanoiden umfassen kann. Die intravenöse Dauerinfusion mit Prostanoiden (in Deutschland meist mit Iloprost) kann nach wie vor als Standard bei Patienten

ten mit dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz gelten. Durch die zunehmende Bedeutung der Kombinationstherapie und potenzielle Probleme, wie Katheterinfektion, Tachyphylaxie, Rebound-Risiko und systemische Blutdrucksenkung unter intravenöser Prostanoidtherapie wird diese heute immer mehr zur ultima ratio.

- Auch Patienten, die als primäre Non-Responder auf eine spezifische Monotherapie gelten müssen, erhalten in der Regel eine Kombinationstherapie. Eine Therapieumstellung von der einen auf eine andere Monotherapie wird aus Gründen der Therapiesicherheit vermieden. Daraus ergibt sich, dass eine Therapieumstellung in der Regel nur bei Unverträglichkeit oder paradoxer Reaktion auf eine spezifische Monotherapie vorgenommen wird.
- Für die Entscheidung, ob eine Kombinationstherapie begonnen werden soll, ist die invasive Messung (Rechtsherzkatheter) nicht zwingend erforderlich. Die Tendenz geht dahin, eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung vor allem dann durchzuführen, wenn Diskrepanzen zwischen dem klinischen Zustand des Patienten und ermittelten diagnostischen Parametern bestehen.
- Die Entscheidung über den Beginn einer Kombinationstherapie sollte auf folgenden Untersuchungen/prognostisch relevanten Parametern beruhen:
 - klinischer Zustand des Patienten (rechtsventrikuläre Dekompensationszeichen, NYHA-Stadium, Synkopen, Ödeme)
 - 6-Minuten-Gehstrecke
 - Spiroergometrie (VO_2 max besser $peakVO_2$) [maximale Sauerstoffaufnahme], systolischer Blutdruck unter maximaler Belastung)
 - bei Bedarf weitere Untersuchungen/Parameter wie Echokardiographie, BNP (brain natriuretic peptide) sowie bei Unstimmigkeiten nach Durchführung der o.g. Diagnostik auch Rechtsherzkatheter-Untersuchung zur Beurteilung von Hämodynamik (PVR, Cardiac Index, RAP) und SvO_2 (gemischtvenöse Sauerstoffsättigung).
- Eine Kombinationstherapie sollte begonnen werden, wenn sich die einzelnen Untersuchungsergebnisse/prognostisch relevanten Parameter aus Punkt 6 unter einer spezifischen Monotherapie quantitativ in folgenden Bereichen bewegen:
 - (klinischer Zustand): Bei NYHA-Stadium IV oder einer Verschlechterung von NYHA III zu IV oder einem persistierenden Stadium NYHA III [1,2,14] bei gleichzeitiger Verkürzung der 6-Minuten-Gehstrecke oder einer Verschlechterung des Spiroergometrie-Befundes erscheint eine Kombinationstherapie indiziert.
 - (6-Minuten-Gehstrecke): Eine 6-Minuten-Gehstrecke von 350–380 m ist das minimale Therapieziel [1]. Liegt oder fällt der ermittelte Wert unter Monotherapie darunter, ist eine Kombinationstherapie in der Regel indiziert.
 - (Spiroergometrie): Die maximale Sauerstoffaufnahme ($peakVO_2$) sollte bei über 10 ml/kg/min liegen. Ein Wert unter 10–11 ml/kg/min gilt als prognostisch ungünstig und spricht für den Beginn einer Kombinationstherapie. Das gleiche gilt, wenn der systemische systolische Blutdruck unter maximaler körperlicher Belastung nicht über 120 mm Hg ansteigt [15].
 - (weitere, flankierende Untersuchungen/Parameter): Echokardiographie: Eine Verschlechterung der Parameter für

die rechtsventrikuläre Funktion (z.B. Tei-Index) spricht für die Kombinationstherapie. Ein neu aufgetretener, oder persistierender Perikarderguss muss ebenfalls als prognostisch ungünstiger Faktor gewertet werden. Feste Grenzen für die einzelnen Parameter können nicht angegeben werden [17].

BNP: Ein Anstieg (um mindestens 20%) spricht für die Kombinationstherapie [16].

Rechtsherzkatheter-Untersuchung: $PVR > 10$ WE, $CI < 2$ l/min/m², $RAP > 12$ mm Hg und $SvO_2 < 60\%$ sprechen für die Kombinationstherapie [1].

Grundsätzlich gilt: Nicht ein einzelner Parameter gibt den Ausschlag. Entscheidend ist das Gesamtbild und vor allem die Dynamik der klinischen Veränderung.

Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie indiziert erscheint (z.B. bei einem Abfall der 6-Minuten-Gehstrecke unter 350 m unter einer spezifischen Monotherapie), sollten zur Indikationsstellung und Mitbetreuung an ein erfahrenes Zentrum überwiesen werden.

Auf Wechselwirkungen von Arzneimitteln muss bei der Kombinationstherapie geachtet werden. Dies gilt insbesondere für wahrscheinliche pharmakologische Interaktionen, z. B. bei der Kombination Bosentan/Sildenafil.

- Wenn mehrere prognostisch relevante Parameter außerhalb des in Punkt 7 genannten, angestrebten Bereiches liegen, die Situation des Patienten ansonsten aber klinisch stabil erscheint, sollte dennoch – in Absprache mit einem erfahrenen Zentrum – eine Kombinationstherapie, ggf. nach erweiterter Diagnostik bis hin zum Rechtsherzkatheter, erwogen werden. Liegt nur ein einziger der genannten Parameter außerhalb des angestrebten Bereiches und ist die Situation des Patienten klinisch stabil, ist eher eine abwartende Haltung hinsichtlich des Beginns einer Kombinationstherapie naheliegend.
 - Eine Verbesserung der Prognose durch eine Kombinationstherapie ist bisher nicht in prospektiven Studien belegt. Deshalb sollte bei Vorliegen prognostisch ungünstiger, aber stabiler Parameter der Patient über einen gewissen Zeitraum (ca. 3–6 Monate, im Einzelfall auch länger) engmaschig (ca. alle 4 Wochen) kontrolliert und beobachtet werden, bevor man sich – in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Zentrum – zur Kombinationstherapie entschließt. Dabei ist zu bedenken, dass ein Unterschreiten der unter 7 angegebenen Werte in den zugrunde liegenden Studien für die jeweils betrachtete Population mit einer schlechteren Überlebensprognose verbunden war und dass sich aus der publizierten Erfahrung bereits Hinweise ergeben, dass Patienten im Hinblick auf klinische Besserung und Lebensqualität deutlich profitieren können. Allerdings limitiert der mehrheitlich retrospektive Ansatz (post-hoc Analyse) der zitierten Studien deren Belastbarkeit.
- Bei einem Neuauftreten prognostisch ungünstiger Parameter sowie im NYHA-Stadium IV muss rasch – in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Zentrum – gehandelt werden. Nach Ausschluss anderweitig behandelbarer Ursachen (z.B. einer Infektion) ist die Therapieeskalation durch Kombination verschiedener Substanzen – ggf. auch durch Einleitung einer i.v. Prostanoidtherapie – von entscheidender Bedeutung.
- Eine intravenöse Prostanoidtherapie ist heute zunehmend Patienten im Stadium NYHA IV mit hämodynamischer Instabilität vorbehalten, wenn zuvor eine Zwei- oder Dreifach-Kombi-

nationstherapie (inhalatives Iloprost/Bosentan/Sildenafil) nicht bzw. nicht mehr ausreichend wirksam ist oder wenn der Patient auf einzelne Komponenten der Kombinationstherapie mit Unverträglichkeit reagiert (z. B. Transaminasenanstieg unter Bosentan). Ist die Kombinationstherapie hingegen gut verträglich, sollte sie fortgesetzt werden. Auch eine zusätzliche Gabe von intravenösem Prostanoid kann ggf. erforderlich sein. Bei allem Fortschritt der medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie muss die Möglichkeit einer Lungentransplantation rechtzeitig in den Therapieplan der Patienten einbezogen werden.

- Die verschiedenen denkbaren Kombinationen spezifischer Medikamente wurden unter Berücksichtigung der folgenden Aspekte von den Experten bewertet: publizierte Daten, eigene Therapieerfahrung, Wirksamkeit, Therapiesicherheit (pharmakologische Arzneimittelinteraktionen, mögliche/erwartete Nebenwirkungen und Wechselwirkungen).

Kombination Bosentan und inhalatives Iloprost

Zu dieser Kombination liegen die meisten klinischen Erfahrungen vor und die erste plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit positivem Ergebnis und damit Wirksamkeitsnachweis [11–13]. Die Kombination gilt als sicher. Arzneimittelinteraktionen sind nicht bekannt und angesichts des niedrigen pharmakologischen Interaktionspotenzials von Iloprost auch nicht wahrscheinlich.

Kombination inhalatives Iloprost und Sildenafil

Zu dieser Kombination liegen drei kleinere Studien vor [5–7]. Von den Experten, die über Erfahrung mit dieser Kombination verfügen, wird diese Kombination als gut wirksam bewertet. Auch die Sicherheit der Kombination wird als hoch eingestuft, da beide Wirkstoffe nicht als organtoxisch gelten müssen. Arzneimittelinteraktionen sind auch hier nicht bekannt bzw. unwahrscheinlich.

Kombination Bosentan und Sildenafil

Zu dieser Kombination liegt eine publizierte Studie vor, die positive Therapieeffekte und eine gute Verträglichkeit beschreibt [8]. Die klinischen Erfahrungen sind jedoch insgesamt noch relativ gering. Ungeklärt ist die Bedeutung möglicher Arzneimittelinteraktionen. Es ist bekannt, dass es zum Anstieg des Bosentan- und Abfall des Sildenafil-Spiegels kommen kann, wobei die klinische Relevanz dieser Interaktion ungeklärt ist.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass alle drei Substanzen – Bosentan, Iloprost und Sildenafil –, die auch unterschiedliche pharmakologische Wirkungswege aktivieren, einen Stellenwert für

die Kombinationstherapie der schweren pulmonal arteriellen Hypertonie besitzen. Für eine definitive Bewertung der Effektivität der einzelnen Substanzkombinationen werden jedoch aussagekräftige Ergebnisse klinischer Studien abzuwarten sein.

Literatur

- ¹ Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788
- ² Mc Laughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in Primary Pulmonary Hypertension; the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482
- ³ Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 322–329
- ⁴ Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346 (16): 896–903
- ⁵ Wilkens H, Guth A, König J et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104 (11): 1218–1222
- ⁶ Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136 (7): 515–522
- ⁷ Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (1): 158–164
- ⁸ Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24 (6): 1007–1010
- ⁹ Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24 (3): 353–359
- ¹⁰ Petkov V, Ziesche R, Mosgoeller W et al. Aerosolised iloprost improves pulmonary haemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension receiving continuous epoprostenol treatment. *Thorax* 2001; 56 (9): 734–736
- ¹¹ Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22 (2): 330–334
- ¹² Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S et al. Bosentan improves exercise tolerance and tei index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy. *Chest* 2005; in press
- ¹³ <http://www.cotherix.com>.
- ¹⁴ D'Alanzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349
- ¹⁵ Wensel R, Opitz CF, Anker SD et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106 (3): 319–324
- ¹⁶ Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102 (8): 865–870
- ¹⁷ Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (7): 1214–1219