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 aproved in the US and will be aproved 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 controled 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

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

² Medizinische Klinik I, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

³ Medizinische Universitätsklinik, Leipzig

⁴ Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

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

⁶ Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Gießen

⁷ Medizinische Klinik II, Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

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

⁹ Medizinische 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-

sches 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 (**B**osentan **R**andomized **T**rials of **E**ndothelin Receptor **A**ntagonist **T**herapy for **P**ulmonary **H**ypertension) 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-assoziiierter 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 Pulmonalarteriendrucks (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: $\text{PVR} > 10$ WE, $\text{CI} < 2$ l/min/m², $\text{RAP} > 12$ mm Hg und $\text{SvO}_2 < 60\%$ 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 organotoxisch 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 Hoeper 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 Hoeper 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