

Pulmonal-arterielle Hypertonie

Welche Medikamente stehen zur Verfügung, und wann sollte man sie kombinieren?

Während es noch vor rund zwei Jahrzehnten kaum therapeutische Optionen für Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) gab, stehen heute gleich mehrere Medikamente zur Wahl, die an verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen ansetzen. Damit stellt sich auch die Frage, ob und wann man die verschiedenen Substanzen kombinieren sollte.

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene Krankheit, deren Prävalenz auf 10 bis 52 Fälle unter 1 Million Personen geschätzt wird. Die Klassifikation der verschiedenen Formen der PAH orientiert sich an der Ursache der Erkrankung. Neben der idiopathischen PAH gibt es eine genetisch bedingte, ausserdem kann eine PAH durch Medikamente oder Toxine ausgelöst werden oder im Zusammenhang mit Kollagenosen auftreten; auch eine mit HIV assoziierte Form der PAH ist bekannt sowie PAH bei kongenitaler Herzerkrankung oder Schistosomiasis. Da sich sowohl die Prognose als auch das therapeutische Vorgehen je nach Ursache der PAH unterscheiden, ist diese Klassifizierung wichtig (1).

Pathophysiologie und Wirkmechanismen

Die Entwicklung und das Voranschreiten einer PAH ist ein komplexer Vorgang, bei dem Vasokonstriktion und das Verdicken der Gefässinnenwände (Remodeling) eine entscheidende Rolle spielen. Drei wichtige pathophysiologische Mechanismen sind bekannt. Sie betreffen Endothelin, Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin I₂ (PGI₂). Der Begriff Endothelin bezeichnet mehrere Varianten von Peptiden, die im Endothel der Blutgefässe synthetisiert werden und sowohl vaskuläres Remodeling als auch Vasokonstriktion bewirken.

MERKSÄTZE

- In der Regel beginnt man mit einer Monotherapie mit einem PAH-spezifischen Medikament.
- Falls keine befriedigende Wirkung eintritt, wird die Kombination mit einem weiteren PAH-Medikament mit anderem Wirkmechanismus empfohlen.
- Ob eine initiale Kombinationstherapie sinnvoll wäre, ist eine noch offene Frage.

Bei PAH-Patienten ist der Endothelin Spiegel erhöht, während die gefässrelaxierenden Substanzen NO und PGI₂ vermindert sind. Neben dem Wechselspiel zwischen Endothelin, NO und PGI₂ sind bei PAH wahrscheinlich auch andere Moleküle, wie Tyrosinkinasen und der Serotoninrezeptor, involviert (2). Im Gegensatz zu Endothelin, NO und PGI₂ gibt es aber noch keine Medikamente, die auf diese Mechanismen der PAH-Pathophysiologie zielen.

Medikamente bei PAH

Für einen kleinen Teil der PAH-Patienten (unter 10%) kommen Kalziumkanalblocker als nicht PAH-spezifische Medikation infrage, sofern eine Vasoreaktivität festgestellt wurde und das therapeutische Resultat zufriedenstellend ist. Bei den meisten PAH-Patienten ist dies jedoch nicht der Fall. Die spezifisch für PAH zugelassenen Medikamente lassen sich den drei oben genannten pathophysiologischen Mechanismen zuordnen (2):

- Auf die vasokonstriktive und Remodelingaktivität des Endothelins zielen die Endothelinrezeptorantagonisten (ERA) Bosentan (Tracleer®), Ambrisentan (Volibris®) und Macitentan (Opsumit®).
- Eine relaxierende Wirkung auf die Lungengefässe entfalten über den NO-Weg die PDE-5-Inhibitoren Sildenafil (Revatio®) und Tadalafil (Adcirca®) sowie das Riociguat (Adempas®), ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase.
- Via Prostazyklinaktivität und PGI₂ wirken die Prostanoiden Epoprostenol (Flolan®, Veletri®), Iloprost (Ventavis®), Treprostinil (Remodulin®) und Beraprost (nicht im Handel); zur Zulassung in der EU und den USA eingereicht ist Selexipag (Uptravi®).

Aktuelle Empfehlungen

Gemäss dem derzeit gültigen Behandlungsalgorithmus (3) beginnt man mit einer Monotherapie mit einem der genannten PAH-spezifischen Medikamente. Die empfohlenen Optionen für eine PAH-Monotherapie richten sich nach dem NYHA-Stadium des Patienten. Es wird in den Empfehlungen keine Rangfolge der Substanzen definiert, sondern sie werden prinzipiell alphabetisch innerhalb der Evidenzklassen aufgelistet (Tabelle).

Falls mit einer Monotherapie keine befriedigende Wirkung erzielt werden kann, wird die Kombination mit einem weiteren Medikament einer anderen der drei oben genannten Gruppen empfohlen. Auch hier gibt es keine Vorgaben, bestimmte Substanzen zu bevorzugen. Die Autoren Hossein Ardeschir Ghofrani und Marc Humbert (2) weisen jedoch darauf hin, dass die verfügbare Evidenz aus randomisierten Studien für die verschiedenen denkbaren Kombinationen durchaus unterschiedlich sei, sodass bestimmte Medikamentenkombinationen bevorzugt werden könnten.

Als Option für PAH-Patienten, bei denen eine Monotherapie nicht ausreicht, kann auch eine Lungentransplantation erwogen werden (3).

Studien zu Kombinationstherapien

Es gibt zahlreiche Studien zur sequenziellen Kombinationstherapie bei PAH, mit grossen Unterschieden bezüglich Dauer und Anzahl der Probanden. Die Resultate sind zwar nicht einheitlich, es zeigte sich jedoch ein Trend, wonach man sich von einer Kombinationstherapie zumindest eine

Verbesserung der Leistungsfähigkeit erwarten darf. So fanden sich statistisch signifikante Verbesserungen im 6-Minuten-Gehtest bei folgenden Kombinationen: Bosentan oder Sildenafil plus inhaliertes Treprostinil, Bosentan plus Tadalafil, Bosentan plus Sildenafil, Epoprostenol plus Sildenafil sowie Bosentan oder Prostanoid plus Riociguat.

Kombinationsstudien mit dem Endpunkt «Morbidität/Mortalität» sind rar, bis anhin liegen nur drei vor: mit Macitentan (Basistherapie: 96% PDE-5-Hemmer, restliche Patienten keine Basistherapie oder Iloprost), mit Bosentan (Basistherapie: Sildenafil) und mit Selexipag (Basistherapie: keine, PDE-5-Hemmer oder Endothelinrezeptorantagonisten). Es fand sich eine Reduktion des relativen Risikos für Morbidität/Mortalität um 38 Prozent unter Macitentan. In der Bosentan-Kombinationsstudie wurde kein vergleichbarer Effekt erzielt. Die Resultate der Selexipag-Studie sind noch nicht vollständig publiziert.

Kombination von Anfang an?

Zur initialen Kombinationstherapie gibt es nur wenige Daten, und diese meist kleinen Studien wurden fast ausschliesslich mit schwer erkrankten PAH-Patienten durchgeführt. Überdies handelt es sich häufig nicht um randomisierte, sondern um Beobachtungs- und retrospektive Studien. Insofern lässt sich die Frage, ob eine Kombinationstherapie mit zwei oder gar drei PAH-Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen von Anfang an sinnvoll wäre, zurzeit nicht beantworten.

Renate Bonifer

Quellen:

1. Hoeper MM, Gibbs JSR: The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 450-457.
2. Ghofrani HA, Humbert M: The role of combination therapy in managing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 469-574.
3. Galiè N et al.: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl 25): D60-D72.

Interessenlage: Die Publikation der Artikel (1) und (2) in der Zeitschrift «European Respiratory Review» wurde von Actelion Pharmaceuticals Ltd. unterstützt. Alle Autoren deklarieren Forschungsgelder und/oder Honorare von verschiedenen im Bereich pulmonale Hypertonie aktiven Firmen.

Tabelle:

Initiale Therapie mit den für PAH zugelassenen Substanzen (3)

Evidenzklasse und -niveau	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I-A oder I-B	Ambrisentan Bosentan Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan Bosentan Epoprostenol i.v. Iloprost inhal. Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil Treprostinil s.c./inhal.	Epoprostenol i.v.
IIa-C		Iloprost i.v. Treprostinil i.v.	Ambrisentan Bosentan Iloprost inhal./i.v. Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil Treprostinil s.c./i.v./inhal.
IIb-B		Beraprost	
IIb-C		initiale Kombinationstherapie	initiale Kombinationstherapie

WHO-FC: WHO-Funktionsklasse (NYHA-Klasse). Evidenzklassen: Klasse I = hohe Evidenz, wird empfohlen bzw. ist indiziert; Klasse IIa = sollte bzw. könnte (IIb) erwogen werden. Evidenzniveau:

A: mehrere randomisierte klinische Studien oder Metaanalysen; B: eine randomisierte klinische Studie oder grosse, nicht randomisierte Studien; C: Konsensus und/oder kleine Studien, retrospektive Studien und Register.