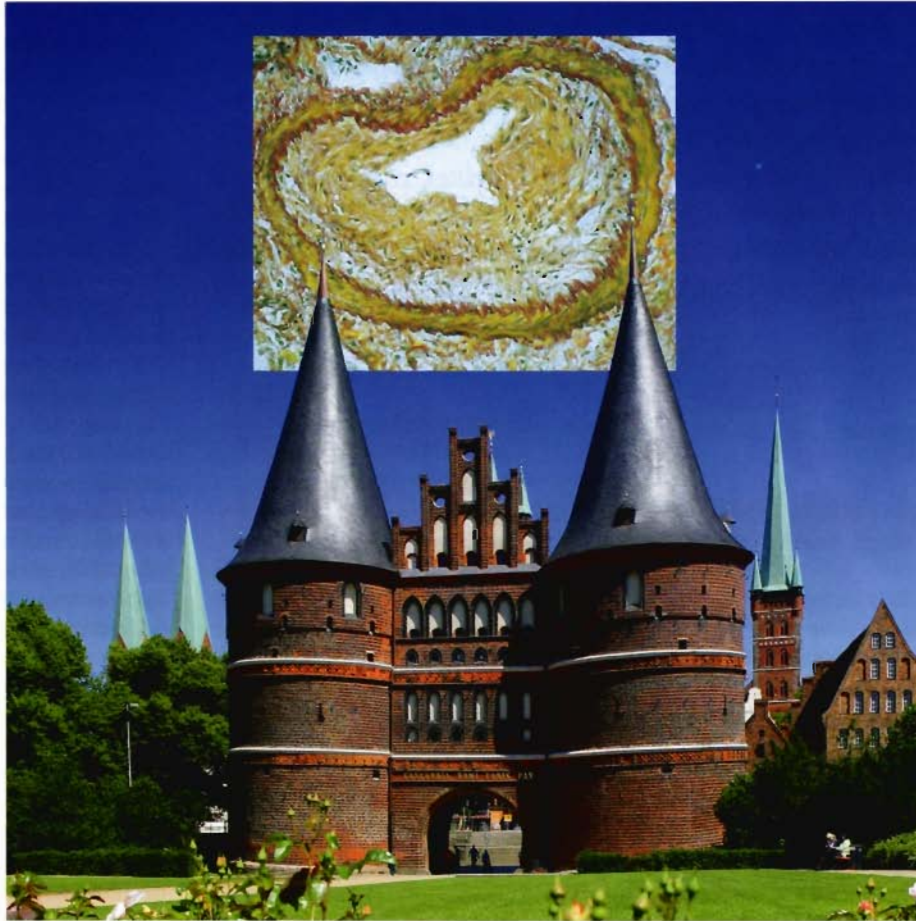


Inhalatives ILoprost
Atemtraining

Beilage für den Pneumologen



Neue Wege in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie

49. Kongress der Deutschen Gesellschaft
für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Lübeck, 9. – 12. April 2008

Neue Wege in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie

Noch vor 10 Jahren standen dem Kliniker zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie kaum wirksame therapeutische Optionen zur Verfügung. Inzwischen sind mehrere Medikamente aus verschiedenen Wirkstoffgruppen zugelassen und weitere, auch aus anderen Wirkstoffgruppen, in der klinischen Erprobung. Der Bedarf für eine Kombination wirksamer Medikamente ist hoch, valide Daten zur Kombinationstherapie sind jedoch nach wie vor rar. Was das im Einzelnen für die Therapie der pulmonalen Hypertonie bedeutet, wurde auf einem Symposium diskutiert, das unter dem Vorsitz von Gerhard W. Sybrecht, Homburg/Saar, und Ardeschir Ghofrani, Gießen, anlässlich des 49. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin am 10. April 2008 in Lübeck stattfand.

Kombinationstherapie – wie und wann?

In spezialisierten Zentren ist die Zweifach- und sogar die Dreifach-Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) seit Jahren tägliche Realität. So erhalten in seiner Klinik knapp die Hälfte der Patienten eine Zwei- oder Dreifachkombination, sagte Mathias M. Borst, Bad Mergentheim. Kriterien für den Beginn einer Kombinationstherapie sind eine Verschlechterung der funktionellen Klasse NYHA III zu IV oder ein persistierendes Stadium NYHA III bei gleichzeitiger Verkürzung der 6-Minuten-Gehstrecke (< 350–380 m) oder Verschlechterung des Spiroergometriebefundes ($VO_2\text{max} < 10\text{--}11\text{ ml/kg/min}$). Die Rechtsherzkatheter-Untersuchung ist vor der Therapieerweiterungsentscheidung in vielen Zentren Standard.

Ein zielorientierter Behandlungsplan, bei dem mit einer Monotherapie begonnen wurde, aber sofort weitere PAH-spezifische Medikamente hinzugefügt wurden, sobald das vorab definierte Behandlungsziel nicht erreicht war, führte zu einem Gesamtüberleben von etwa 80% nach 3 Jahren [1]. Das ist eine deutliche und auch klinisch relevante Verbesserung verglichen mit den Überlebensraten historischer Kontrollgruppen [1].

Welches die optimale Kombinationstherapie ist, kann anhand von klinischen Studien derzeit noch nicht beantwortet werden. Mehrere kleinere Studien zeigen, dass die Kombination von inhalativem Iloprost (Ventavis®) mit Sildenafil oder mit Bosentan akut und chronisch zu additiven Effekten auf Hämodynamik und Belastbarkeit führt [2,3,4]. Gleichzeitig weisen pharmakologische Untersuchungen darauf hin, dass Interaktionen zwischen Bosentan und Sildenafil zu beachten sind [5].

In der plazebokontrollierten, doppelblinden STEP-Studie erhielten 67 Patienten mit PAH entweder inhalatives Iloprost oder Plazebo zusätzlich zu einer Bosentan-Therapie [6]. Vorrangig sollte in dieser Studie die Sicherheit der Kombination geprüft werden. Zusätzlich wurden auch Parameter der Wirksamkeit bestimmt. Der kombinierte klinische Endpunkt – Verbesserung der NYHA-Klasse, mindestens 10% Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest, keine klinische Verschlechterung oder Tod – ist identisch mit dem in der AIR-Studie (Aerosolized Iloprost Randomized Placebo-Controlled Study; [7] s. u.) und wurde in der STEP-Studie bei 25% der Iloprost/Bosentan-Patienten, aber bei keinem einzigen der Plazebo/Bosentan-Patienten dokumentiert ($p = 0,002$).

Warum inhalative Prostanoid?

Prostazyklin und seine stabilen Analoga sind starke Vasodilatoren, die darüber hinaus antithrombotische, antiproliferative und antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen. Daraus, so Horst Olschewski, Graz/Österreich, ergibt sich eine starke pathophysiologische Rationale für den Einsatz von Prostanoiden bei der pulmonalen Hypertonie. Erste Erfahrungen reichen zurück bis in das Jahr 1980. In einer klinischen Studie mit intravenös verabreichtem Epoprostenol (das in Deutschland nicht zugelassen ist) lebten nach 2 Jahren noch etwa 70% der mit dem Prostanoid behandelten IPAH-Patienten – versus 43% der Patienten in der historischen Kontrollgruppe [8]. Allerdings können intravenös verabreichte Prostanoid systemische Nebenwirkungen und Katheterkomplikationen zur Folge haben, sowie zu einem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis führen. Vor diesem Hintergrund wurden die inhalativen Prostanoid entwickelt, die aufgrund ihrer pulmonalen und intrapulmonalen Selektivität vor allem die Gefäße dilatieren, die sich in der Nähe der ventilierten Alveolen befinden, was zu einer verbesserten Oxygenierung führt [9].

Eine multizentrische deutsche Studie konnte belegen, dass – obwohl bei Patienten im Stadium NYHA IV die intravenösen Prostanoid als Mittel der ersten Wahl gelten – auch inhalatives Iloprost bei solchen Patienten effektiv ist. So bewirkte die Inhalation von Iloprost bei Patienten mit fortschreitendem Rechtsherzversagen eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um 148 m ($p = 0,048$); 42% der Patienten verbesserten sich zur NYHA-Klasse III [10]. Eine andere Studie machte deutlich, dass selbst Patienten mit schwerster primärer pulmonaler Hypertonie und lebensbedrohlichem Kreislaufschock durch inhalatives Iloprost gerettet werden konnten [11].

Inhalatives Iloprost – randomisierte Studien

Im Jahr 2002 wurde die Phase-III-Studie AIR (Aerosolized Randomized Placebo-Controlled Study) veröffentlicht [7]. Sie dokumentierte anhand des primären kombinierten Endpunktes – Verbesserung der NYHA-Klasse, 10%ige Verbesserung in der 6-Minuten-Gehstrecke, keine Verschlechterung oder Tod bei 17 vs. 5% der Patienten – die signifikante Überlegenheit der Iloprost-Inhalation im Vergleich zu Plazebo ($p = 0,007$). Während

der ersten 90 Tage verstarben 4/102 Patienten der Placebo-Gruppe, aber nur 1/101 Patient der Iloprost-Gruppe.

Auf Basis dieser Studienergebnisse wurde inhalatives Iloprost im Jahr 2003 in Europa zugelassen. Die Zulassungen in Australien und in den USA folgten und sind weiter gefasst. Nach Veröffentlichung der zweiten randomisierten Doppelblindstudie, STEP (s.o.), erhielt inhalatives Iloprost in den entsprechenden Leitlinien Evidenzgrad A I, so Olschewski [12].

Langzeiterfahrungen mit inhalativem Iloprost

Zwei Studien dokumentieren die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von inhalativem Iloprost. An der ersten, der offenen Verlängerung der STEP-Studie, nahmen insgesamt 60 der ursprünglich 67 Studienpatienten teil. Sie alle wurden im Anschluss an die 3-monatige Doppelblindphase 1 Jahr lang zusätzlich zu ihrer Bosentan-Basistherapie mit inhalativem Iloprost behandelt. Zwanzig der ursprünglichen Iloprost-Patienten und 17 der ursprünglichen Placebo-Patienten schlossen die offene Verlängerungsphase vollständig ab. Wie die Intent-to-treat-Analyse zeigte, lebten nach diesem Jahr noch 97% der Patienten (58/60). Das war ein deutlich besseres Ergebnis, als nach historischen Kontrollen zu erwarten gewesen wäre. Etwa die Hälfte der Patienten, die die einjährige Verlängerungsphase abschlossen, wiesen im Vergleich zu dem Ausgangsbefund zu Studienbeginn eine bessere NYHA-Klasse auf – ein sehr gutes Ergebnis, wie Olschewski betonte.

Die Studie zeigte aber auch, dass die ehemaligen Placebo-Patienten nie die Leistungsfähigkeit, gemessen im 6-Minuten-Gehtest, der ehemaligen Iloprost-Gruppe erreichten (Abb. 1). Noch auffälliger war der Unterschied in Bezug auf den Zeitpunkt bis zur klinischen Verschlechterung. Die Ex-Placebo-Patienten verschlechterten sich häufiger und früher als die Ex-Iloprost-Patienten (Abb. 2). Diese Ergebnisse sind beunruhigend – denn sie machen deutlich, so Olschewski, dass die Verzögerung des Beginns einer Kombinationstherapie um nur 3 Monate drastische Auswirkungen auf die Prognose der Patienten haben kann – ein Resultat, das für den frühzeitigen Beginn einer Kombinationstherapie spricht und das außerdem unterstreicht, dass ein Surrogat-Parameter wie die 6-Minuten-Gehstrecke zur Beurteilung

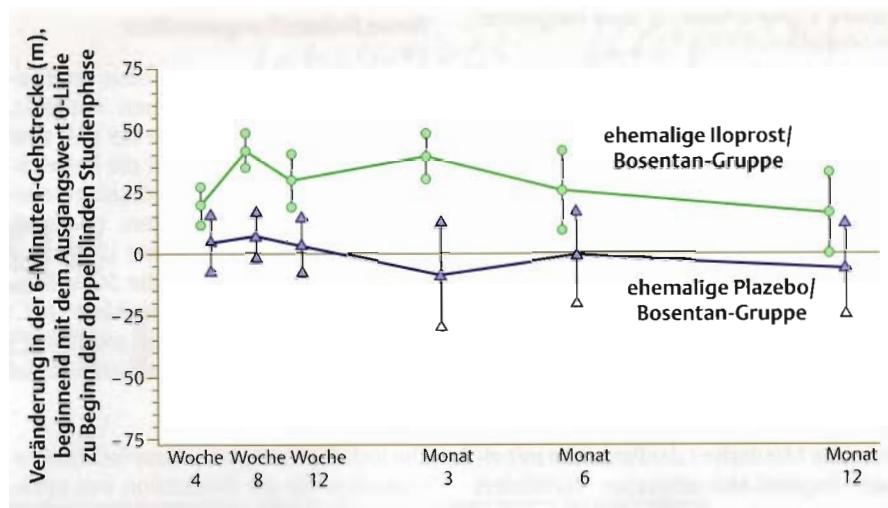


Abb. 1 Offene Verlängerung der STEP-Studie: 6 MWT, die ehemalige Placebogruppe holt nicht komplett auf [17].

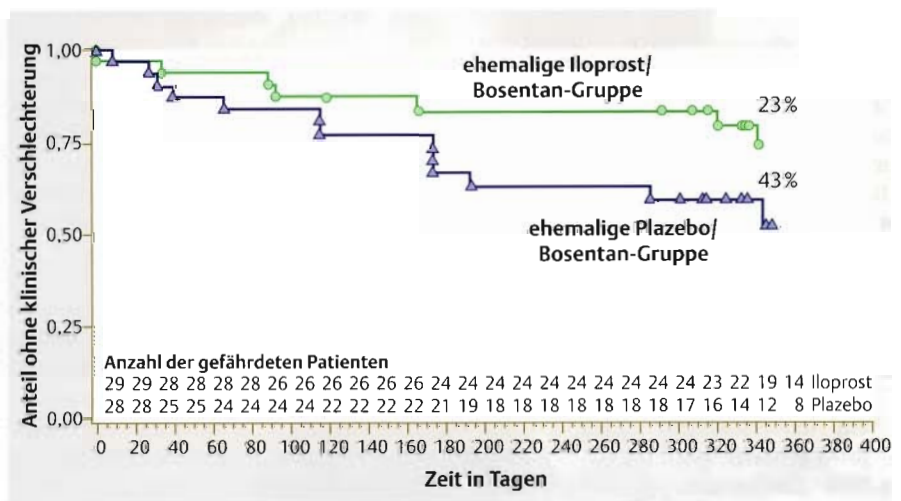


Abb. 2 Offene Verlängerung der STEP-Studie: Zeit bis zur klinischen Verschlechterung [17].

der Wirksamkeit einer Therapie und der Prognose der Patienten alleine nicht ausreicht.

Die Ergebnisse der AIR-2-Studie bestätigen den hohen Langzeitnutzen von inhalativem Iloprost. An der Studie nahmen 63 Patienten teil, 40 mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH) und 23 mit nicht-idiopathischer PAH. Die insgesamt zweijährige Studie wurde in den ersten 12 Wochen randomisiert durchgeführt und mündete anschließend in eine offene Studienphase. In der IPAH-Gruppe betrug das 2-Jahres-Überleben 85% – verglichen mit einem erwarteten Gesamtüberleben von 63% nach den historischen Daten des Amerikanischen Gesundheitsamtes [13]. Diese Langzeitergebnisse unter inhalativem Iloprost sind mit denen einer primären Bosentan-Monotherapie vergleichbar, resümierte Olschewski [14]. Darüber hinaus waren

nach 2 Jahren 74% der mit inhalativem Iloprost behandelten IPAH-Patienten nicht nur am Leben, sondern hatten auch noch keine weitere zielgerichtete Therapie benötigt (ereignisfreies Überleben). In den Bosentan-Studien lag das ereignisfreie 2-Jahres-Überleben unter der Bosentan-Monotherapie bei 55 [14] bzw. 45% [15], was bedeutet, dass viele der mit Bosentan behandelten Patienten relativ bald zusätzlich ein Prostanoid erhalten mussten (Tab. 1).

Differenziert betrachtet werden muss eine Studie von Opitz et al. [16], in der Patienten mit IPAH primär eine Monotherapie mit inhalativem Iloprost erhielten und über 5 Jahre nachbeobachtet wurden. Das kumulative ereignisfreie Überleben (definiert als kein Tod, keine Transplantation, kein Wechsel zu einer intravenösen Therapie und keine Kombination mit einer oralen PAH-spezifischen

Tabelle 1 AIR-2-Studie: 2 Jahre ereignisfreies Überleben

■ ereignisfreies Überleben	
- alle Patienten	66% [54;78]
- IPAH	74% [60;88]
- Nicht-IPAH	52% [31;72]
■ IPAH vergleichbar mit	
- Bosentan ereignisfreiem Überleben	55% [14] u. 45% [15]

Therapie) lag schon nach 2 Jahren nur noch bei etwa 20%, weshalb die Autoren schlussfolgerten, dass in dieser Studie nur eine Minderheit der Patienten mit einer Iloprost-Monotherapie stabilisiert werden konnte. Olschewski erklärte, dass für die Interpretation der Schlussfolgerung nachfolgende Punkte berücksichtigt werden müssen:

In der Studie von Opitz et al. galten für das „ereignisfreie Überleben“ andere Voraussetzungen als in anderen Studien, sodass dieser Parameter nicht mit dem ereignisfreien Überleben in anderen Studien verglichen werden darf.

- Es handelte sich bei Opitz et al. nur um Patienten, die bereits eine Zuweisung zur Lungentransplantation erhalten hatten, also um ein selektiertes Kollektiv von Schwerstkranken.
- Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie von Patienten, bei denen ein Heilversuch mit inhalativem Iloprost gemacht wurde.
- Eine Dosisanpassung wurde nicht durchgeführt.
- Eine Kontrolle der Therapietreue erfolgte nicht.
- Während der Beobachtungsperiode wurde Bosentan zugelassen und Sildenafil wurde verfügbar.

Da inhalatives Iloprost noch nicht zugelassen war, gab es Probleme mit der Kostenübernahme. Diese Situation führte dazu, dass Patienten auf eines der neuen oralen Medikamente umgestellt wurden, obwohl inhalatives Iloprost weiterhin wirksam war. Olschewski resümierte, dass inhalatives Iloprost sicher und effektiv bei Patienten mit PAH im Stadium NYHA III und IV ist. Wichtig ist, dass mit der Prostanoidgabe nicht bis zur Dekompensation gewartet werden sollte. Es erscheint sinnvoll, mit der Kombinationstherapie frühzeitig zu beginnen.

Neue Behandlungsansätze

In der letzten Zeit wurden neue molekularbiologische Mechanismen entdeckt, die in der Pathophysiologie der PAH eine wichtige Rolle spielen und die Entwicklung neuer spezifischer Medikamente ermöglichen. Hierzu gehören, so Ralph Schermuly, Gießen, in erster Linie neue Vasodilatoren wie z.B. die Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC) sowie nicht-vasoaktive, rein antiproliferativ wirksame Substanzen wie z.B. die Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Die lösliche Guanylatzyklase (sGC) ist erforderlich für die Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Ein Anstieg von cGMP führt zur Relaxation und zum Anti-Remodeling der glatten Gefäßmuskelzellen in Abhängigkeit von NO. Die neuen sGC-Stimulatoren Bay 63-2521 und Bay 41-2272 bewirken einen NO-unabhängigen Anstieg der cGMP-Spiegel. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die chronische sGC-Stimulation zu einer signifikanten Reduktion der Rechtsherzhypertrophie und des pulmonalen vaskulären Remodelings führt.

Tyrosinkinasen (TK) werden bei vielen Krebsarten überexprimiert und stimulieren einen intrazellulären Signalweg, der eine gesteigerte Proliferation, Anti-Apoptose, Migration und Invasion von Zellen zur Folge hat. Erste Fallberichte zeigen, dass der TK-Inhibitor Imatinib, ein PDGFR-Antagonist (platelet-derived growth factor receptor), bei PAH wirksam ist [18]. Andere TK-Inhibitoren wie Sorafenib werden jetzt ebenfalls bei der PAH untersucht. In einem PAH-Tiermodell reduzierte Sorafenib den rechtsventrikulären Druck und die rechtsventrikuläre Hypertrophie und führen zu einer Normalisierung der Gefäßstruktur, so Schermuly.

Bewegung und Atemtraining in der PAH

Dass auch durch körperliche Aktivität und Atemtraining – als Ergänzung zur medikamentösen Therapie – die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität von Patienten mit schwerer PAH verbessert werden kann, machen Daten einer prospektiven Studie deutlich, die

in Heidelberg von der Arbeitsgruppe um Ekkehard Grünig durchgeführt wurde [19].

Literatur

- 1 Hoepfer et al. Eur Respir J 2005; 26: 858–863
- 2 Ghofrani et al. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 158–164
- 3 Wilkens et al. Circulation 2001; 104: 1218–1222
- 4 Ghofrani et al. Ann Intern Med 2002; 136: 515–522
- 5 Paul et al. Br J Clin Pharmacol 2005; 60: 107–112
- 6 McLaughlin et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1257–1263
- 7 Olschewski et al. NEJM 2002; 347(5): 322–329
- 8 Sitbon et al. JACC 2002; 40: 780–788
- 9 Walrath et al. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 991–996
- 10 Olschewski et al. Ann Intern Med 2000; 132: 435–443
- 11 Olschewski et al. Int Card Med 1998; 24: 631–634
- 12 Olschewski et al. Pneumologie 2006; 60: 749–771
- 13 Olschewski et al. EHJ 2003; V24 (Suppl.): 482
- 14 McLaughlin et al. Eur Respir J 2005; 25: 244–239
- 15 Provencher et al. Eur Heart J 2006; 27: 589–595
- 16 Opitz et al. Eur Heart J 2005; 26: 1895–1902
- 17 Frost et al. ATS 2007
- 18 Schermuly et al. J Clin Invest 2005; 115: 2811–2821
- 19 Mereles et al. Circulation 2006; 114 (14): 1482–1489

Impressum

Beilage zur Zeitschrift Pneumologie
Heft 6, 62. Jahrgang, Juni 2008

Die Beilage erscheint außerhalb des Verantwortungsbereiches der Herausgeber der Zeitschrift Pneumologie.

Redaktion: Dr. Christina Rüdiger, Leverkusen
Eine Sonderpublikation unterstützt von der Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

© 2008 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart