

SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

Inhalt

Hauptthema: Management der pulmonal-arteriellen Hypertonie

Unspezifische Therapien.....	1
Kalziumkanal-Antagonisten.....	1
Prostazyklin-Signalweg.....	1
Endothelin-Signalweg.....	2
NO-cGMP-Signalweg.....	3
Mono- oder Kombinationstherapie? ...	3

Eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) wird bei entsprechender genetischer Prädisposition (1) durch verschiedene Ereignisse getriggert, die letztlich zu Vasokonstriktion, Remodeling und Thrombose in den kleinen pulmonalen Arterien führen (2, 3). Alle derzeit in der Schweiz spezifisch für PAH zugelassenen Medikamente entfalten ihre Wirkung über die zellulären Prostazyklin-, Endothelin- oder Stickstoffmonoxid-Signalübertragungswege (4) (Abbildung 1). Darüber hinaus gibt es eine Reihe nicht PAH-spezifischer Therapien, die für diese Patienten infrage kommen.

Unspezifische Therapien

Viele Patienten erhalten Antikoagulanzen, zumal sie neben der PAH häufig noch weitere prothrombotische Risikofaktoren aufweisen (5). Man weiss aber nicht, ob Antikoagulanzen die Progression der PAH verzögern können. Darum empfehlen die europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie und Pneumologie (ESC/ERS) eine individuelle Indikationsstellung, wobei ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien oder Komorbiditäten, wie Vorhofflimmern, eine grössere Rolle spielen sollten als die PAH (6). Sauerstoff wird empfohlen, wenn der Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) konsistent unter 60 mmHg liegt (6).

Management der pulmonal-arteriellen Hypertonie

Von Patrick Yerly, Maura Prella und John-David Aubert

Der Aufenthalt in grossen Höhen kann eine vorbestehende Hypoxämie verstärken. Eine Sauerstofftherapie ist zu erwägen, wenn Patienten sich in Höhen ab 1500 bis 2000 m aufhalten. Bei Flugreisen sollten Patienten der NYHA-Klassen III und IV Sauerstoff bekommen (6). Allerdings kann man nicht sicher voraussagen, welcher Patient Symptome bei Flugreisen entwickeln wird und welcher nicht (7).

Diuretika sind bei Hypervolämie indiziert, wobei Schleifendiuretika die erste Wahl sind. Bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz mit Ödemen der gastrointestinalen Mukosa kann die i.v. Gabe wirksamer sein. Bei Patienten in den NYHA-Klassen III und IV kommen zusätzlich Aldosteron-Antagonisten infrage (8).

Die langfristigen Wirkungen von Digitalis bei PAH sind unbekannt, ausser bei atrialer Arrhythmie (hier verlangsamt Digitalis die ventrikuläre Rate). Digitalis ist wegen seiner potenziellen Toxizität, die bei Niereninsuffizienz noch erhöht ist, und wegen Arzneimittelwechselwirkungen umstritten.

Rehabilitation kann die Leistungsfähigkeit der PAH-Patienten verbessern (s. auch SGPH-Newsletter 1.2013). Wir empfehlen sie für Patienten der NYHA-Klassen II und III zusätzlich zu einer optimalen medikamentösen Therapie. Das Training muss jedoch intensiv überwacht werden und sollte Zentren vorbehalten sein, die Erfahrung mit PAH-Patienten haben. Intensives Training und Valsalva-Manöver werden nicht

empfohlen. Im Fall von Benommenheit, Thoraxschmerzen, Palpitationen oder Synkopen ist das Training abzubrechen (18). Der Nutzen einer Sauerstoffgabe während des Trainings ist nicht belegt.

Kalziumkanal-Antagonisten

Bei Ansprechen im Vasoreaktivitätstest ist eine Monotherapie mit Kalziumkanal-Antagonisten möglich. Allerdings verlieren rund 50% der initialen Responder diese Eigenschaft mit der Zeit und nach etwa einem Jahr tritt eine Verschlechterung ein, welche eine andere, PAH-spezifische Therapie erfordert (9).

Der Prostazyklin-Signalweg

Epoprostenol muss kontinuierlich i.v. mittels einer Pumpe verabreicht werden. Die Verbesserung der Hämodynamik, Leistungsfähigkeit und Überlebensdauer ist eindrucklich, einer breiten Anwendung stehen jedoch praktische Probleme entgegen. Hierzu gehört die recht hohe Rate Katheter-assoziiierter Infektionen, sowie das potenziell tödliche Risiko einer PAH-Rebound-Krise falls es zu einem Unterbruch der kontinuierlichen Gabe kommt (10), denn die Halbwertszeit von Epoprostenol beträgt nur 6 Minuten. Überdies ist die Epoprostenol-Lösung nur für begrenzte Zeit stabil, was die Anwendung zusätzlich verkompliziert, auch

wenn die Substanz mittlerweile in einer neuen Galenik verfügbar ist, welche die Haltbarkeit bei Raumtemperatur von 8 bis 12 auf bis zu 72 Stunden verlängert (11).

Subkutanes Treprostinil bewirkt eine ähnliche Minderung des Gefäßwiderstands (PVR) (12) sowie eine dosisabhängige Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit (13) wie i.v. Epoprostenol. Als optimale Dosis gilt die maximal tolerierte, das heisst bis zum Auftreten der Prostanoid-typischen Nebenwirkungen (Kieferschmerzen, Flush, Hypotonie, Diarrhoe). Die kontinuierliche subkutane Gabe verursacht unweigerlich lokale Schmerzen, kutane Entzündung und sie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Dies führt mittel- bis langfristig zu hohen Abbruchraten (14). Iloprost muss sechs- bis neunmal pro

Tag inhaliert werden und seine Wirkung lässt mit der Zeit möglicherweise nach (15, 16). Darum spielt es bei der Behandlung der PAH nur eine untergeordnete Rolle.

Das orale Selexipag ist ein hochspezifischer Prostazyklin-Rezeptor-Agonist, der kein Prostanoid ist. Selexipag ist ein Pro-Drug und der aktive Metabolit hat eine Halbwertszeit von 8 Stunden, was eine zweimal tägliche Anwendung ermöglicht. Die beobachteten Nebenwirkungen von Selexipag beruhen, wie bei den Prostanoiden, auf der Stimulation der Prostazyklinrezeptoren und es wird wie diese bis zur maximal tolerierten Dosis auftritt. In einer randomisierten Studie wurde im Vergleich mit Placebo ein statistisch signifikanter Rückgang des kombinierten Endpunkts Morbidität/Mortalität um 40% bei Patienten in NYHA-Klasse II und III gezeigt (17). Das Zulassungsverfahren für die

Schweiz wird in diesem Jahr erwartet.

Der Endothelin-Signalweg

Endothelin 1 (ET-1) ist der stärkste Vasokonstriktor im Organismus und es induziert eine Proliferation der glatten Muskelzellen (18, 19). Es sind mehrere orale Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) verfügbar. Während Ambrisentan den Endothelinrezeptor A (ETA) blockiert, bewirken Bosentan und Macitentan eine duale Blockade von ETA und ETB.

In den Zulassungsstudien für Ambrisentan und Bosentan wurde die Wirksamkeit mittels 6-Minuten-Gehtest nach 12 bis 16 Wochen als Verlängerung der Wegstrecke um 31 bis 76 Meter im Vergleich mit Placebo dokumentiert (20-29). Langfristige offene Studien mit einer Dauer von 24 bis 51

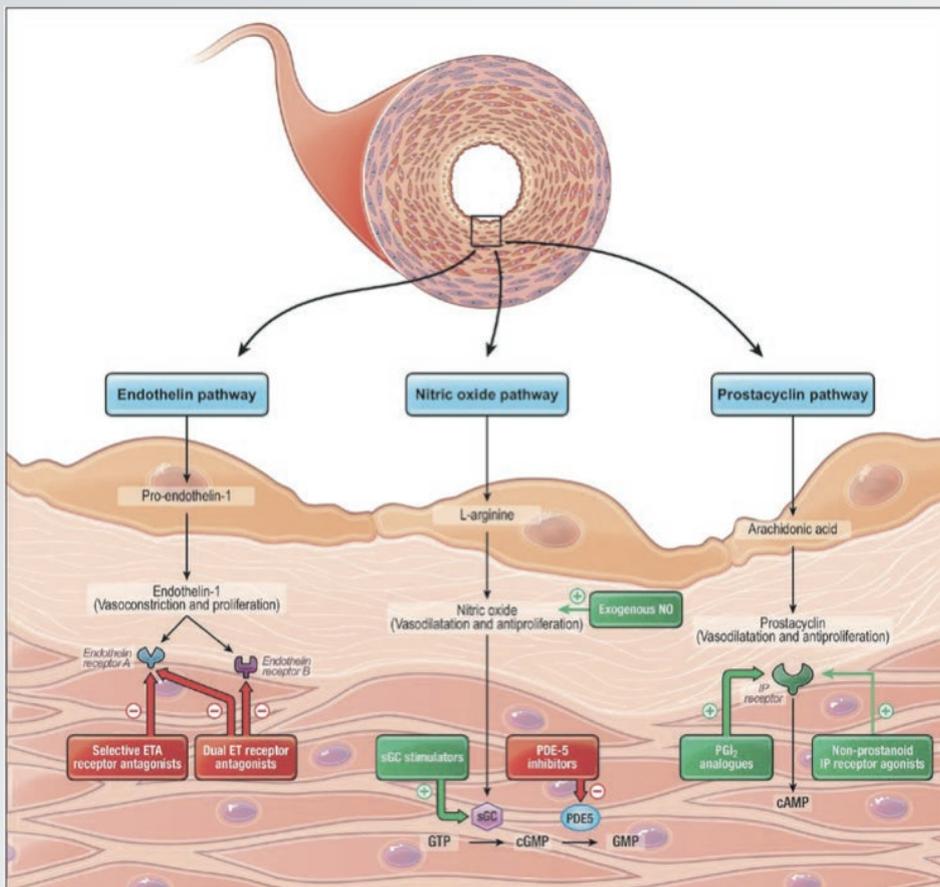


Abbildung:
Angriffspunkte der PAH-spezifischen Medikamente.

Rot: Antagonisten oder Inhibitoren
Grün: Analoga oder Aktivatoren
ET: Endothelin
ETA: Endothelin A
IP: Prostaglandin I₂
NO: Stickstoffmonoxid
PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie
PDE5: Phosphodiesterase Typ 5
sGC: lösliche Guanylatzyklase

Monaten bestätigen den Nutzen von Ambrisentan und Bosentan (26, 30), auch für Patienten mit leichter Symptomatik (NYHA-Klasse II).

Die wesentlichen Nebenwirkungen der ERA sind periphere Ödeme, erhöhte Leberwerte, leichte Anämie und Kopfschmerzen. Mit Bosentan kommt es pro Jahr bei jedem zehnten Patienten (10,1%) zu einem mehr als dreifach über den Normwert erhöhten Aminotransferasespiegel. In einer Post-Marketingstudie mit 4994 Patienten war ein Therapieabbruch bei 3,2% der Patienten innert 30 Monaten erforderlich (31). Die Erhöhung der Aminotransferasen ist dosisabhängig und vollständig reversibel. Bosentan wird über CYP3A4 und CYP2C9 verstoffwechselt und induziert diese Enzyme. Darum kann die Serumkonzentration anderer Substanzen mit gleichem Stoffwechselweg vermindert werden. Am wichtigsten ist aber daran zu denken, dass starke CYP3A4-/CYP2C9-Hemmer die Lebertoxizität von Bosentan erhöhen können.

Bei Ambrisentan ist das hepatotoxische Risiko geringer (20). Es ist darum eine Alternative, um Bosentan im Falle erhöhter Aminotransferasespiegel gegebenenfalls zu ersetzen (32). Pharmakologische Wechselwirkungen sind bei Ambrisentan ebenfalls weniger bedeutend; es wird hauptsächlich über Glukuronidierung metabolisiert. Periphere Ödeme kommen jedoch häufiger vor. Macitentan zeichnet sich durch verstärkte Gewebepenetration, lange Halbwertszeit des aktiven Metaboliten, erhöhte Affinität zum Endothelinrezeptor und eine länger anhaltende Rezeptorbindung aus (33). Diese Eigenschaften erlauben die Gabe einmal pro Tag und in niedriger Dosis – gemäss Phase-II-Studien ohne Einfluss auf die Leberenzym Spiegel (34). Da ERA aber möglicherweise erst nach Monaten oder Jahren eine Lebertoxizität entfalten könnten sind längere Studien notwendig, um dieses Risiko definitiv auszuschliessen (35).

Macitentan ist die erste PAH-spezifische Therapie, deren Wirksamkeit in einer Langzeitstudie mit definierten Ereignissen als Endpunkt nachgewiesen wurde (event-driven trial). Dies ist ein echter Paradigmenwechsel im Vergleich mit den früheren, relativ kurzen

PAH-Studien, bei denen man sich auf den Surrogatparameter 6-Minuten-Gehstrecke stützte (36). Nach einem Follow-up von zwei Jahren zeigte sich ein Rückgang des kombinierten Endpunkts Morbidität/Mortalität um 45% (relatives Risiko), was einer Minderung des absoluten Risikos um 12,9% in der 10-mg-Gruppe entsprach. Diese Wirkung zeigte sich sowohl bei therapienaiven als auch bei Patienten mit einer Basistherapie (meist PDE5-Hemmer, s. unten). Todesfälle jeglicher Ursache als erstes klinisches Ereignis waren mit Macitentan aber nicht seltener als mit Placebo und es befanden sich fast keine Patienten mit NYHA-Klasse IV in der Studie. Bisher gibt es keine Studien, die einen Wechsel von einem «alten» ERA zu Macitentan nahelegen, insbesondere bei stabilen Patienten. In der genannte Studie war Macitentan im Allgemeinen gut verträglich, aber es kam bei 13,2% der Patienten zu einer Anämie, wobei der Hämoglobinspiegel bei 4,3% der Patienten auf ≤ 8 g/dl fiel (36).

Der NO-cGMP-Signalweg

Die vasodilatierende Wirkung des Stickstoffmonoxids (NO) wird intrazellulär über die Second-messenger-Moleküle cAMP und cGMP vermittelt. Diese werden durch Phosphodiesterasen (PDE) abgebaut. In den Blutgefässen ist vor allem cGMP relevant.

Wie im Corpus cavernosum befinden sich auch in den pulmonalen Arterien meist Phosphodiesterasen der Gruppe 5 (PDE5). Die oralen PDE5-Hemmer Sildenafil und Tadalafil bewirken eine pulmonale Vasodilatation mit dem Eintritt der maximalen Wirkung nach 60 beziehungsweise 75 bis 90 Minuten (37). Da der PVR mit steigender Sildenafil-Dosis linear ansteigt, geben viele Ärzte ihren PAH-Patienten bis zu 80 mg dreimal täglich (38). Während die Halbwertszeit von Sildenafil 4 Stunden beträgt, sind es bei Tadalafil 17,5 Stunden, was eine einmal tägliche Gabe ermöglicht. Beide Substanzen werden im Allgemeinen gut vertragen. Die meisten Nebenwirkungen sind durch die Vasodilatation bedingt, wie Kopfschmerz, Flush, Epistaxis, Dyspepsie, Diarrhoe, Myalgie

und Hypotonie.

Ebenfalls über den NO-cGMP-Weg wirkt Riociguat. Es handelt sich um einen neuen Wirkmechanismus, der die cGMP-Synthese unabhängig von NO fördert (39). Diese Eigenschaft des Riociguats ist ein potenzieller Vorteil gegenüber den PDE5-Hemmern, deren Wirksamkeit durch die bei PAH verminderte Verfügbarkeit von NO beeinträchtigt werden kann. Riociguat brachte im 6-Minuten-Gehtest nach 12 Wochen bei Patienten der NYHA-Klassen II und III eine Verlängerung der Wegstrecke um 36 Meter im Vergleich mit Placebo, sowie eine signifikante Verzögerung der Progression. Die Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest hielt auch ein Jahr nach Beginn der Behandlung an (+51 Meter im Vergleich zum Ausgangswert). Ein Drittel der Patienten (33%) verbesserte sich bezüglich der NYHA-Klasse, 61% der Patienten blieben stabil und bei 6% trat eine Verschlechterung ein (40).

Die schwersten Nebenwirkungen unter Riociguat waren Synkopen und Hypotonie, welche bei 10% der Patienten mit der hohen Dosis (maximal 2,5 mg) auftraten. Die Kombination von Riociguat mit einem PDE5-Hemmer wird nicht empfohlen, weil sie zu exzessiver systemischer Hypotonie führt, ohne einen Nutzen für Hämodynamik oder Leistungsvermögen zu bieten (41).

Mono- oder Kombinations-therapie?

Eine initiale Monotherapie wird für alle PAH-Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko empfohlen. Patienten unter Monotherapie müssen sorgfältig überwacht und regelmässig erneut evaluiert werden. Eine Kombinationstherapie ist für alle Patienten indiziert, deren Zustand sich verschlechtert sowie für alle, bei denen ein unbefriedigendes Ansprechen auf eine Monotherapie persistiert (6).

Mit den derzeit in der Schweiz zugelassenen PAH-Medikamenten (inkl. Selexipag) sind etwa 30 verschiedene Kombinationen möglich, wobei niemals Substanzen der gleichen Wirkungsklasse miteinander kombiniert werden. Nicht alle Kombinationen wurden bisher in Studien untersucht und nicht für alle getesteten Kombinationen zeigte sich

ein Vorteil. Gemäss den ESC/ERS-Richtlinien bleibt es dem behandelnden Arzt überlassen, ob und gegebenenfalls welche Kombination einem neu diagnostizierten PAH-Patienten mit NYHA-Klasse II oder III verordnet wird (6). Bei NYHA-Klasse IV wird jedoch initial eine Kombinationstherapie empfohlen, die ein i.v. Prostanoid enthalten sollte. Zurzeit ist noch nicht klar, ob Selexipag künftig das i.v. Prostanoid ersetzen könnte.

Obwohl die NYHA-Klasse das entscheidende Kriterium für die Prognose eines PAH-Patienten ist, müssen auch andere, davon unabhängige Aspekte, berücksichtigt werden, wie Subtyp der PAH, systemischer Blutdruck, DLCO (Diffusionskapazität der Lunge) und PVR (6). Für die klinische Praxis wird empfohlen, dass bei Persistenz oder Neuauftreten mehrerer beeinflussbarer Risikoparameter die Medikation von einer Mono- zu einer Zweier- oder Dreierkombination aufgestockt werden sollte (6). Bleibt selbst eine Dreierkombination inklusive i.v. Prostanoid erfolglos, ist eine Lungentransplantation in Erwägung zu ziehen.

Literatur: Die Referenzliste ist unter www.sgph.ch einsehbar.

Jahrestagung SGI/GESKES/SGPH 22.-23.09.2016, Montreux

Hauptprogramm | Programme définitif



 Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin | SGI
Société Suisse de Médecine Intensive | SSMI

 Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz | GESKES
Société Suisse de Nutrition Clinique | SSNC

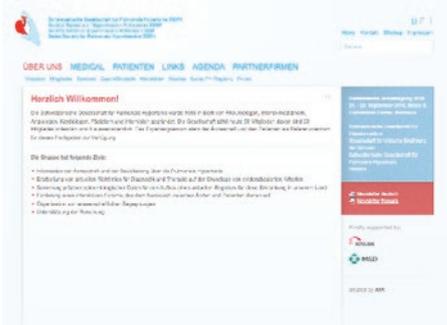
 Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie | SGPH
Société Suisse sar l'Hypertension Pulmonaire | SSHP

21. September 2016 Pre-Congress Courses
 Postgraduate Courses: CRRT, Hemodynamic management
 ICU Management Seminar
 Simulationstraining | Simulation du réel aux soins intensifs
 Praxisentwicklung Pflege | Développement dans la pratique Soins

22.-23. September 2016
 Gemeinsame Jahrestagung SGI | GESKES | SGPH
 Réunion annuelle commune SSMI | SSNC | SSHP

Music & Convention Centre, Montreux
www.imk.ch/jg2016

Unsere Webseite www.sgph.ch



Herzlich Willkommen!
 Die Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (SGPH) ist eine von Pulmonologen, internistischen, kardiologischen, Nephrologischen, Pädiatrischen und anderen Fachleuten der Schweiz und aller Teile der Welt gebildet worden. Die SGPH hat zum Ziel, die Pulmonale Hypertonie (PH) zu verstehen und zu behandeln, die Diagnose zu stellen und die Therapie zu optimieren.

Die SGPH hat folgende Ziele:

- Information von Ärzten und der Bevölkerung über die Pulmonale Hypertonie
- Entwicklung von aktuellen Standards für Diagnostik und Therapie der Pulmonale Hypertonie (Pulmonale Hypertonie)
- Sammlung von Daten über die klinische Situation und die Ergebnisse der Behandlung der Pulmonale Hypertonie
- Förderung eines internationalen Austauschs zwischen Pulmonologen aller Länder
- Durchführung von wissenschaftlichen Tagungen
- Unterstützung der Forschung

Take home messages

- Mittlerweile stehen eine ganze Reihe PAH-spezifischer Medikamente zur Verfügung.
- Kombinationstherapien werden in ausreichend grossen Studien mit klinisch relevanten Endpunkten getestet.
- Aufgrund der Komplexität der PAH-Therapie ist heutzutage ein umfassendes Patientenmanagement in spezialisierten Zentren die Regel – mit einem standardmässigen umfassenden Follow-up funktionaler, biologischer und hämodynamischer Parameter.

Autoren

Dr. med. Patrick Yerly, Service de Cardiologie, CHUV, Lausanne

Dr. med. Maura Prella, Service de Pneumologie, CHUV, Lausanne

Prof. Dr. med. John-David Aubert, Service de Pneumologie, CHUV, Lausanne

Der Text ist eine redigierte Übersetzung der englischsprachigen Publikation in Swiss Med Wkly. 2016;146:w14305

Redaktion: Prof. Dr. O. Schoch, Prof. Dr. L. Nicod, Prof. Dr. M. Schwerzmann, **verantwortlicher Redaktor:** Luca Lavina
Verlag: **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG • Münsterberg 1, 4001 Basel • Tel. +41 61 271 35 51, Fax +41 61 271 33 38 • sgph@imk.ch

Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch Actelion. Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

ISSN 1661-9226

