



Ergebnisorientierte Behandlung und Kombinationstherapie bei pulmonal-arterieller Hypertonie

M.M. Hoepfer, I. Markevych, E. Spiekerkoetter, T. Welte und J. Niedermeyer

ZUSAMMENFASSUNG: Eine Kombinationstherapie kann die Prognose von Patienten mit schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) verbessern.

PAH-Patienten wurden einer ergebnisorientierten Behandlungsstrategie folgend behandelt. Patienten, die unter einer Monotherapie die Behandlungsziele nicht erreichten, erhielten entsprechend einer festgelegten Strategie eine Kombinationstherapie mit Bosentan, Sildenafil und inhalierbarem Iloprost. Die intravenöse Verabreichung von Iloprost und Lungentransplantation waren für den Fall eines Behandlungsversagens reserviert. Die Endpunkte waren Gesamtüberleben, transplantationsfreies Überleben und Überleben ohne Transplantation und ohne intravenöse Prostanoidbehandlung.

Zwischen Januar 2002 und Dezember 2004 wurden 123 konsekutive PAH-Patienten entsprechend dem neuen Therapieansatz behandelt. Die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren betrug 93,0, 83,1 und 79,9 % und lag damit signifikant über den Werten einer historischen Kontrollgruppe sowie über den erwarteten Werten. Im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe verbesserte die Kombinationsbehandlung zudem den kombinierten Endpunkt aus Tod, Lungentransplantation und Bedarf für eine intravenöse Iloprostbehandlung signifikant.

Insgesamt bietet ein Therapieansatz, der Kombinationen aus Bosentan, Sildenafil und inhalierbarem Iloprost im Rahmen einer ergebnisorientierten Behandlungsstrategie verwendet, akzeptable Langzeitergebnisse bei Patienten mit schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie, und reduziert den Bedarf für eine intravenöse Prostaglandinbehandlung bzw. Lungentransplantation.

SCHLÜSSELWÖRTER: Endothelinrezeptorantagonisten, Hypertonie, Prostaglandin, pulmonal, Sildenafil

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist keine unbehandelbare Krankheit mehr. Die intravenöse Verabreichung von Epoprostenol zeigte als erste Therapie eine Verbesserung von Hämodynamik, Leistungsfähigkeit und Überleben bei Patienten mit dieser Erkrankung [1]. In den letzten Jahren konnte für verschiedene neuartige Prostanoiden, einschließlich oralem Beraprost, Treprostinil s.c. und das inhalierbare Iloprost in klinischen Studien über relativ kurze Untersuchungszeiträume eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Hämodynamik [2–4] nachgewiesen werden. Zusätzlich haben der Endothelinrezeptorantagonist Bosentan [5, 6] und der Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil die Auswahl bei der Behandlung von PAH erweitert [7, 8].

Aktuelle Behandlungsalgorithmen für PAH [9–11] empfehlen Bosentan oder die nicht-parenterale Verabreichung von Prostaglandinen als First-line-Therapie bei PAH der Funktionsklasse III, wohingegen die intravenöse Prostaglandinverabreichung Patienten der Funktionsklasse IV vorbehalten bleiben sollte. Sildenafil war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Richtlinien nicht für die PAH-Behandlung zugelassen; es ist allerdings zu erwarten, dass dieser Wirkstoff hauptsächlich bei Patienten der Funktionsklasse III eingesetzt werden wird.

Trotz des Fehlens systematischer Studien, schlagen diese Richtlinien auch eine Kombinationstherapie als mögliche Option bei Patienten vor, die nur ungenügend auf eine Monotherapie ansprechen.

Die Kriterien für die Etablierung einer Kombinationstherapie wurden nie festgelegt. Allerdings können retrospektive Studien einige Aufschlüsse darüber geben, welche Variablen für Behandlungsentscheidungen nützlich sein könnten. Eine aktuelle Studie von SITBON *et al.* [12] zeigte, dass Patienten, die 3 Monate nach Beginn einer Epoprostenol-Behandlung eine 6-Minuten-Gehstrecke von > 380 m erreichten, ein signifikant besseres Langzeitüberleben hatten als Patienten, die diesen Wert nicht erzielten [12]. Außerdem zeigte eine Studie von WENSEL *et al.* [13], dass Tests der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit ebenso nützlich sein können, da Patienten mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von < 10,4 mL·min⁻¹·kg⁻¹ und mit einem maximalen systolischen Blutdruck unter Belastung von < 120 mmHg eine deutlich schlechtere Prognose hatten als Patienten, die diese Werte erreichten [13]. Die vorliegende Studie wählte aufgrund der Nichtinvasivität der Verfahren und ihrer prognostischen Bedeutung diese Kriterien als Richtlinie für Behandlungsentscheidungen.

ZUGEHÖRIGKEIT

Abt. für Pneumologie,
Medizinische Hochschule
Hannover, Deutschland.

KORRESPONDENZ

M.M. Hoepfer
Med. Hochschule Hannover
Abt. für Pneumologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Deutschland
Fax: 49 5115328536
E-Mail:
hoepfer.marius@mh-hannover.de

Eingereicht:

27. Juni 2005

Akzeptiert:

26. Juli 2005

European Respiratory Journal
Print ISSN 0903-1936
Online ISSN 1399-3003

Diese Arbeit beschreibt einen 3-jährigen Erfahrung mit diesem Ansatz und vergleicht dabei das Überleben von Patienten, die zwischen Januar 2002 und Dezember 2004 behandelt wurden, mit dem erwarteten Überleben sowie mit dem historischen Überleben von Patienten, die zwischen Januar 1999 und Dezember 2001 behandelt wurden, d. h. bevor Bosentan und Sildenafil verfügbar waren.

METHODEN

Die Medizinische Hochschule Hannover (Hannover, Deutschland) ist ein Zentrum für Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Die Patienten stellen sich regelmäßig (in Intervallen von 1–6 Monaten, je nach klinischer Stabilität) in der Ambulanz vor. Die Verlaufsbeobachtung schließt Untersuchungen des klinischen und des funktionellen Zustands sowie 6-Min.-Gehtests und kardiopulmonale Belastungsuntersuchungen ein.

Patienten mit PAH werden/wurden nach vorher festgelegten Algorithmen wie folgt behandelt.

1) Vor dem Jahr 2002 bestand die Behandlungsstrategie bei Patienten mit PAH der Funktionsklasse III oder IV ohne hämodynamische Instabilität in einer First-line-Therapie mit Beraprost oder Iloprostinhalation. Patienten der Funktionsklasse IV mit hämodynamischer Instabilität wurden sofort intravenös mit Iloprost behandelt. Patienten mit progressivem Krankheitsbild trotz der nicht-parenteralen Gabe von Prostanoiden (d. h. Patienten mit Progression zu Funktionsklasse IV und/oder der Entwicklung von Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, die nicht auf Diuretika ansprechen) wurden auf eine intravenöse Iloprost-Behandlung umgestellt und für eine Lungentransplantation (falls geeignet) vorgesehen.

2) Mit der Verfügbarkeit von Bosentan und Sildenafil im Januar 2002 wurde die Behandlungsstrategie bei PAH revidiert. Aus den vorab erläuterten Gründen wurden die folgenden Behandlungsziele festgelegt: Eine 6-Min.-Gehstrecke von > 380 m, eine maximale Sauerstoffaufnahme von $> 10,4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ und ein systolischer Spitzenblutdruck unter Belastung von > 120 mmHg. Patienten wurde als klinisch stabil angesehen, sobald alle drei Behandlungsziele erreicht waren. Für Patienten mit neu diagnostizierter PAH der Funktionsklassen III und IV wurde Bosentan als First-line-Therapie festgelegt. Bei Patienten, die bei zwei aufeinander folgenden Visiten eines oder mehrere der Behandlungsziele nicht erreichten, wurde eine Kombinationstherapie gemäß einem vorgegebenen Algorithmus begonnen (Abb. 1). Wurden die Behandlungsziele mit Bosentan alleine nicht erreicht, wurde bevorzugt Sildenafil in Kombination eingesetzt, gefolgt von der zusätzlichen Verabreichung von inhalierbarem Iloprost bei Bedarf. Intravenöse Gabe von Iloprost und eine Lungentransplantation wurden nur für solche Patienten vorgesehen, welche die vorgegebenen Ziele unter der Dreifachbehandlung nicht erreichten.

Um in diese Auswertung aufgenommen zu werden, mussten die Patienten vor Einleitung der medikamentösen Behandlung unter PAH der Funktionsklassen III oder IV leiden. Patienten mit anderen Varianten einer pulmonalen Hypertonie, z. B. einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten der Funktionsklassen I oder II (bei Baseline) und Patienten, die eine positive Reaktion im Vasoreagibilitätstest auf Behandlung mit hoch dosierten Kalziumkanalblockern zeigten.

Die Patienten wurden stets über alle verfügbaren Behandlungsoptionen aufgeklärt. Wurde eine Kombinationsbehandlung vorgeschlagen, wurden die Patienten (unabhängig von der verwendeten Kombination) darüber informiert, dass diese Therapieoption nicht wissenschaftlich evaluiert ist, und dass potentielle Risiken und Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus wurden die Patienten stets über die Möglichkeit einer intravenösen Verabreichung von Iloprost aufgeklärt. Die lokale Ethikkommission genehmigte dieses Protokoll.

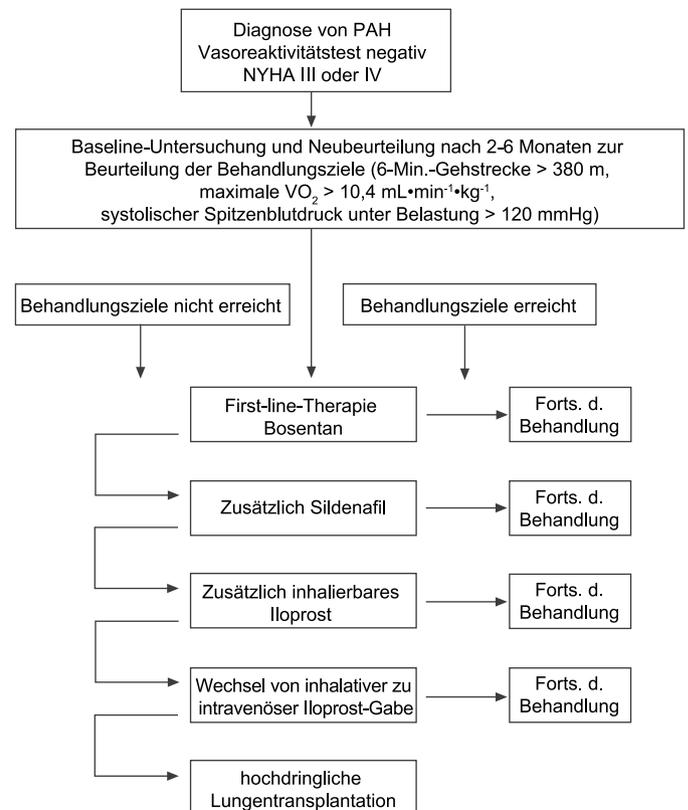


ABBILDUNG 1. Behandlungsstrategie für Patienten mit neu diagnostizierter pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH), die keine sofortige Behandlung mit intravenösem Iloprost erfordert. NYHA: New York Heart Association; $V' O_2$: Sauerstoffaufnahme.

Dosierungsschemata

Bosentan wurde in einer Dosierung von $62,5 \text{ mg } 2 \times \text{täglich}$ über 4 Wochen gegeben, gefolgt von $125 \text{ mg } 2 \times \text{täglich}$. [5]. In Abständen von 4 Wochen wurden Leberfunktionstests durchgeführt; eine Erhöhung der Transaminasen wurde entsprechend der Bosentan-Fachinformation gehandhabt. Sildenafil wurde anfänglich in einer Dosierung von $25 \text{ mg } 3\text{--}4$ mal täglich gegeben und bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf diese Dosis auf bis zu $50 \text{ mg } 3 \times \text{täglich}$ erhöht [14]. Inhalierbares Iloprost wurde in einer Dosierung von $6 \times 5 \text{ }\mu\text{g}/\text{Tag}^{-1}$ mit einem Ultraschallvernebler gegeben (Optineb®; Nebutec, Elsenfeld, Deutschland) [3]. Iloprost i.v. wurde anfänglich in einer Dosis von $0,5 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ verabreicht und schrittweise – abhängig von klinischer Wirkung und von Nebenwirkungen – titriert. Dieselben Dosierungsschemata wurden für die Kombinationstherapie verwendet. Beim Hinzufügen einer neuen Substanz wurden die Dosierungen eines Therapeutikums der Vortherapie nicht verändert.

Dieselben Dosierungsschemata für inhalierbares und intravenöses Iloprost wurden auch in der historischen Kontrollgruppe verwendet. Beraprost wurde anfänglich in einer Dosierung von $20 \text{ }\mu\text{g pro Tag}$ gegeben und jede Woche um $20 \text{ }\mu\text{g pro Tag}$ bis zu einer Zieldosis von $120 \text{ }\mu\text{g pro Tag}$ erhöht bzw. bis die maximal tolerable Dosis erreicht war.

Statistische Auswertung

Alle Daten sind als Mittelwert \pm SD dargestellt. Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen (1999–2001 und 2002–2004) wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für kategorische Variablen und mit Hilfe des Mann-Whitney Rang-Summen-Tests für kontinuierliche Variablen bewertet.

Überleben, transplantationsfreies Überleben und der kombinierte Endpunkt „Überleben ohne Transplantation und ohne intravenöse Prostaglandinbehandlung“ wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet, und Differenzen mit einem stratifizierten Log-rank-Test beurteilt. Für den Vergleich der beobachteten Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren mit den erwarteten Überlebensraten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Das erwartete Überleben (nur bei idiopathischer PAH) wurde entsprechend der NIH-Gleichung (National Institutes of Health) berechnet [15, 16]:

$$P(t)=H(t)^{A(x,y,z)} \tag{1}$$

mit

$$A(x,y,z)=EXP(0,007325x+0,0526y-0,3235z) \tag{2}$$

wobei x für den mittleren pulmonal-arteriellen Druck, y für den mittleren rechtsatrialen Druck und z für den Herzindex steht. Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach 1, 2 und 3 Jahren betrug $P_1=0,75^A$, $P_2=0,65^A$ und $P_3=0,55^A$. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

ERGEBNISSE

Zwischen Januar 2002 und Dezember 2004 wurden insgesamt 135 PAH-Patienten an die Medizinische Hochschule Hannover überwiesen. Zwölf Patienten wurden ausgeschlossen, entweder weil sie der Funktionsklasse NYHA I oder II ohne spezifische Behandlung angehörten (n=4), oder weil sie die Kriterien als Kalziumkanalblocker-Responder erfüllten (n=8). Dementsprechend waren 123 Patienten mit PAH der NYHA-Funktionsklassen III oder IV für diese Untersuchung geeignet. Die Baseline-Merkmale dieser Patienten sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Medikation und Outcome

Insgesamt starben 17 von 123 PAH-Patienten (13,8 %) während der Beobachtungsphase. Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach 1, 2 und 3 Jahren betrug 93,0, 83,1 und 79,9 % (Abb. 2a). Die Todesursachen waren Rechtsherzversagen (n=10), plötzlicher Herztod (n=3), respiratorisches Versagen aufgrund einer Pneumonie (n=1) und andere Begleiterkrankungen (n=3).

Insgesamt begannen 118 Patienten mit einer Monotherapie. Bei 51 Patienten (43,2 %) wurde die Kombinationsbehandlung mit zwei Medikamenten erforderlich, um die vorgegebenen Behandlungsziele zu erreichen. Neunzehn Patienten (16,1 %) benötigten letztendlich eine Kombinationsbehandlung mit drei Medikamenten: Bosentan, Sildenafil und inhalierbares Iloprost. Fünf Patienten (4,2 %) mussten auf eine intravenöse Iloprost-Behandlung umgestellt werden, bei einem Patienten war eine Lungentransplantation erforderlich.

Fünf Patienten begannen mit intravenösem Iloprost, da sie der Funktionsklasse IV mit hämodynamischer Instabilität angehörten. Von diesen Patienten starben zwei, bei drei Patienten verbesserten sich der Zustand, bei zwei von ihnen war eine Umstellung von Iloprost i.v. auf eine Kombination von Bosentan und Sildenafil möglich – sie blieben über den Beobachtungszeitraum stabil (13 Monate bzw. 24 Monate). Bei einem dieser Patienten wurde nach drei aufeinander folgenden Episoden einer Katheterinfektion mit lebensbedrohlicher Septikämie eine Umstellung erforderlich. Dieser Patient war ansonsten in der Funktionsklasse III mit einer 6-Minuten-Gehstrecke von 350 bis 400 m sowohl vor als auch nach dem Wechsel von Iloprost i.v. auf Bosentan/Sildenafil (Verlaufsbeobachtung 24 Monate nach Umstellung) stabil. Der Zustand des anderen Patienten besserte sich deutlich unter Iloprost

TABELLE 1		Baseline-Merkmale der Patientenpopulationen	
	Studienpopulation	Historische Kontrollgruppe	p-Wert
Patienten n	123	84	
Weiblich/männlich	90/33 (73,2/26,8)	57/27 (67,9/32,1)	0,41
Alter in Jahren	52±14	44±13	<0,001
Diagnose			
IPAH	89 (72)	67 (80)	0,23*
PAH-CTD	15 (12,2)	5 (6,0)	
PAH-CHD	5 (6,5)	3 (3,6)	
PAH-HIV	2 (1,6)	2 (3,6)	
PPHT	12 (9,8)	7 (8,3)	
NYHA-Funktionsklasse III/IV	98/25 (79,7/20,3)	66/18 (78,6/21,4)	0,85
Anamnestisch bekannte Synkope	26 (21,1)	16 (19,0)	0,71
Anamnestisch bekannte Rechtsherzinsuffizienz	35 (28,5)	22 (26,2)	0,72
6-Min-Gehstrecke in m	308±133	314±125	0,97
Spitzen-V'O₂ mL·min⁻¹·kg⁻¹	12,1±3,5	NA	NA
Baseline-Hämodynamik bitte übernehmen wie in der Originaltabelle			
RAP mmHg	8±5	8±5	0,81
PAPm mmHg	52±10	55±13	0,15
PCWP mmHg	7±3	8±2	0,30
CO L·min ⁻¹	3,9±1,2	3,7±1,2	0,34
CI L·min ⁻¹ ·m ⁻²	2,1±0,6	2,1±0,6	0,44
PVR dyn·s·cm ⁻⁵	1027±443	1122±465	0,10
Sv,O ₂ %	61±9	61±10	0,88
Begleitmedikation			
Orale Antikoagulantien	107 (88,0)	75 (89,3)	0,62
Diuretika	102 (82,9)	72 (85,7)	0,59
Digitalis	23 (18,7)	18 (21,4)	0,63
Überlebenswahrscheinlichkeit †			
1 Jahr	0,71±0,10	0,70±0,10	0,93
2 Jahre	0,59±0,12	0,58±0,12	0,87
3 Jahre	0,50±0,14	0,49±0,14	0,87

Die Daten sind als n (%) oder Mittelwert ±SD dargestellt. Die Untersuchungsdauer bei der Studienpopulation lief vom 1. Januar 2002 bis 31. Dezember 2004. Die Untersuchungsdauer bei der historischen Kontrollgruppe lief vom 1. Januar 1999 bis 31. Dezember 2001. IPAH: idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie; PAH-CTD: pulmonal-arterielle Hypertonie in Assoziation mit Bindegewebserkrankung; PAH-CHD: pulmonal-arterielle Hypertonie mit kongenitaler Herzerkrankung; PAH-HIV: pulmonal-arterielle Hypertonie mit HIV-Infektion; PPHT: portopulmonale Hypertonie; NYHA: New York Heart Association; Spitzen-V'O₂: maximale Sauerstoffaufnahme im Rahmen von Tests der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit; RAP: rechtsatrialer Druck; PAPm: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PCWP: pulmonaler Kapillarverschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand; Sv,O₂: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; k.A. keine Angaben. *: nur IPAH vs. nicht-IPAH; †: nur PAH.

i.v., er wünschte jedoch den Wechsel auf eine orale Behandlung. Der Funktionsklassen-Status dieses Patienten verbesserte sich nach 9 Monaten intravenöser Iloprost-Behandlung von IV bei der ersten Untersuchung auf I-II (6-Min.-Gehdistanz > 500 m). Die klinische Situation blieb ausgezeichnet und auch nach dem Wechsel auf Bosentan/Sildenafil unverändert (Verlaufsbeobachtung 13 Monate).

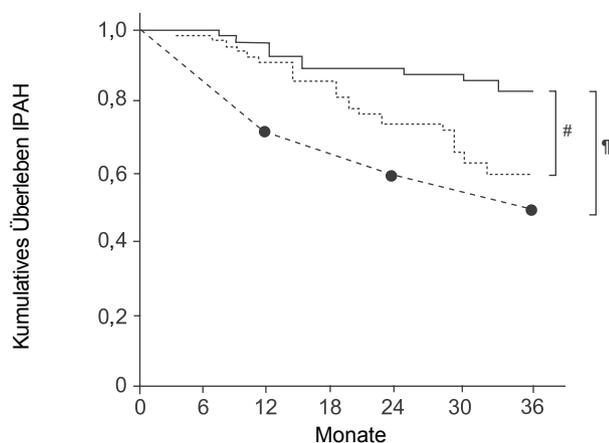


ABBILDUNG 3. Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben von 89 Patienten mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie (IPAH) unter ergebnisorientierter Behandlung (—) im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (·····) und zum erwarteten Überleben (-----). #: $p=0,011$; ***: $p<0,001$ für alle Zeitpunkte.

wurden in einer vorher festgelegten Reihenfolge hinzugenommen, falls die aktuelle Therapie nicht ausreichte. Um die Therapieentscheidungen zu stratifizieren, wurden die Behandlungsziele entsprechend den etablierten prognostischen Kriterien festgelegt: Eine 6-Min-Gehstrecke von > 380 m, eine maximale Sauerstoffzufuhr von $> 10,4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ und ein systolischer Spitzenblutdruck unter Belastung von > 120 mmHg [12, 13]. Iloprost i.v. und Lungentransplantation wurden nur für solche Patienten vorgesehen, die diese Ziele unter der Kombinationsbehandlung nicht erreichten. Die Überlebensraten mit diesem Ansatz nach 1, 2 und 3 Jahren betragen 93, 83 und 80 %. Diese Ergebnisse waren sowohl im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe von PAH-Patienten, die vor 2002 (also vor der Verfügbarkeit von Bosentan und Sildenafil) behandelt wurden, als auch im Vergleich zum erwarteten Überleben, das mit Hilfe der NIH-Gleichung berechnet wurde, (nur für IPAH-Patienten) günstiger.

Bis vor kurzem war Epoprostenol i.v. die einzige Behandlung, mit der eine Verbesserung des Langzeitüberlebens bei IPAH-Patienten gezeigt werden konnte. In zwei großen mit Epoprostenol behandelten Patientenpopulationen betrug das Überleben nach 1 Jahr 85 bzw. 88 %, nach 2 Jahren 70 bzw. 76 % und nach 3 Jahren 63 bzw. 63 % [12, 17]. Die Langzeitwirkung von Epoprostenol bei anderen Formen der PAH ist weniger gut erforscht. Auf den ersten Blick sind die hier präsentierten Daten im Vergleich zu den mit Epoprostenol erzielten Ergebnissen günstiger, allerdings unterschied sich die Patientenpopulation erheblich von denen, die von MCLAUGHLIN *et al.* [17] und SITBON *et al.* beschrieben wurden [12]. In diesen beiden Studien wurden ausschließlich Patienten mit IPAH untersucht, während in der vorliegenden Arbeit Patienten mit allen Varianten der PAH enthalten sind (obwohl 72 % dieser Patienten unter IPAH litten). Darüber hinaus hatten die von MCLAUGHLIN *et al.* [17] und SITBON *et al.* [12] untersuchten Patienten zu Beginn weiter fortgeschrittene Erkrankungen, was einen direkten Vergleich dieser Studien unmöglich macht.

Günstige Überlebensraten unter einer First-line-Therapie mit Bosentan wurden in einer anderen Arbeit von MCLAUGHLIN *et al.* beobachtet [6]. In dieser Studie betragen die Überlebensraten von 169 IPAH-Patienten nach 1, 2 und 3 Jahren 96, 89 und 86%. Drei Patienten (2 %) mussten sich einer Lungentransplantation unterziehen und

39 Patienten (23 %) benötigten eine Behandlung mit Prostacyclin (zusätzlich oder alternativ). Auch hier wird ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit der vorliegenden Studie durch unterschiedliche Patientenpopulationen erschwert (alle Arten von PAH vs. nur-IPAH), sowie durch die Tatsache, dass die Patienten in der vorliegenden Studie zu Beginn schwerer erkrankt waren. Unabhängig davon unterstützen beide Studien das Konzept einer initialen PAH-Behandlung mit einem Einzelpräparat (oral), gefolgt von einem zusätzlichen bzw. alternativen Wirkstoff bei ungenügenden klinischen Ergebnissen, so wie es in aktuellen Behandlungsalgorithmen vorgeschlagen wird [9–11].

Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass zum Erreichen der Behandlungsziele bei fast der Hälfte der Patienten eine Kombinationstherapie erforderlich wurde. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Monotherapie bei zahlreichen PAH-Patienten keine ausreichende Wirkung entfaltet. Dieses Ergebnis kam nicht unerwartet, da keines der derzeit verfügbaren Präparate die Krankheit heilen kann, und die PAH bei vielen Patienten trotz aktiver Behandlung weiter voran schreitet. Es gibt also eindeutigen Spielraum für weitere Verbesserungen, wobei die Ergebnisse nahe legen, dass sich mit einer primär nicht-invasiven Behandlungsstrategie und der Verwendung einer Kombinationstherapie bei der Mehrzahl der PAH-Patienten akzeptable Ergebnisse erzielen lassen.

Die vorliegende Studie hat zahlreiche Einschränkungen. Eine parallel mit intravenösen Prostaglandinen behandelte Kontrollgruppe war nicht vorhanden, so dass kein direkter Vergleich möglich ist. Außerdem waren die Behandlungsziele möglicherweise nicht optimal. So wird der Wert der 6-min-Gehtest nicht nur von der kardiopulmonalen Fitness beeinflusst, sondern auch von Faktoren wie Geschlecht, Gewicht und Körpergröße [18]. So könnte ein Grenzwert für den 6-min-Gehtest, der auf prädiktiven Daten basiert, geeigneter sein als ein absoluter Wert von 380 m. Des Weiteren könnten Serummarker, wie z. B. das Brain Natriuretic Peptide, in die Liste der Behandlungsziele aufgenommen werden [19, 20], allerdings muss ihre Zuverlässigkeit für Therapieentscheidungen noch bestimmt werden. Auch eine regelmäßige invasive Überwachung (z. B. Rechtsherzkatheter-Untersuchungen) könnte befürwortet werden. Die Autoren behalten sich invasive Maßnahmen der Verlaufsbeobachtung jedoch bevorzugt für unklare Fälle oder schwierige Therapieentscheidungen vor.

Es muss auch betont werden, dass in dieser Studie nicht die Überlegenheit einer Behandlung im Vergleich zu einer anderen untersucht wurde. Die Strategie basierte auf mehreren Faktoren, wie z. B. auf publizierten Daten, persönlicher Erfahrung, Praktikabilität und ökonomischen Aspekten. Die Auswahl der Präparate, ihre Reihenfolge, Dosierung und das Timing sind eher willkürlich, und ein anderer Ansatz (z. B. Sildenafil oder ein Prostanoid als First-line-Therapie) könnte ähnliche oder sogar bessere Ergebnisse erzielen. Auch könnten pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Bosentan und Sildenafil Anlass für Bedenken sein. Sildenafil wurde in den USA kürzlich für eine Dosierung von $20 \text{ mg } 3 \times \text{täglich}$ zugelassen. Allerdings verringert Bosentan die Plasmakonzentration von Sildenafil um 50–60 % [21], was zum Teil dafür verantwortlich sein könnte, dass in der vorliegenden Studie nahezu die Hälfte der Patienten Sildenafil-Dosen von mehr als $50 \text{ mg } 3 \times \text{täglich}$ benötigten. Es sind dringend weitere Studien erforderlich, um die klinischen Konsequenzen dieser Wechselwirkungen zu untersuchen.

Schließlich beantwortet diese Studie nicht die Frage, ob eine Kombinationstherapie der Monotherapie tatsächlich überlegen ist. Bei Patienten, welche die Behandlungsziele mit einer Monotherapie nicht

erreichen, muss das Therapieschema offensichtlich modifiziert werden. Allerdings ist es möglich, dass die Umstellung auf ein alternatives Präparat genauso wirksam und bedeutend kostengünstiger sein könnte als eine Kombinationstherapie. Prospektive, kontrollierte klinische Studien sind nötig, um diese Frage zu klären.

Insgesamt bietet ein ergebnisorientierter Therapieansatz mit aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen recht günstige Überlebensraten bei Patienten mit schwerer pulmonal-arterieller Hypertonie. Intravenöse Prostaglandinbehandlung und Lungentransplantation bleiben einer kleinen Population von Patienten mit refraktärer Krankheit vorbehalten. Weitere Studien sind erforderlich, um die besten Variablen zur Unterstützung der klinischen Entscheidung sowie die Behandlungskonzepte mit den besten Langzeitergebnissen zu bestimmen.

LITERATUR

- 1 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, *et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302.
- 2 Galie N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–1502.
- 3 Olschewski H, Simonneau G, Galie N, *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
- 4 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: 800–804.
- 5 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- 6 McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, *et al.* Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249.
- 7 Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398–2403.
- 8 Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–1153.
- 9 Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: Suppl. 12, 81S–88S.
- 10 Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, *et al.* Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: Suppl. 1, 35S–62S.
- 11 Galie N, Torbicki A, Barst R, *et al.* Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–2278.
- 12 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.
- 13 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: 319–324.
- 14 Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007–1010.
- 15 D'Alonzo 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.
- 16 Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, *et al.* Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733–1744.
- 17 McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482.
- 18 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the sixminute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384–1387.
- 19 Nagaya N, Nishikimi T, Okano *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202–208.
- 20 Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, *et al.* Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764–770.
- 21 Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107–112.