

# PNEUMOLOGISCH

Das Fachmedium für Atemwegserkrankungen

*expertise*

## Stellenwert von Sildenafil (Revatio®) in der Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertension

### Einleitung

Schätzungen zufolge leiden in Österreich mindestens 20.000 Personen an pulmonaler Hypertension (PH). Davon sind derzeit ungefähr 1.000 Fälle (mit einer wesentlich höheren Dunkelziffer) als pulmonal-arterielle Hypertension (PAH) diagnostiziert, die die pulmonale Hypertension im engeren Sinne darstellt. Eine PAH zu diagnostizieren ist aufgrund der unspezifischen Symptome wie etwa leichte Ermüdbarkeit, Atemnot bei Anstrengungen und Druckgefühl auf der Brust oder im Hals und des schleichenden Krankheitsverlaufs schwierig. Daraus resultiert ein später Therapiebeginn und folglich eine schlechte Überlebensprognose der PAH-Patienten.

Am 28. Oktober 2005 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) Sildenafil die Zulassung in allen Mitgliedsstaaten der EU für die „Behandlung von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertension der WHO-Funktionsklasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ ausgestellt. Grundlage war die Veröffentlichung der SUPER-1-Studie. Mit der Zulassung des oralen PDE-5-Hemmers Sildenafil erweitern sich die Behandlungsoptionen für Patienten mit dieser schweren und seltenen Erkrankung um einen weiteren Wirkmechanismus. In diesem Experten-Statement wird nun zu Dosierung, Sicherheit und dem Einsatz von Sildenafil Stellung genommen.

### PAH (Venedig-Gruppe-I): Definition und Symptome

Die pulmonal-arterielle Hypertension ist eine progressiv verlaufende Erkrankung, die durch einen erhöhten Druck im pulmonal-arteriellen Kreislauf und eine Zunahme des

Lungengefäßwiderstandes gekennzeichnet ist. Bei gesunden Menschen beträgt der mittlere pulmonal-arterielle Druck (PAPm) in der Pulmonalarterie nicht mehr als 20mmHg. Eine PAH liegt vor, wenn der PAPm auf mehr als 25mmHg in Ruhe oder 30mmHg unter Belastung angestiegen ist und der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck unter 15mmHg beträgt.

Hauptsymptome der PAH sind Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Thoraxschmerzen, Schwächeanfälle, Schwindel und Erschöpfung. Im fortgeschrittenen Stadium treten bei körperlicher Aktivität Synkopen als Zeichen eines eingeschränkten Herzzeitvolumens und Beinödeme auf. Bleibt die PAH unbehandelt, verschlechtert sich zunehmend das Allgemeinbefinden der Patienten und ihre Leistungsfähigkeit. Innerhalb von zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung mündet die anhaltende Druckerhöhung in einer Rechtsherzinsuffizienz mit Aszites und schließlich Rechtsherzversagen, das die häufigste Todesursache bei diesen Patienten darstellt.

### Diagnose und Klassifikation

Die Diagnose der PAH ist aufgrund der relativ unspezifischen Beschwerden im Frühstadium und im Verlauf der schleichenden Symptome schwierig und erfolgt meist sehr spät (Stadium III und IV). Besondere Bedeutung kommt daher der Fortbildung und Aufmerksamkeit der Ärzte sowie der frühen Identifizierung und dem Screening von Risikopatienten zu. Bei Verdacht auf PH sollte der Patient an eine auf diese Erkrankung spezialisierte Ambulanz überwiesen werden.

### Ambulanzen für pulmonale Hypertension in Österreich:

- Allgemeines Krankenhaus (AKH) Wien
- Universitätsklinik Graz
- Universitätsklinik Innsbruck

## Klassifikation der PH – Venedig 2003

Tabelle 1

1. Pulmonal-arterielle Hypertension (PAH) (pulmonale Hypertension im engeren Sinn)
  - a) Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertension (iPAH) (früher primär pulmonale Hypertension)
  - b) Familiäre pulmonal-arterielle Hypertension (FPAH)
  - c) Assoziierte bzw. andere Formen der pulmonal-arteriellen Hypertension (APAH)
2. Pulmonale Hypertension bei (linksventrikulärer) Herzerkrankung
  - a) Atriale oder ventrikuläre Herzerkrankungen
  - b) Mitralf- oder Aortenklappenfehler
3. Pulmonale Hypertension bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
  - a) Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
  - b) Interstitielle Lungenerkrankung
  - c) Schlafapnoe-Syndrom
  - d) Alveoläre Hypoventilation
  - e) Chronische Höhenkrankheit
  - f) Anlage- bzw. entwicklungsbedingte Fehlbildungen und/oder Erkrankungen
4. Pulmonale Hypertension aufgrund chronisch thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen (CTEPH)
  - a) Thromboembolischer Verschluss proximaler Pulmonalarterien
  - b) Thromboembolischer Verschluss distaler Pulmonalarterien
  - c) Nicht thrombotische Lungenembolien (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)
5. Seltene Formen (z.B.: Sarkoidose, Histiozytosis X, Lymphangiomatosis)

Es erfolgt ein Screening mittels Elektrokardiogramm (EKG), Thoraxröntgen und transthorakaler Echokardiografie mit Doppler. Weiterführende Untersuchungen wie Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRI) und Rechtsherzkatheter erlauben eine Differenzialdiagnose.

Die Klassifikation der PAH erfolgt nach der Venedig-Klassifikation 2003. Man unterscheidet die idiopathische pulmonal-arterielle Hypertension (iPAH), ehemals primär pulmonale Hypertension (PH), die familiäre pulmonal-arterielle Hypertension (FPAH) sowie die durch verschiedene andere Ursachen bedingte pulmonal-arterielle Hypertension (PAH) (ehemals sekundäre PH) (siehe Tabelle 1).

Die Ermittlung des funktionellen Schweregrads der PAH ist nach der Klassifikation der WHO (siehe Tabelle 2) zu treffen. Einen wichtigen prognostischen Aussagewert über die körperliche Leistungsfähigkeit des Patienten bietet der Sechs-Minuten-Gehtest. Eine Gehstrecke <150m weist auf schwerste funktionelle Beeinträchtigungen hin, bei ≤300m ist das Mortalitätsrisiko 2,4fach erhöht, und bei >332m ist eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 20% zu erwarten [I. Lang; J KARDIOL 2004; 11 (1-2)]. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wird nach der Klassifikation der NYHA (New York Heart Association) ermittelt.

## Therapie

Lange Zeit galt die PH als nahezu unbehandelbar. Die Patienten waren auf Antikoagulation und diuretische Therapie angewiesen. Heute sind die modernen Therapien aber in der Lage, das Überleben der Patienten zu sichern und ihre Lebensqualität signifikant zu verbessern. Die Therapieziele sind die Besserung der hämodynamischen Parameter in Ruhe und unter Belastung sowie die Besserung der klinischen Symptomatik (Dyspnoe und Wegstrecke).

Die derzeitige First-line-Therapie ist die Behandlung mit dem oralen dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan. Später kommen die Prostazykline zum Einsatz, die in den Darreichungsformen intravenös, subkutan und inhalativ zur Verfügung stehen. Letztlich ist die Lungentransplantation bei Patienten, die sich trotz intensivster Therapie nicht bessern (WHO-Stadium IV), eine wichtige Therapieoption.

## Sildenafil – potenter selektiver PDE-5-Hemmer

Sildenafil ist ein potenter selektiver Hemmer der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase vom Typ5 (PDE-5) und wird bereits seit Jahren für die Therapie der erektilen Dysfunktion unter dem Handelsnamen Viagra® eingesetzt. Das Enzym Phosphodiesterase baut das zyklische Guanosin-5-Phosphat (cGMP) ab.

In Anwesenheit von Stickstoffmonoxid führt die Hemmung der Phosphodiesterase durch Sildenafil zu einer Anreicherung des cGMP in den glatten Muskelzellen der Lungengefäße und damit zu einer selektiven Vasodilatation im pulmonalen Gefäßsystem und einer geringen Vasodilatation im systemischen Kreislauf: Eine Reduktion des Pulmonalarteriendruckes sowie eine Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands sind die Folge. Somit stellt Sildenafil eine bedeutende Erweiterung der oralen Therapie der PAH dar.

## Funktioneller Schweregrad der PAH (nach WHO)

Tabelle 2

WHO-Klassifikation	Klinik	Überlebensdauer ohne Behandlung
Klasse I asymptomatisch	Minimale Symptome; keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; Beschwerdefreiheit bei normaler Anstrengung	5 Jahre
Klasse II leicht	Dyspnoe oder Erschöpfungszustände bei normaler Aktivität; beschwerdefrei im Ruhezustand; leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit	5 Jahre
Klasse III mittelschwer	Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerzen oder Synkope bei minimaler Belastung; körperliche Leistungsfähigkeit eingeschränkt	2,6 Jahre
Klasse IV schwer	Keine körperliche Anstrengung möglich; Dyspnoe oder Erschöpfung im Ruhezustand; jegliche Aktivität wird als unangenehm empfunden; Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz	6 Monate

Quelle: [http://www.akh-consilium.at/daten/pulmonale\\_hypertonie.htm](http://www.akh-consilium.at/daten/pulmonale_hypertonie.htm)

## SUPER-I-Studie

Die EMA-Zulassung von Sildenafil beruht auf den Daten der zwölfwöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie SUPER-1 (Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension; N Galiè et al., The New England Journal of Medicine, 2005). 277 Patienten, davon 68 Männer (25%) und 209 Frauen (75%), zwischen 18 und 81 Jahren (mittleres Alter 49 Jahre) wurden in die vier Gruppen 20mg (n=69), 40mg (n=68) und 80mg (n=71) Sildenafil sowie Placebo (n=70) 3xtäglich randomisiert (siehe Abbildung 1). Patienten in der 80mg-Gruppe erhielten innerhalb der ersten sieben Tage 40mg Sildenafil, danach wurde die Dosis gesteigert.

175 Patienten (63%) litten an iPAH, 84 (30%) an PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung und 18 Patienten (7%) an PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines Links-rechts-Shunts. Die mittlere Sechs-Minuten-Gehstrecke betrug bei Einschluss 344 Meter (106–505m), und der PAPm betrug 53mmHg (25–116mmHg). Zu Studienbeginn wurden die Patienten folgendermaßen eingestuft: WHO-Klasse I: 1 (0,4%), WHO-Klasse II: 107 (39%), WHO-Klasse III: 160 (58%) und WHO-Klasse IV: 9 (3%). Die Baseline-Charakteristika waren in allen Behandlungsgruppen gleich.

Der primäre Endpunkt war die Änderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke nach zwölf Wochen. Die sekundären Endpunkte waren die Änderungen im PAPm nach zwölf Wochen, die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer klinischen

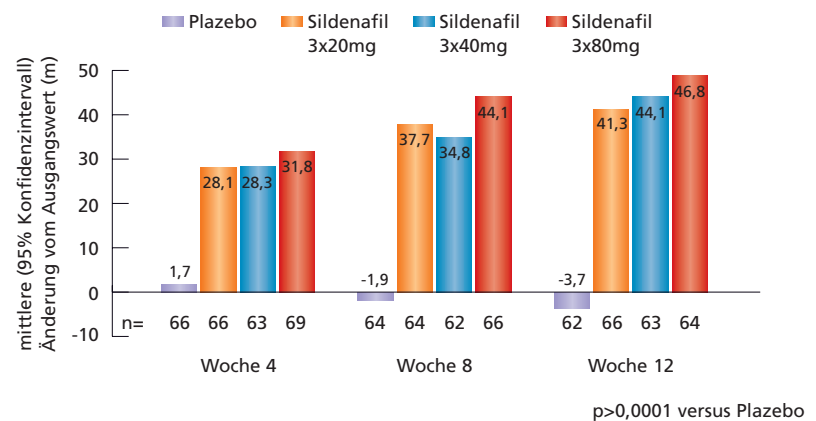
### SUPER-1-Studiendesign

Abbildung 1



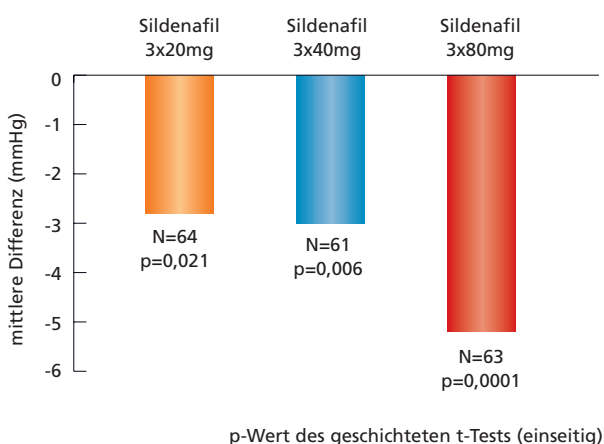
### SUPER-1-Ergebnisse: Primärer Endpunkt – Sechs-Minuten-Gehstrecke

Abbildung 2



### SUPER-1-Ergebnisse: Sekundärer Endpunkt – pulmonal-arterieller Druck

Abbildung 3



Verschlechterung (definiert als Tod, Lungentransplantation, Hospitalisierung aufgrund von pulmonaler Hypertension oder Initiation einer Prostazyklin- oder Bosentan-Therapie) und die Änderung im BORG Dyspnoe Score nach zwölf Wochen. Die Wegstrecken der PAH-Patienten (siehe Abbildung 2) konnten um 45 Meter (+13%), 46 Meter (+13,3%) und 50 Meter (+14,7%) mit 20, 40 und 80mg Sildenafil verlängert werden (p < 0,001 für alle Gruppen). Der sekundäre Endpunkt (PAPm) hingegen ließ eine dosisabhängige Veränderung erkennen (siehe Abbildung 3): Der PAPm konnte nach zwölf Wochen in den Gruppen mit 20mg Sildenafil um 2,7mmHg (p=0,021), mit 40mg Sildenafil um 3mmHg (p=0,006) und mit 80mg Sildenafil um 5,1mmHg (p < 0,0001) gesenkt werden. In der Placebogruppe gab es einen leichten Anstieg des PAPm.

Nach zwölf Wochen Sildenafil 20mg verbesserten sich 60% (3/5) der WHO-Klasse-IV-Patienten auf Klasse III oder II versus 33% (1/3) der Patienten in der Placebogruppe. 30% (12/40) der WHO-Klasse-III-Patienten verbesserten sich auf Klasse II oder I versus 12% (4/34) der Placebopatienten. 17% (4/23) der WHO-Klasse-II-Patienten verbesserten sich auf Klasse I im Gegensatz zu keinem der Patienten mit Placebo (0/29).

## SUPER-1-Ergebnisse: Nebenwirkungen

Tabelle 3

Unerwünschte Ereignisse	Patienten (%)	
	Plazebo	Sildenafil 3x20mg
	N=70	n=69
Kopfschmerzen	39	46
Flushing	4	10
Dyspepsie	7	13
Rückenschmerzen	11	13

Die Nebenwirkungen und Studienabbrüche waren mit jenen in der Plazebogruppe vergleichbar (siehe Tabelle 3).

### Langzeitstudienenergebnisse

Von den 265 Patienten, die die randomisierte Zwölf-Wochen-Studie beendet hatten, wurden 259 in die prospektive Langzeitstudie eingeschlossen, sechs lehnten den Einschluss ab. Sildenafil wurde bei den Patienten, die Plazebo erhalten hatten (n= 58), in den ersten zwölf Wochen der Verlängerungsstudie auf 80mg titriert. In dieser Gruppe erhöhte sich in Woche zwölf die durchschnittliche Sechs-Minuten-Gehstrecke um 42m (95% Konfidenzintervall, 27 bis 57m). Von den 259 Patienten, die in die Verlängerungsstudie eingeschlossen wurden, brachen 15 die Behandlung ab und 14 starben vor Beendigung der zwölfmonatigen Behandlungsdauer. Seit 4. Februar 2005 wurden 230 Patienten mit Sildenafil für mindestens zwölf Monate behandelt (im Mittel 589 Tage; Range: 400 bis 844 Tage). Acht der 230 Patienten erhielten zusätzliche Medikation (Prostanoide oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) zur Behandlung ihrer PAH. Nach einem Jahr wurde eine orientierende Analyse über 222 Patienten mit einer einjährigen Monotherapie mit Sildenafil durchgeführt; nach zwölf Wochen der Behandlung war die durchschnittliche Verbesserung der Baseline in der Sechs-Minuten-Gehstrecke 48m (40 bis 55m); nach zwölf Monaten betrug die durchschnittliche Veränderung 51m (41 bis 60m).

### Sicherheit von Sildenafil

Die meisten Nebenwirkungen von Sildenafil sind unbedeutend. Die am häufigsten zu erwartenden Nebenwirkungen sind in

Tabelle 3 angeführt. Im Gegensatz zu Bosentan besteht unter Sildenafil weder eine Teratogenität noch eine Lebertoxizität. Aus diesem Grund sind regelmäßige Leberfunktionstests und Schwangerschaftstests nicht nötig. Kontraindikationen sind eine gleichzeitige Gabe mit NO-Donatoren (z.B. Amylnitrit oder jeglichen Nitraten, da Potenzierung der Wirkung möglich ist, Kombinationen mit starken CYP3A4-Hemmern (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir), eine schwere Einschränkung der Leberfunktion, ein kürzlicher Schlaganfall oder Herzinfarkt, sowie eine bei Behandlungsbeginn vorliegende Hypotonie (Blutdruck <90/50mmHg). Eine gleichzeitige Anwendung mit anderen PH-Medikationen wie Bosentan, Epoprostenol oder Iloprost wurde bislang nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht und ist deshalb nicht empfohlen.

Bei der Kombination von Sildenafil mit Bosentan gilt es, die komplexe Wirkung auf die Pharmakokinetik beider Mittel zu beachten: Bosentan führt durch die Autoinduktion von CYP 3A4 zu einer erhöhten Verstoffwechslung und damit zu einem reduzierten Plasmaspiegel von Sildenafil. Andererseits hemmt Sildenafil die Verstoffwechslung von Bosentan, erhöht die Plasmakonzentration und damit das Risiko für Nebenwirkungen. Eine sorgfältige Überwachung der Leberfunktion sollte bei der Kombination der beiden Präparate vorgenommen werden.

### Dosierung

Laut Zulassung ist die empfohlene Dosis 3x20mg/Tag in Abständen von etwa sechs bis acht Stunden mit oder ohne Mahlzeit. Höhere Dosen zeigten in der Zulassungsstudie kaum zusätzlichen Nutzen. Durch ein plötzliches Absetzen von Sildenafil ist kein Reboundeffekt mit einer Verschlechterung der PAH zu erwarten, es wird aber empfohlen eine allmähliche Dosisreduktion an eine engmaschige Überwachung zu knüpfen.

### Schlussfolgerung: Rationale für den Einsatz von Sildenafil in der Behandlung von Patienten mit PAH

- neuer Wirkmechanismus
- orale Applikation
- erhöhte Compliance aufgrund der Darreichungsform
- pulmonale Selektivität
- gutes Sicherheitsprofil

### Vorsitz:



Foto: Privat

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Meinhard Kneussl**

II. Medizinische Abteilung – Lungenabteilung, Wilhelminenspital, Wien

### Teilnehmer:

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Otto C. Burghuber**

I. Interne Lungenabteilung, SMZ Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital, Wien

**Univ.-Prof. Dr. Christian Kähler**

Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Innsbruck

**Univ.-Prof. Dr. Irene Lang**

Klinische Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien

**Univ.-Doz. Dr. Leopold Stiebellehner**

Klinische Abteilung für Pulmologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Wien

**Impressum** Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 Verlags- und Redaktionsadresse: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: [medizin@medizin-medien.at](mailto:medizin@medizin-medien.at) Geschäftsführung: Thomas Zembacher DW 110 Für den Inhalt verantwortlich: Prim. Univ.-Prof. Dr. Otto C. Burghuber, Univ.-Prof. Dr. Christian Kähler, Univ.-Prof. Dr. Irene Lang, Univ.-Doz. Dr. Leopold Stiebellehner Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Meinhard Kneussl Lektorat: Karl Heinz Javorsky Art Direction: Karl J. Kuba Layout und DTP: Johannes Spandl Litho: Bernhard Computertext Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz Auflage: 3.000 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung der Firma Pfizer