

# Bosentan – neue orale Therapie bei pulmonaler Hypertonie

M. Solèr

Die pulmonalarterielle Hypertonie in ihrer primären Form ist eine schwere, progredient verlaufende Krankheit mit einer schlechten Langzeitprognose. Die mediane Überlebenszeit ab Diagnosestellung beträgt etwa 3 Jahre [1]. Die etablierte medikamentöse Therapie besteht heute aus der Langzeit-Antikoagulation sowie, bei Patienten, die ein entsprechendes Ansprechen im hämodynamisch überwachten akuten Therapieversuch zeigen, dem Einsatz von oralen Kalzium-Antagonisten. Eine signifikante Wirkung auf die Leistungsfähigkeit und die Prognose darf auch vom Einsatz von Prostacyclin-Derivaten erwartet werden. Diese Behandlung ist als intravenöse Dauerinfusion und auch in inhalativer Form erwiesenermassen wirksam, aber in der Applikation aufwendig und teuer. Eine subkutane Applikation ist in Erprobung. Für viele Patienten stellt deshalb, trotz der Fortschritte in der medikamentösen Therapie über die letzten Jahre, die Lungentransplantation die letzte Behandlungs-Hoffnung dar [2, 3].

Da die chronische Gefässwunderkrankung der Lungenarterien nicht eine rein vasospastische Veränderung, sondern einen Gefässwand-Umbau als Grundlage hat, wird die Wirkung von gefässproliferationshemmenden Substanzen bei dieser Erkrankung zunehmend erforscht. Endothelin 1 ist ein potenter Vasokonstriktor und hat mitogene Wirkung auf die Gefässmuskulatur [4]. Auch konnte in plexiformen Gefässveränderungen im Rahmen der primären pulmonalen Hypertonie eine Überexpression von Endothelin 1 und seinem Rezeptor nachgewiesen werden [5]. Eine Beteiligung von Endothelin 1 am pathologischen Umbauprozess in der pulmonalen Gefässwand bei pulmonaler Hypertonie wird deshalb angenommen. Diese Hypothese wird nun gestützt durch die Wirksamkeit des neuen, oralen Endothelin-1<sub>AB</sub>-Rezeptorblockers Bosentan bei pulmonaler Hypertonie.

Eine erste doppelblinde, plazebokontrollierte Studie an 32 Patienten mit fortgeschrittener primärer (85%) oder Sklerodermie-assoziiertes pulmonalarterieller Hypertonie und schwer beeinträchtigter Leistungsfähigkeit (NYHA III, Gehstrecke 360 m) wurde vor kurzem im *Lancet* publiziert [6]. Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Bosentan, beginnend mit 2×62,5 mg/d für 4 Wochen und anschlies-

send 2×125 mg/d, verbesserte sich die Gehstrecke um 70 m, während die Plazebo-Gruppe eine Tendenz zur Verschlechterung zeigte. Auch die Veränderung der hämodynamischen Parameter (Herzindex, pulmonaler Widerstand, pulmonaler Mitteldruck), des subjektiven Dyspnoe-Index nach Borg und des Grades der Anstrengungsdyspnoe unterschieden sich signifikant zwischen den zwei Behandlungsgruppen. Eindrücklich war auch in dieser Arbeit die rasche Verschlechterung von Patienten in der Plazebogruppe, was die Verbesserung bei verumbehandelten Patienten noch höher einstufen lässt.

Auch eine zweite, grosse, plazebokontrollierte Multizenterstudie (BREATHE-1) an 213 Patienten (m:f = 1:4) mit fortgeschrittener, primärer und kollagenosenassoziiertes pulmonalarterielle Hypertonie ist inzwischen abgeschlossen und die Resultate wurden an der Jahrestagung der «European Respiratory Society» 2001 in Berlin präsentiert. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert und erhielten 2×125 oder 2×250 mg/d Bosentan oder Plazebo über 16 Wochen, erneut mit einer Initialdosis von 2×62,5 mg/d über die ersten 4 Wochen. Auch hier waren initial >90% der Patienten in WHO-Klasse III, die restlichen gar in Klasse IV. Hier lag der Anteil der Patienten mit primärer PAH bei 70%, der pulmonal-arterielle Mitteldruck zu Beginn der Studie lag bei 55 mmHg. Die 6-Minuten-Gehstrecke nahm über die 16 Wochen unter Bosentan (beide Dosierungsgruppen zusammengenommen) von 330 m um 36 m zu, in der Plazebogruppe von 344 um 8 m ab (Unterschied signifikant). Die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung war in der Plazebogruppe signifikant kürzer, der Borg Dyspnoe-Index und die funktionelle WHO-Klasse wurden durch Bosentan im Vergleich zu Plazebo signifikant verbessert.

Neben dieser signifikanten Wirksamkeit ist auch das Nebenwirkungsprofil insgesamt günstig. Einzig ein Anstieg der Transaminasewerte war in der Bosentangruppe gehäuft, während in der Plazebo-Gruppe v.a. Symptome der progredienten pulmonal-arterielle Hypertonie (Schwindel, Reizhusten und Dyspnoe) dominierten [6]. Aufgrund dieser Resultate wurde das Medikament Ende letzten Jahres von der FDA registriert. Zur Zeit ist die IKS-Registrie-

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Markus Solèr  
Pneumologie  
St. Claraspital  
CH-4016 Basel

[markus.soler@claraspital.ch](mailto:markus.soler@claraspital.ch)

zung beantragt, die Kassenzulässigkeit noch nicht gesichert.

Mit dieser ersten peroral wirksamen Therapie beginnt sicherlich eine neue Ära in der Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie. Die Therapie wird in der Anwendung deutlich einfacher, was die Compliance fördern kann und weniger Therapie-assoziierte Probleme und Komplikationen erwarten lässt. Der Stellenwert der möglichen hepatischen Nebenwirkungen muss sicherlich weiter beachtet werden.

Obwohl diese Therapie in der Anwendung nun einfacher wird, gehört diese seltene Krankheit in der Phase der Diagnostik/Abklärung und Therapie-Indikationsstellung auch weiterhin in die Hände von erfahrenen Spezialisten (die in der Schweiz der Arbeitsgruppe für pulmonale Hypertonie angeschlossen sind: Homepage: [www.saph.ch](http://www.saph.ch)), die eine eingehende Abklärung

der Behandlungsbedürftigkeit und die Wahl der optimalen Therapie vornehmen können. Auch der neue Endothelin-1<sub>A/B</sub>-Rezeptorantagonist wird keine billige Therapie werden und die vorerst limitierten Erfahrungen rechtfertigen den kontrollierten Einsatz dieser Therapie, nach eingehender Evaluation der ebenfalls dokumentiert wirksamen Alternativen mit Kalziumantagonisten oder Prostacyclin-Analoga. Denn vorerst existieren keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen verfügbaren Therapien und keine Daten zur Kombination mehrerer Behandlungen mit unterschiedlichem Angriffspunkt. Hier müssen in Zukunft weitere klinische Erfahrungen gesammelt werden und dies ist bei einer seltenen Krankheit wie der pulmonal-arteriellen Hypertonie nur im Rahmen einer Zusammenarbeit der interessierten Spezialisten möglich, wie dies unsere Arbeitsgruppe garantiert.

## Literatur

- 1 D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Int Med* 1991;115:343-9.
- 2 Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-25.
- 3 Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:1107-18.
- 4 MacLean MR. Endothelin-1: A mediator of pulmonary hypertension? *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:125-32.
- 5 Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin 1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328:1732-9.
- 6 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358: 1119-23.