Nova Retard: Bosentan

Robert Thurnheer
Abteilung Pneumologie, Kantonsspital Münsterlingen

Indikationen und Erwartungen bei der Markteinführung

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine chronische lebensbedrohliche Erkrankung mit einer schlechten Prognose. Historische mittlere Überlebenszeiten wurden mit 2,8 Jahren nach Diagnosestellung angegeben.
Endothelin (ET), ein Neuropeptid, welches stark vasokonstringierend wirkt und bei PAH im Plasma erhöht ist, bindet an zwei Rezeptor-Isoformen (A und B) der glatten Gefässmuskulatur. Der duale, gegen beide Endothelin-Rezeptoren gerichtete Antagonist Bosentan[1] blockiert diesen Effekt. Das Medikament wurde im November 2001 durch die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA als erstes dieser neuen Klasse zur Behandlung der schweren pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) (WHO Klassen III und IV) zugelassen. Die damalige Einteilung der PAH in primäre und sekundäre Formen wurde inzwischen revidiert, statt dessen sind heute 6 nosologische Gruppen definiert, wobei die Patienten, an welchen das Medikament primär getestet wurde, der heutigen Gruppe 1 zugeordnet werden.
Signifikante Vorteile in Endpunkten wie der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), dem Dyspnoescore gemessen anhand der BORG-Skala, der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (gemessen in einer Kombination aus NYHA-Stadien, krankheitsbedingten Hospitalisationen, Erfordernis eines Therapiewechsels, Lungentransplantation und Tod) belegten die Wirksamkeit von Bosentan in einer kleineren und einer grösseren Studie, welche in den Zeitschriften «Lancet» und «New England Journal of Medicine» publiziert wurden [1, 2].
Vergleichsstudien mit bereits verfügbaren Therapien wie Kalziumantagonisten oder Prostazyklin-Analoga lagen damals nicht vor. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde der Einsatz der neuen Substanz zunächst nur in Zusammenarbeit mit interessierten Spezialisten und nach vorgängiger sorgfältiger Diagnostik mittels Rechsherzkatheter-Messung und minutiöser Ursachensuche empfohlen.

Bisherige Erfahrungen

In den Folgejahren wurde Bosentan auch bei milderen Formen der PAH (WHO II) erfolgreich getestet. Der gering imponierende Benefit bezüglich der 6MWD (+11,2 vs. –7,9 m) sollte unter Beachtung des Umstands bewertet werden, dass bereits eine Stabilisierung der Erkrankung als Erfolg zu werten ist und dass über 32 Wochen durch die aktive Substanz eine klinische Verschlechterung nur in 3 vs. 14% (NNT = 9) auftrat [3]. Somit wird heute dem Bosentan für die WHO-Klassen II und III eine Therapieempfehlung und Evidenz I-A und für die Klasse IV entsprechend IIA-C attestiert.
Wegen der einfachen oralen Applikationsform hat Bosentan in vielen Fällen die inhalative Therapie mit Prostazyklinen, zum Beispiel dem Iloprost, welches sechs- bis neunmal pro Tag inhaliert werden muss, als Erstlinientherapie abgelöst. Das häufigste Problem in der klinischen Anwendung ist eine Hepatotoxizität (~10%), weshalb die Transaminasen vor Therapiebeginn und anschliessend monatlich gemessen werden müssen. Weiterhin wird an der vorgängigen Rechtsherzkatheteruntersuchung und dem Vasoreaktivitätstest mit der seltenen Möglichkeit einer Therapie mit Kalziumantagonisten festgehalten, was den unkontrollierten Einsatz dieser teuren Substanz vor allem bei der viel häufiger diagnostizierten pulmonalen Hypertonie z.B. im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz (Gruppe 2) limitiert. Ebenso soll bei hypoxämen durch Lungenerkrankungen verursachten Zuständen (Gruppe 3) in erster Linie die Grunderkrankung therapiert werden. Bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hyptertonie (CTEPH, Gruppe 4) hingegen sind Daten zur Wirksamkeit von Bosentan bei selektionierten Patienten vorhanden. Interessanterweise finden sich bei dieser Erkrankung histopathologisch auch ähnliche Veränderungen und vergleichbare Vasoreaktivitäts-Muster wie bei «primären» Formen, so dass eine «pathophysiologische Verwandtschaft» der Gruppen 1 und 4 angenommen wird. Einige Versicherungen sind bei dieser Indikation auch zur Kostenübernahme bereit, besonders wenn eine schwere körperliche Limitierung bei Unmöglichkeit einer Thrombendarterektomie vorliegt.
Den Versuchen einer Erweiterung der Indikationenliste auf andere Erkrankungen wie COPD, Lungenfibrose und Linksherzinsuffizienz war trotz pathophysiologisch interessanten Ansätzen, aufwändigen und gut angelegten Studien bisher wenig klinischer Erfolg beschieden. Allerdings fand sich eine ausgezeichnete Wirksamkeit der Substanz gegen Neuauftreten akraler digitaler Ulzera im Rahmen einer System-Sklerose.

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

In der Rubrik «Nova Retard» werden Wirkstoffe einige Jahre nach ihrer Marktzulassung besprochen.

1 Handelsname: Tracleer®.

Aktueller Stellenwert und Ausblick

Plazebokontrollierte Studien mit der Frage nach Verlängerung des Überlebens bei PAH wurden nie durchgeführt und sind aus ethischen Gründen heute nicht mehr denkbar. Der Vergleich mit historischen Kontrollen lässt jedoch einen eindrücklichen Gewinn an Überlebensdauer durch Bosentan und/oder andere neue Medikamente und deren kombinierten Einsatz annehmen. Da bisher keine Einzelsubstanz eine PAH genügend zu kontrollieren vermag und sicherlich neben dem Endothelin andere Faktoren wie die Vasodilatatoren Prostazyklin und NO (Stickstoffoxid) sowie Zell-Wachstumsfaktoren eine Rolle spielen, waren Versuche mit Kombinationsbehandlungen u.a. mit Prostanoiden und Phosphodiesterasehemmern eine logische Folge. Für einige Kombinationen gibt es kleinere plazebokontrollierte Studien bei verschiedenen Indikationen, welche fast ausnahmslos Vorteile der Kombination bezüglich Endpunkten wie Dyspnoe-Score, 6MWD, pulmonaler Hämodynamik, WHO-Funktionsklasse und weiteren Parametern aufzeigen. Der optimale Zeitpunkt für den kombinierten Einsatz und die individuelle Patienten-adaptierte («targeted») Therapie sind Gegenstand laufender und künftiger Untersuchungen.

Bosentan hat die körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Prognose bei pulmonal-arterieller Hypertonie entscheidend verbessert.

Insgesamt ist die Behandlung mit Bosentan bei PAH effektiv und sicher. Bosentan hat die körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Prognose entscheidend verbessert. Vorläufig sollte Bosentan nur bei PAH (= Gruppe 1) und evtl. bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4) eingesetzt werden; monatliche Kontrollen der Transaminasen sind wichtig und Interaktionen mit anderen Medikamenten zu beachten.

Möglicherweise werden selektivere Entothelinantagonisten in Zukunft das Einsatzspektrum dieser Substanzklasse erweitern, beispielsweise in der Behandlung der Linksherzinsuffizienz.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Robert Thurnheer
Co-Chefarzt Innere Medizin
Leiter Pneumologie
Kantonsspital
Postfach
CH-8596 Münsterlingen
robert.thurnheer@stgag.ch

Literatur

1 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, 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.
2 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346:896–903.
3 Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, et al. Treatment of Patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;371:2093–100.