

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

„Go for Green“: Für jeden PAH-Patienten die passende Therapie

Berlin (4. Mai 2018) – Erhält jeder PAH-Patient entsprechend seinem Krankheitsstadium die passende Therapie? „Die Möglichkeiten dazu haben wir durch ein breites Portfolio miteinander kombinierbarer Medikamente und der in den Leitlinien [1] empfohlenen Risikostratifizierung“, beantwortet Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Köln, die Frage anlässlich des Presse-Dinners im Rahmen des 14. Actelion P(A)H-Forums in Berlin. Bei der Risikostratifizierung werden die Patienten entweder dem Niedrigrisikobereich, dem Intermediärrisikobereich oder dem Hochrisikobereich (Abb. 1) zugeordnet. Damit lässt sich die Prognose einschätzen und die Therapie mit dem Ziel planen, den Patienten in den grün symbolisierten Niedrigrisikobereich zu führen oder zu halten. Ist damit also alles im grünen Bereich bei der PAH?

„Bis dahin ist der Weg noch weit“, so Prof. Dr. Marius M. Hoeper, Hannover, „die PAH-bedingte Morbidität und Mortalität könnte mit dem heute möglichen Therapiemanagement noch niedriger liegen“. Dass dies nicht nur eine akademische Diskussion ist, macht Hans-Dieter Kulla, Vorstand der Patientenorganisation ph e. v. deutlich: „Wir müssen uns vor Augen führen, was das für die Patienten bedeutet: Die Patienten sollten alle Möglichkeiten ausschöpfen können, um Verluste an Lebenszeit und -qualität zu vermeiden.“ Erreicht werden könne dies, wenn zukünftig die gesamte Bandbreite der therapeutischen Optionen zum Einsatz kommt. „Vor allem, wenn wir, wie es bei anderen komplexen Erkrankungen längst Goldstandard ist, die Wirkstoffe miteinander kombinieren – und zwar so früh wie möglich und so ausgedehnt wie nötig“, ergänzt Prof. Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani, Gießen.

Zur Risikostratifizierung wird die zu erwartende 1-Jahres-Mortalität herangezogen. Dabei werden die Patienten in drei verschiedene Risikoklassen unterteilt: niedriges Risiko mit einer zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität unter 5 %, intermediäres Risiko mit 5 – 10 % und hohes Risiko mit > 10 %-igem Risiko. Die Einstufung hängt von verschiedenen Parametern wie z. B. Klinik, funktionellen (u. a. 6-Minuten-Gehtest) und vor allem hämodynamischen Parametern (rechtsatrialer Druck, Herzindex, SvO₂) ab. Dabei kann keine der Variablen isoliert betrachtet ausreichende Informationen liefern. Erst die Gesamtheit der Parameter ermöglicht im Kontext mit der jeweiligen klinischen Situation eine realistische Risikoabschätzung. „Damit ist die Risikostratifizierung ein sehr hilfreiches Instrument zur

individuellen Prognose- Beurteilung und der darauf aufbauenden Therapieplanung“, urteilt Rosenkranz.

Aussagekraft der Risikostratifizierung ist belegt

„Aktuelle Studien bestätigen die prognostische Aussagekraft der Risikoeinstufung“, so Hoepfer. Mit einer Analyse des europäischen PH-Registers COMPERA [2] konnten Hoepfer et al. nachweisen, dass sich die Mortalitätsraten in den drei Risikostufen signifikant voneinander unterscheiden. „Gestützt wird das durch eine Analyse des französischen PH-Registers [3]. Sie zeigt, dass sich mit den Kriterien, wie sie zur Risikostratifizierung angewandt werden, die Prognose gut abschätzen lässt“, ergänzt Hoepfer. Die Fragestellung war, wie viele von vier festgelegten Kriterien aus dem Niedrigrisikobereich zum Zeitpunkt der Diagnose und nach einem Jahr erreicht wurden. Das Resultat: Je mehr der vier Kriterien die Patienten bei Re-Evaluation ein Jahr nach Diagnosestellung im Niedrigrisikobereich erreichen oder bewahren konnten, desto höher war die Aussicht auf transplantatfreies Überleben. Mit einer Post-hoc-Analyse [4] der beiden Studien SERAPHIN (Zulassungsstudie des Endothelin- Rezeptor-Antagonisten (ERA) Opsumit® (Macitentan)) [5] und GRIPHON (Zulassungsstudie des Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten Uptravi® (Selexipag)) [6] konnte außerdem die Korrelation zwischen PAH-assoziiertes Morbidität und Mortalität gezeigt werden. Die Sterblichkeit bei Patienten mit Morbiditätsereignis war signifikant höher als bei Patienten ohne Ereignis. So hatten Patienten, die bereits nach 3 Monaten ein PAH-assoziiertes Morbiditätsereignis zeigten, ein 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. In der GRIPHON-Studie zeigte sich sogar ein 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Hinblick auf die nachfolgenden 20 Monate. „Übersetzt in die Lebensrealität der PAH-Patienten bedeutet das: Die Therapie muss so gesteuert werden, dass eine Krankheitsverschlechterung so lange wie möglich hinausgezögert wird“, fasst Kulla zusammen.

Go for Green - aber wie?

„Vor diesem Hintergrund gewinnt die (sehr) frühe Kombinationstherapie mit zwei oder drei Kombinationspartnern zunehmend an Bedeutung“, kommentiert Ghofrani Kullas Aussage. Für den oralen dualen ERA Macitentan (Opsumit®) konnte die Eignung als Partner bei der sequenziellen Kombinationstherapie in der Langzeitstudie SERAPHIN [5 / >> Infokasten 1] nachgewiesen werden. Zukünftig könnte der ERA auch für die initiale Kombinationstherapie eine Option sein. Darauf deuten erste positive Ergebnisse der noch laufenden OPTIMA-Studie [7] hin. In der offenen, prospektiven Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen Kombination von Macitentan und dem Phosphodiesterase 5-Inhibitor Tadalafil bei neu diagnostizierten PAH-Patienten

untersucht. „Entscheidend ist, dass wir therapeutisch nicht auf halber Strecke stehen bleiben, sondern bei den Patienten, die trotz dualer Kombination das Therapieziel „grüner Bereich“ nicht erreichen, konsequent die Therapie durch Erweiterung optimieren“, appelliert Ghofrani. Als Tripel- Kombinationspartner wird mit Evidenzgrad IB Selexipag (Uptravi®) in den Leitlinien [1] empfohlen. Der selektive Prostacyclin-Rezeptor-Agonist ermöglicht erstmals die orale Tripel-Kombination. In der Zulassungsstudie GRIPHON [6] reduzierte Selexipag das Morbiditäts- / Mortalitätsrisiko (>> Infokasten 1) bei gleichzeitiger Betrachtung beider Endpunktkriterien signifikant um 40 % (p < 0,0001) gegenüber Placebo, wobei 80 % der Patienten bereits auf eine PAH-Medikation eingestellt waren.

Risikoabschätzung bei PAH-Diagnosestellung

Prognostisch relevante Parameter ^a	Geringes Risiko < 5%	Mittleres Risiko 5-10%	Hohes Risiko > 10%
Klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz	keine	keine	vorhanden
Progression der Symptome	keine	langsam	schnell
Synkope	keine	gelegentlich ^b	öfter ^c
WHO-Funktionsklasse	I, II	III	IV
6-Minuten-Gehstrecke	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Spiroergometrie	max. Sauerstoffaufnahme VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65% Soll) VE/VCO ₂ Slope < 36	max. Sauerstoffaufnahme VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% Soll) VE/VCO ₂ Slope 36-44,9	max. Sauerstoffaufnahme VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35% Soll) VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP/NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Echokardiographie, MRT	RA Fläche < 18 cm ² Kein Perikarderguss	RA Fläche 18-26 cm ² Kein oder geringer Perikarderguss	RA Fläche > 26 cm ² Perikarderguss
Hämodynamik	RAP < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	RAP 8-14 mmHg CI 2.0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RAP > 14 mmHg CI < 2.0 l/min/m ² SvO ₂ < 60%

^aGeschätzte 1-Jahres-Mortalität. ^bGelegentliche Synkopen bei schwerer körperlicher Belastung oder gelegentliche orthostatische Synkopen bei einem ansonsten stabilen Patienten. ^cWiederholt auftretende Synkopen, sogar bei geringer oder regulärer körperlicher Aktivität.

Galiè N et al. Eur Heart J 2016; 37: 67-119.

Abb. 1

SERAPHIN-Studie [5]

Multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte und

ereignisgesteuerte Langzeitstudie (Laufzeit 3,5 Jahre) mit 742 Patienten zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit des oralen dualen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Macitentan (Opsumit®)

Kombinierter primärer Endpunkt = Auftreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitäts- Ereignisses bis Behandlungsende; ein Ereignis war definiert als Tod, atriale Septostomie, Lungentransplantation, Notwendigkeit intravenöser bzw. subkutaner Gabe von Prostanoiden, oder eine genau definierte andere Verschlechterung der PAH

GRIPHON-Studie [6]

Multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte und ereignisgesteuerte Langzeitstudie (Laufzeit 4,3 Jahre) mit 1.156 Patienten zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten Selexipag (Uptravi®)

Kombinierter primärer Endpunkt = Auftreten des ersten Morbiditäts- oder Mortalitäts- Ereignisses bis Behandlungsende; ein Ereignis war definiert als Krankheitsprogression, Hospitalisierung aufgrund von PAH-Progression, Einleitung einer parenteralen Prostanoidtherapie oder chronischer O₂-Gabe aufgrund von PAH-Progression, Verschlechterung der PAH mit notwendiger Lungentransplantation oder atrialer Septostomie, Tod (jeglicher Ursache)

Literatur

1. Galiè N et al. Eur Heart J 2016; 37(1):67-119
2. Hoeper MM et al. Eur Respir J 2017; 50:1700740
3. Boucly A et al. Eur Respir J 2017; 50:1700889
4. Mc Laughlin VV et al. J Am Coll Cardiol 2018;71(7):752-63
5. Pulido T et al. N Engl J Med 2013; 369:809-818 (SERAPHIN: STUDY WITH ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION TO IMPROVE CLINICAL OUTCOME)
6. Sitbon O et al. N Engl J Med 2015; 373:2522-2533 (GRIPHON: PROSTACYCLIN (PGI₂) RECEPTOR AGONIST IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION)
7. Sitbon O et al. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:Poster A2297 [OPTIMA = Clinical Study Evaluating the Effects of First-line Oral combination therapy of macitentan and tadalafil in Patients With Newly Diagnosed pulmonary Arterial Hypertension]

INFORMATIONEN ZU ACTELION

Im Juni 2017 wurde Actelion von Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson übernommen. Die führenden, auf dem Markt erhältlichen, differenzierten Medikamente sowie die vielversprechenden

Wirkstoffe in den letzten Entwicklungsstadien von Actelion stellen eine Erweiterung und Stärkung des Portfolios von Janssen dar. Janssen fügte den Lungenhochdruck als Therapieschwerpunkt hinzu, um die Führungsposition beizubehalten, die Actelion sich in diesem wichtigen Krankheitsbereich erarbeitet hat.

INFORMATIONEN ZU JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANIES OF JOHNSON & JOHNSON

Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson arbeitet daran, eine Welt ohne Krankheiten zu schaffen. Es inspiriert uns, Leben zu verändern, indem wir neue und bessere Wege finden, Krankheiten zu vermeiden, aufzuhalten, zu behandeln und zu heilen. Wir bringen die besten Köpfe zusammen und verfolgen die vielversprechendsten wissenschaftlichen Ansätze. Wir sind Janssen. Wir arbeiten mit der Welt der Medizin und allen daran Beteiligten zusammen.

- Detaillierte Informationen finden Sie unter www.janssen.com

Quelle: Actelion, 04.05.2018 (tB).