

H. A. Ghofrani
H. Olschewski
W. Seeger
F. Grimminger

Sildenafil zur Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie und des beginnenden Rechtsherzversagens

Sildenafil for Treatment of Severe Pulmonary Hypertension and Commencing Right-Heart Failure

Zusammenfassung

Pathophysiologisch liegen der pulmonalen Hypertonie (PHT) im Wesentlichen vier Veränderungen des Lungengefäßsystems zugrunde: 1. Vasokonstriktion, 2. Gefäßrarefizierung, 3. reduzierte Gefäßelastizität und 4. Obliteration des Gefäßlumens (thrombotisches Material) mit sekundärem zellulären Umbau der Gefäßwände (vaskuläres Remodelling). Konsequenz der resultierenden Druck- und Widerstandserhöhung ist die Überlastung des rechten Ventrikels (chronisches Rechtsherzversagen). Ziel der neueren Interventionsstrategien ist erstens: die Aufhebung des dauerhaft erhöhten Vasotonus durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (Vasorelaxanzien), zweitens: eine langfristige Antagonisierung des strukturellen Gefäßumbaus (vaskuläres Remodelling) und drittens: die Verhinderung einer primär oder sekundär eintretenden thrombotisch bedingten Obliteration (Embolie, in situ Thrombose). Bisher werden vornehmlich hochdosierte Kalziumantagonisten (jedoch nur in 10–15% der Fälle anwendbar), vasodilatative Prostanoiden (z. B. Prostazyklin, Iloprost) sowie der kürzlich für die Behandlung der pulmonalerteriellen Hypertonie zugelassene unselektive Endothelinantagonist Bosentan therapeutisch eingesetzt. Die Anwendbarkeit ist durch die zum Teil gravierenden Nebenwirkungen und/oder aufwändigen parenteralen Applikationsformen eingeschränkt. Neuere Daten weisen auf eine starke, pulmonal vasodilatative Potenz des selektiven Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors Sildenafil hin. Klinische Studien mit kleinen Fallzahlen sowie zahlreiche Einzelfallberichte unterstreichen die gute Verträglichkeit dieser oral applizierbaren Substanz bei verschiedenen Formen der PHT. Aufgrund der bisherigen ermutigenden Ergebnisse, der einfachen Verfügbarkeit des Medikamentes und des im Verhältnis

Abstract

Pulmonary hypertension (PHT) is mainly explained by four underlying pathophysiological phenomena: 1. Vasoconstriction, 2. reduction of pulmonary vascular bed, 3. reduction in vessel elasticity, and 4. obliteration of the vessel lumen by thrombotic material and subsequent cellular alterations of the vessel wall (vascular remodeling). Chronic right heart load is thus a consequence of increased pulmonary pressure and vascular resistance. Main targets of advanced therapeutic strategies are therefore first: resolution of chronically increased vascular tone by smooth muscle cell relaxation (vasodilators), second: reversal of vascular remodeling and third: prevention from pulmonary embolization and/or in-situ thrombosis (chronic anticoagulation). Long term administration of high dose calcium channel blockers (though operative only in a minority of 10–15% of all patients), prostanoids (eg. prostacyclin, iloprost), and the recently approved unselective oral endothelin antagonist bosentan are regarded as established medical therapies for treatment of chronic PHT. However, applicability of these substances can be limited by potentially serious adverse events and/or necessity for elaborate parenteral application. Recent data are indicative for a strong pulmonary vasodilative potency of the selective phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor sildenafil. Smaller clinical studies and numerous case reports underline the good tolerability of this orally applied substance in various form of PHT. Based on these encouraging results, the simple availability, and the low costs (in comparison to “established therapies”) of the drug, sildenafil is currently widely used in an “off-label” indication for treatment of PHT. Controlled randomized studies have to confirm the current findings, before general recommendations regarding the use of sildenafil for treatment of PHT can be made.

Institutsangaben

¹Medizinische Klinik II, Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Widmung

Anlässlich der Emeritierung und zu Ehren von Herrn Professor Dr. med. Helmut Fabel, Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. F. Grimminger · Medizinische Klinik II · Klinikstr. 36 · 35392 Gießen
E-mail: friedrich.grimminger@innere.med.uni-giessen.de

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 665–672 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

zu den etablierten Therapien günstigen Preises wird Sildenafil bereits zur Therapie der PHT im so genannten „off-label use“ verwendet. Vor einer generellen Empfehlung sollten die Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuen Therapieansatzes jedoch durch kontrollierte Studien bestätigt werden.

Ätiologie und Pathogenese

Einer pulmonalen Hypertonie kann eine glattmuskuläre Kontraktion (Vasokonstriktion), eine Abnahme der Gefäßelastizität durch strukturellen Wandumbau (Remodelling), eine Verlegung des Gefäßquerschnittes (Obliteration) sowie ein Gefäßverlust (Rarefaktion) zugrunde liegen (Abb. 1). Grundsätzliche Mechanismen können sein:

- Daueraktivierung des Mechanismus der hypoxischen Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Reflex) durch chronische alveoläre Hypoxie (neurologische Atemregulationsstörung, Thorax- und Skelettdeformitäten, alveoläre Hypoventilation bei obstruktiven oder restriktiven Atemwegs- und Lungenerkrankungen),
- inflammatorische Lungenerkrankungen mit Gefäßbeteiligung (Kollagenosen, Vaskulitiden, ARDS, Sarkoidose).
- Chronisch rezidivierende oder chronisch persistierende Lungembolien,
- kardiogene Ursachen mit chronisch venöser Druck- und Volumenbelastung (z. B. Mitralstenose, chronische Linksherzinsuffizienz) sowie vermehrter Scherkraftbelastung (Rezirkulationsvitien) der Lungenstrombahn.

Darüber hinaus gibt es primäre Formen pulmonaler Hypertonie, die unabhängig von Begleiterkrankungen entweder sporadisch oder bedingt durch einen Gendefekt familiär gehäuft auftreten.

Bei allen Formen entwickeln sich neben funktionellen Veränderungen (reversible Vasokonstriktion) strukturelle Umbauprozesse (vaskuläres Remodelling), oft in Verbindung mit In-situ-Thrombosierungen. Die chronische Belastung des rechten Ventrikels hat eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation zur Folge, die als Cor pulmonale bezeichnet wird.

Einteilung und Schweregrade der pulmonalen Hypertonie

Entsprechend des World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998 in Evian [1], wird die chronische pulmonale Hypertonie nach pathogenetischen, klinischen und therapeutischen Kriterien in fünf Gruppen unterteilt (Tab. 1). Es lassen sich drei Schweregrade der pulmonalen Hypertonie unterscheiden (Abb. 2). Bei der latenten pulmonalen Hypertonie liegt der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAP) bei Ruhe im Normbereich unter 21 mm Hg, erreicht aber unter Belastung Werte über 28 mm Hg. Klinisch fallen in der Regel eine Dyspnoe bei stärkerer Belastung und eine mäßige Einschränkung der aeroben Kapazität im Belastungstest auf. Bei der manifesten pulmonalen Hypertonie beträgt der PAP bereits in Ruhe mehr als 21 mm Hg. Klinisch weisen diese Patienten Dyspnoe schon bei leichter Belas-

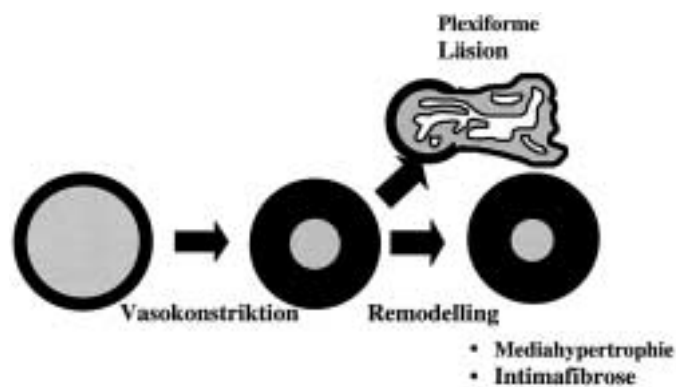


Abb. 1 Stadienabhängige Veränderungen in der Lungenstrombahn bei pulmonaler Hypertonie. Schematische Darstellung von Querschnitten durch prä-kapilläre pulmonale Widerstandsgefäße; Übergänge von frühen (vasokonstriktiven) zu späten (vasoproliferativ vernarbenden) Stadien der pulmonalen Hypertonie.

tung auf. Die schwere pulmonale Hypertonie ist weniger durch die Höhe des pulmonalarteriellen Druckes als vielmehr dadurch charakterisiert, dass schon in Ruhe das Herzminutenvolumen aufgrund der Nachlasterrhöhung des rechten Herzens deutlich reduziert ist und unter Belastung kaum ansteigt. Die Patienten sind minimal belastbar.

In zwei aktuellen Publikationen wurde eine starke Korrelation zwischen dem funktionellen Status von Patienten mit schweren chronischen pulmonalen Hypertonien und dem Langzeitüberleben dieser Patienten aufgezeigt [2, 3]. In beiden Studien zeigte sich hierbei, dass Patienten, die unter laufender chronischer Prostanoidtherapie eine Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest von mehr als ca. 300 m erreichten, deutlich bessere Langzeitüberlebenschancen hatten als diejenigen mit einer Gehstrecke unter 300 m. Aus diesen Beobachtungen lässt sich in therapeutischer Hinsicht ableiten, dass eines der primären Ziele einer medikamentösen Behandlung das Erreichen eines möglichst guten funktionellen Status (z. B. definierbar als eine Gehstrecke von mehr als 300 m im 6-Minuten-Gehtest) des Patienten sein sollte.

Bisherige Therapien der pulmonalen Hypertonie

Basistherapie

Zu den Basismaßnahmen in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gehören die körperliche Schonung, die optimierte Behandlung der Grunderkrankung sowie eine rigorose Infekthherapie. Unbestritten ist weiterhin, dass ein dekompensiertes Cor pulmonale zur Volumenreduktion diuretisch behandelt werden muss. Eine Volumenretention im Endstadium der Erkrankung mit Ödembildung und Aszites ist nicht nur auf die Rechtsherzinsuffizienz, sondern z. T. auch auf eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems mit erhöhtem Aldosteronspiegel zurückzuführen. Somit kann eine Kombination der üblichen Diuretika mit Aldosteronantagonisten (z. B. Aldactone 25 bis 100 mg/Tag) angezeigt sein. Diese Therapie muss jedoch berücksichtigen, dass eine erhöhte Vorlast des rechten Herzens bei schwerer pulmonaler Hypertonie aufrechterhalten werden muss, um eine kritische Reduktion des Herzzeitvolumens zu vermeiden.

Tab. 1 Einteilung der chronischen pulmonalen Hypertonien

Pulmonalarterielle Hypertonie

primäre pulmonale Hypertonie

- sporadisch
- familiär

in Verbindung mit:

- Bindegewebskrankheiten
- Rechts-links-Shuntvitien
- portaler Hypertonie
- HIV-Infektion
- Medikamente/Drogen

Appetitzügler

andere

- persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen

Pulmonalvenöse Hypertonie

linksatriale oder linksventrikuläre Erkrankungen

linksseitige Klappenerkrankungen

Kompression der zentralen Lungenvenen

Mediastinalfibrose

Adenopathie/Tumoren

pulmonale venookklusive Krankheit

andere

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Erkrankungen der Atemwege und/oder Hypoxämie

chronisch obstruktive Lungenkrankheit

interstitielle Lungenkrankheit

Schlafapnoe

Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation

Höhenbewohner

Lungenkrankheiten der Neugeborenen

bronchopulmonale Dysplasie

andere

Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen

Thromboembolie der proximalen Lungenarterien

Obstruktion der distalen Lungenarterien

- Lungenembolie (Thrombus, Tumor, Parasiten, Fremdkörper)
- In-situ-Thrombose
- Sichelzellanämie

Pulmonale Hypertonie aufgrund von Erkrankungen, die unmittelbar die Lungengefäße betreffen

inflammatorisch

- Schistosomiasis
- Sarkoidose
- andere

pulmonalkapilläre Hämangiomatose

(nach World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998 in Evian, Rich, S. Editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium – Primary Pulmonary Hypertension. 1998. <http://www.who.int/nccd/cvd/pph.html>).

Nach Ausschluss der üblichen Kontraindikationen gilt die Antikoagulation mit Marcumar bzw. Heparin als gesichertes Therapieprinzip bei der schweren pulmonalen Hypertonie, um In-situ-Thrombosierungen bei veränderter Lungenstrombahn oder auch zusätzliche Embolisierungen zu verhindern. Eine Digitalisierung gehört nicht zum Therapiekonzept bei pulmonaler Hypertonie,

PAP [mmHg]

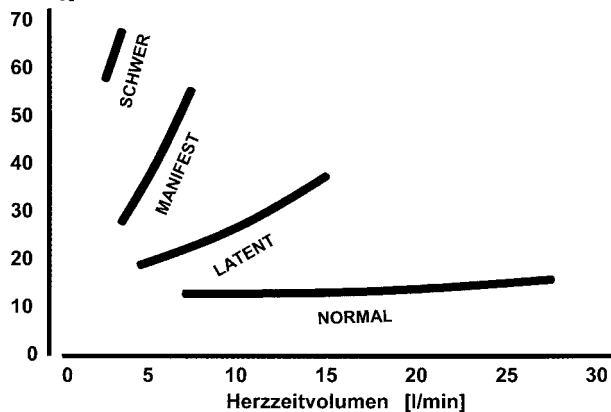


Abb. 2 Druckverlauf in der pulmonalen Zirkulation in Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen.

falls sich nicht im Einzelfall eine Indikation hierfür aufgrund von Rhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern mit schneller Überleitung) ergibt.

Vasoaktive Therapie

Angriffspunkte der vasoaktiven Therapie sind die potenziell reversiblen Komponenten der Gefäßobstruktion. Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten, durch pharmakologische Intervention den Gefäßquerschnitt zu erweitern.

- Aufhebung eines dauerhaft erhöhten Vasotonus durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (unmittelbarer Effekt von Vasodilatoren).
- Beeinflussung des strukturellen Gefäßumbaus (vaskuläres Remodelling) durch Nutzung von antiinflammatorischen und antiproliferativen Wirkungskomponenten.

Eine Vielzahl vasodilatativer Agenzien ist in der Behandlung der sekundären und der primären pulmonalen Hypertonie klinisch getestet worden.

Kalziumantagonisten

Bei der pulmonalen Hypertonie besteht keine generelle Indikation für Kalziumantagonisten. Bei einer Untergruppe von Patienten mit PPH allerdings, die bei der akuten Testung mit einer ausgeprägten Senkung des pulmonalen Druckes und Widerstandes reagierten, führten hoch dosierte Kalziumantagonisten zu einer eindrucksvollen klinischen, hämodynamischen und prognostischen Besserung [4]. Die beiden Kalziumantagonisten, die bislang am häufigsten Verwendung finden, sind Nifedipin und Diltiazem. Zur Umgehung der zeitaufwändigen und risikoreichen Testung der pulmonalen Vasoreaktivität mit Kalziumantagonisten hat sich klinisch die Testung mit inhalativem NO etabliert. In vielen Zentren wird gegenwärtig auf Basis dieses Testes (Abfall des pulmonalarteriellen Widerstandes unter NO um mehr als 30% auf ein Minimum unterhalb 800 dyn/s/cm⁻⁵) die Indikation für einen Therapieversuch mit einem hochdosierten Kalziumantagonisten gestellt.

Infundierte Prostanoid

Die kontinuierliche Infusionstherapie mit Prostazyklin stellt seit langem in den USA und wenigen europäischen Ländern die einzig zugelassene Therapie der primär pulmonalen Hypertonie dar (PPH) [5]. Sie ist nach wie vor der Goldstandard, an dem sich

neue Therapien bezüglich ihrer Effektivität und Sicherheit messen müssen. Dieser Therapie sind jedoch erhebliche Nachteile immanent: Es wird ein implantierter zentralvenöser Katheter benötigt mit dem Risiko der Katheter-induzierten Sepsis. Katheterdislokationen oder Pumpenfehler können zur akuten Rechten Herzdekompensation führen und durch die systemische Gabe dieses potenten Vasodilatators kommt es regelhaft zu Nebenwirkungen wie systemischer Hypotension, Kopf- und Kieferschmerzen, Gasaustauschstörungen, Durchfällen usw.

Aufgrund eines ausgeprägten Wirkungsverlustes bei Langzeitanwendung (Tachyphylaxie) besteht bei der Prostazyklin-Infusionstherapie die Notwendigkeit der intermittierenden Steigerung der Infusionsrate, mit der Folge, dass die schon anfänglich hohen Therapiekosten sich bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres häufig vervielfachen.

Inhalative Prostanoid

Die Inhalation aerosolierter Prostanoid umgeht wirkungsvoll einen Großteil der Nachteile der Infusionstherapie: Durch die alveoläre Deposition des Wirkstoffs wird eine pulmonal- und intrapulmonal selektive Wirkung erzielt. Die Therapie der pulmonalen Hypertonie mit wiederholten Inhalationen des langwirksamen Prostazyklinanalogons Iloprost hat kürzlich in einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie seine Effektivität bei gleichzeitig guter Sicherheit bewiesen [6]. In der Iloprost behandelten Gruppe zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (als Maßstab der Belastbarkeit) als auch der NYHA-Klasse im Vergleich zur plazebo behandelten Gruppe. Dieser zulassungsrelevanten Studie waren bereits mehrere, nicht-kontrollierte Studien an Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie vorausgegangen [7–9]. Im Wesentlichen konnte die Phase-III Studie hierbei die früheren Erfahrungen bestätigen. Nachteile dieser Therapie sind jedoch neben der aufwendigen Aerosoltechnologie, die relativ kurze Wirkdauer der einzelnen Gabe (60–90 min) mit der Notwendigkeit häufiger Inhalationen (6–9-mal täglich), sowie die therapeutische Pause während der Nacht.

Endothelin Rezeptor-Antagonisten

Die Aktivierung von Endothelin-A(ETa)-Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion in der Lunge, während eine Stimulation des ETb Rezeptors in einer Bronchokonstriktion resultiert. Die Wirksamkeit von selektiven und nicht-selektiven Endothelin-Antagonisten zur therapeutischen Beeinflussung akuter und chronischer pulmonaler Hypertonien wurde in mehreren experimentellen Studien belegt.

Eine jüngst abgeschlossene Phase-III-Studie bei Patienten mit PPH und isolierter pulmonaler Hypertonie bei Kollagenose dokumentierte für den oral applizierbaren Endothelin-Antagonisten Bosentan eine Verbesserung der Belastbarkeit und eine Zunahme des komplikationsfreien Überlebens [10]. Als wesentliche Nebenwirkung fand sich bei einem Teil der Patienten eine kritische Leberwerterhöhung. Aufgrund dieser Datenlage wurde Bosentan zur Therapie der PPH in den USA, Kanada und in Europa zugelassen, allerdings mit strengen Auflagen hinsichtlich der Kontrolle der Leberwerte. Aufgrund der schnellen Entwicklung dieses Medikamentes bis zur klinischen Zulassungsreife liegen für die Behandlung chronischer pulmonaler Hypertonien mit Bo-

sentan bisher noch keine relevanten Langzeitbeobachtungsdaten vor.

Neue Therapien der pulmonalen Hypertonie

Phosphodiesterasen als pharmakologischer Angriffspunkt bei pulmonaler Hypertonie

Die gemeinsame Endstrecke in der Wirkungssequenz der endogenen vasodilatativen Mediatoren (z.B. Stickstoffmonoxid (NO), Prostanoid und atriales natriuretisches Peptid (ANP)) ist die intrazelluläre Freisetzung zyklischer Nukleotide (cAMP, cGMP). Diese so genannten Second-Messenger werden in erster Linie durch eine Aktivierung von Adenylat- und Guanylatzyklase gebildet [11]. Der Abbau zyklischer Nukleotide durch Phosphodiesterasen (PDE) limitiert die Wirkintensität und -dauer der vasodilatativen Agonisten [11, 12]. PDE's zeigen zum Teil organ- bzw. zellspezifische Verteilungsmuster [12,13]. So ist die PDE-5 sowohl im Corpus Carnosum des Mannes als auch in der Lunge schon unter physiologischen Bedingungen hoch exprimiert [12]. Darüber hinaus sind PDE's gerade bei verschiedenen proliferativen und konstriktiven Gefäßerkrankungen überexprimiert. PDE-Inhibitoren können, abhängig von ihrem Selektivitätsprofil, in den Abbau von cAMP oder cGMP oder beiden Systemen gleichzeitig eingreifen (Abb. 3)

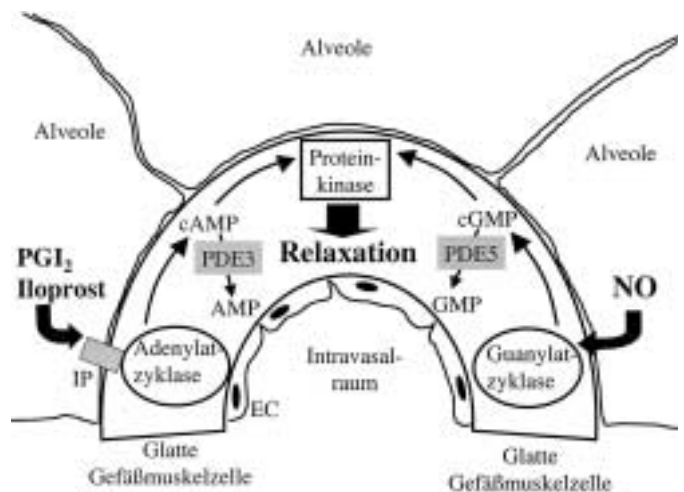


Abb. 3 Schematische Darstellung der durch Vasodilantien induzierten intrazellulären Signalkaskaden. Vasodilatative Mediatoren (Prostazyklin (PGI2), Iloprost oder Stickstoffmonoxid (NO)) wirken entweder rezeptorvermittelt (IP-Rezeptor) oder direkt stimulierend auf die Adenylat- oder Guanylatzyklase. Diese synthetisieren zyklische Nukleotide (cAMP und cGMP). Durch Aktivierung sekundärer Signalkaskaden (z. B. Proteinkinasen) kommt es letztendlich zur Relaxation der glatten Gefäßmuskelzelle. Phosphodiesterasen (z. B. PDE3 und PDE5) spalten die zyklischen Nukleotide zu AMP und GMP und limitieren somit die gefäßweitstellende Wirkung der Vasodilantien.

Therapeutische Ansätze ergeben sich vor dem Hintergrund dieser pathophysiologischen Überlegungen somit in zweierlei Hinsicht:

- PDE-Inhibitoren können den basalen Abbau von zyklischen Nukleotiden hemmen und somit per se vasodilatative Effekte erzielen und
- PDE-Inhibitoren können die Wirksamkeit von Vasodilatoren wie NO und Prostanoid verlängern.

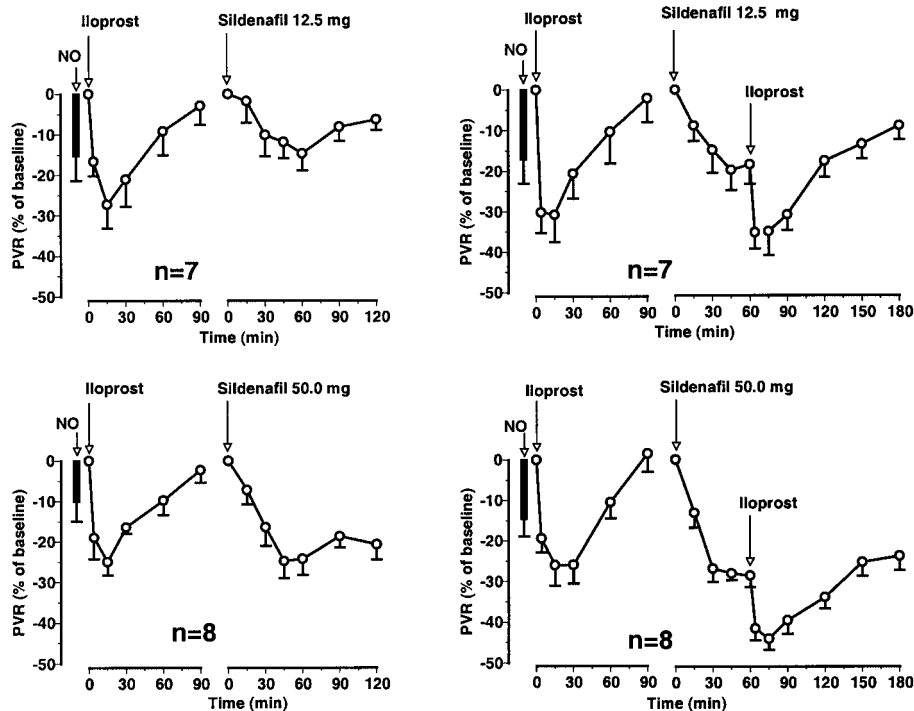


Abb. 4 Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid und Iloprost sowie oralem Sildenafil auf den pulmonalvaskulären Widerstand (modifiziert nach Ghofrani u. Mitarb. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136 (7): 515–522). Die prozentuale Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) unter Stickstoffmonoxid-Inhalation (NO), Iloprost-Inhalation und nach oralem Sildenafil ist hier dargestellt. In den beiden linken Grafiken sind jeweils einzelne Anwendungen der Medikamente untersucht; in den rechten Grafiken sind zusätzlich die kombinierten Gaben von Sildenafil (12,5 mg oben rechts; 50 mg unten rechts) mit inhaliertem Iloprost dargestellt.

Experimenteller Einsatz von PDE-Inhibitoren

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte eine effektive Senkung des pulmonalen Drucks durch verschiedene PDE-Inhibitoren gezeigt werden. Diese Untersuchungen wurden sowohl in akuten [14–16] als auch in chronischen Modellen [17] der pulmonalen Hypertonie an unterschiedlichen Tierspezies durchgeführt.

Klinischer Einsatz von PDE-Inhibitoren bei pulmonaler Hypertonie

Sildenafil, ein selektiver PDE-5-Inhibitor, ist zur Therapie der erektilen Dysfunktion zugelassen. In dieser Indikation zeigte das Medikament bisher ein ausgesprochen gutes Sicherheitsprofil, insbesondere ohne Nachweis relevanter systemischer Blutdrucksenkung [18]. Patienten jedoch, die aufgrund einer zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankung mit Nitro-Präparaten therapiert werden, sollten zur Vermeidung unerwünschter schwerer Hypotonien von einer kombinierten Anwendung mit Sildenafil absehen.

Bei zehn freiwilligen Probanden konnte Sildenafil eine Hypoxie-induzierte akute pulmonale Hypertonie eindrucksvoll antagonisieren [17]. In dieser Studie wurde außerdem experimentell an Mäusen gezeigt, dass bei chronischer Hypoxie-induzierter pulmonaler Hypertonie eine Langzeittherapie mit Sildenafil der rechtsventrikulären Hypertrophie entgegenwirkte. Erste Kurzmitteilungen über Einzelfallanwendungen von Sildenafil zur Therapie der kindlichen [19] sowie der adulten Form [20] der pulmonalen Hypertonie wiesen bereits auf ein therapeutisches Potenzial zur Behandlung auch chronischer Formen hin.

Basierend auf experimentelle Vorkenntnisse war es naheliegend, PDE-Inhibitoren zur Verlängerung und/oder Verstärkung der Wirkung von Prostanoiden einzusetzen. Zwei klinische Studien haben hierbei eindrucksvoll belegen können, dass Sildenafil *per*

se ein potenter pulmonaler Vasodilatator ist, der trotz systemischer Applikation eine überraschende pulmonale Selektivität aufweist [21,22]. Es konnte weiterhin eine deutliche synergistische Wirkung von oralem Sildenafil und inhaliertem Iloprost dokumentiert werden. In der größeren beider Studien wurde an 30 Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie auch ein Vergleich der Wirksamkeit mit dem bekanntermaßen pulmonal selektiven Vasodilatator inhaliertes Stickstoffmonoxid (NO) durchgeführt [22]. Hierbei zeigte sich, dass 50 mg orales Sildenafil eine signifikant stärkere pulmonale Vasodilatation bewirkte als inhaliertes NO (PVR-Reduktion: ~25% [50 mg Sildenafil] vs. ~15% [~20 ppm NO]) (Abb. 4). Im Hinblick auf mögliche kombinierte Anwendungen von PDE-Inhibitoren und Prostanoiden zeigten beide Substanzen in dieser Studie einen eindrucksvollen Synergismus der Wirksamkeit (über 45% PVR-Reduktion), bei erhaltener pulmonal selektiver Wirkweise und somit sehr guter Verträglichkeit.

Die pulmonale Hypertonie ist eine häufige Begleiterkrankung von Lungenerkrankungen. Während durch die Grunderkrankung schon eine Gasaustauschstörung mit respiratorischer Partial- oder Globalinsuffizienz vorliegt, führt die begleitende pulmonale Hypertonie zu einer chronischen Rechtsherzbelastung mit zusätzlicher Leistungslimitierung. Der Einsatz von Vasodilatorien zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie wird bei diesen kombinierten Formen jedoch häufig durch eine Aggravierung der Gasaustauschstörung limitiert. So verursacht selbst inhaliertes NO eine Zunahme der Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit der Folge der Aggravierung der Hypoxämie [23]. Auch Patienten mit Lungenfibrosen und pulmonaler Hypertonie zeigen eine Prädisposition zu vergleichbaren Phänomenen: unter basalen Bedingungen findet sich bei diesen Patienten schon eine relevante intrapulmonale rechts-links-Shuntperfusion, die durch eine pulmonale Vasodilatation mit infun-

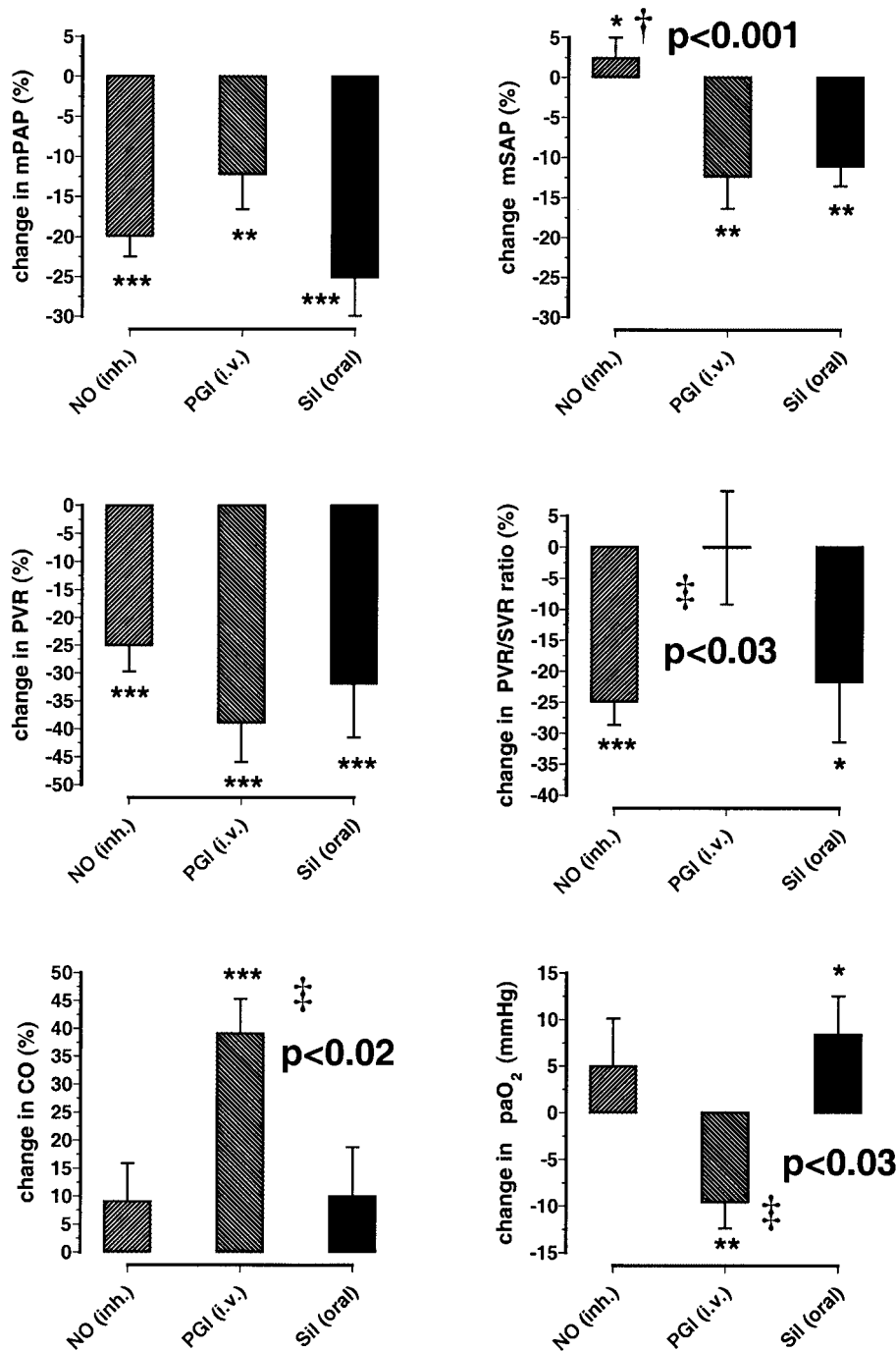


Abb. 5 Hämodynamische- und Gasaustauschveränderungen bei Patienten mit Lungenfibrose und schwerer pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach Ghofrani u. Mitarb. Lancet 2002; 360 (9337): 895–890). Relative Veränderungen der Messparameter nach Inhalation mit Stickstoffmonoxid (NO (Inh.)), intravenösem Prostazyklin (PGI (i. v.)) und oralem Sildenafil (Sil (oral)) sind hier dargestellt. Abkürzungen: Mittlerer pulmonalarterieller Druck, mPAP; mittlerer systemisch arterieller Druck, mSAP; pulmonalvaskulärer Widerstand, PVR; Relation von pulmonal- zu systemisch-vaskulärem Widerstand, PVR/SVR; Herzzeitvolumen, CO; arterieller Sauerstoffpartialdruck, paO₂.

diertem Prostazyklin erheblich verschlechtert wird [24]. Überraschenderweise zeigt Sildenafil bei diesen Patienten (trotz oraler Gabe) nicht nur eine Selektivität im Sinne einer bevorzugten Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands, sondern auch eine intrapulmonale Selektivität, welche sich in einer Verbesserung des Gasaustausches widerspiegelt (Abb. 5) [25].

Die Publikation der oben genannten Studien hat mittlerweile zu einer breiten Anwendung von Sildenafil zur Behandlung verschiedener Formen der pulmonalen Hypertonie geführt [26–28]. Dies erklärt sich zum einen durch die Tatsache, dass das Medikament bereits in anderer Indikation zugelassen und somit im Rahmen von klinischen Heilversuchen als Einzelfallverordnung den Patienten zur Verfügung gestellt werden kann. Zum

anderen hat das Medikament durch seine einfache Anwendbarkeit als Tablette erhebliche Vorteile gegenüber den etablierten Therapieansätzen (i. v. Prostazyklin, inhaliertes Iloprost). Weiterhin zeigt orales Sildenafil, mit der Einschränkung, dass bisher keine kontrollierten Daten vorliegen, ein exzellentes Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil. Da die Betreuung und therapeutische Einstellung von Patienten mit hochkomplexen Erkrankungen wie primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie in erster Linie spezialisierten Zentren vorbehalten sein sollte, muss eine Neueinstellung auf eine Therapie mit Sildenafil unbedingt an dieser Stelle durchgeführt und anfänglich auch engmaschig kontrolliert werden.

Zukünftige Indikationen für Sildenafil in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie

Im Hinblick auf die zukünftige Behandlung pulmonaler Hypertonien mit oralem Sildenafil ergeben sich im Wesentlichen drei therapeutische Optionen:

Monotherapie

Aufgrund der einfachen oralen Applikation bei verhältnismäßig gutem Nebenwirkungsprofil könnte orales Sildenafil als primäre Monotherapie bei Patienten mit leichten bis mittelschweren pulmonalen Hypertonien infrage kommen. Insbesondere würde sich dieser therapeutische Ansatz für Patienten eignen, die nicht zuverlässig in der Lage sind, technisch anspruchsvolle Therapien, wie z. B. mit inhalativen oder infundierten Prostanoiden, durchzuführen. Weiterhin sprechen aus medizinökonomischer Sicht die im Verhältnis zu den etablierten Therapien (z. B. inhalative oder infundierte Prostanoiden, orales Bosentan) niedrigen Tages-therapiekosten für diese Anwendung.

Kombinationstherapie

In der klinischen Realität von Patienten mit schweren chronischen pulmonalen Hypertonien ergibt sich leider häufig die Situation, dass es trotz chronischer Therapie mit Prostanoiden oder Endothelinantagonisten zu einer progredienten Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten kommt. Bisher wurden Patienten in einer solchen Konstellation einer atrialen Septostomie als überbrückende Maßnahme, oder direkt einer Lungentransplantation zugeführt (mit allen Einschränkungen bedingt durch lange Wartezeiten auf Spenderorgane und bisher unbefriedigender Langzeitergebnisse nach Transplantation). Wie erwähnt, zeigt Sildenafil auch in der Kombination mit z. B. inhaliertem Iloprost ein ausgesprochen gutes Wirkprofil bei dosisabhängig erhaltener pulmonaler Selektivität [22]. Eigene Erfahrungen bezüglich der kombinierten Langzeitanwendung von Sildenafil mit inhaliertem Iloprost im Rahmen klinischer Heilversuche zeigen hierbei sehr ermutigende Ergebnisse im Sinne einer Rekompensation von Patienten, die trotz laufender Inhalationstherapie mit Iloprost zu dekompensieren drohten. Da, wie bereits erwähnt, die Optimierung der funktionellen Belastbarkeit bei Patienten mit chronischen pulmonalen Hypertonien im Zentrum der therapeutischen Anstrengungen stehen sollte, kann Sildenafil zukünftig als Kombinationstherapeutikum bei Patienten mit bereits laufender „etablierter“ Therapie eine wichtige Rolle spielen.

Behandlung von Frühformen der pulmonalen Hypertonie

Zur Zeit gibt es keine generelle Empfehlung zur Therapie von Frühformen der pulmonalen Hypertonie mit Vasodilantantien. Die Rationale für den frühzeitigen Einsatz solcher Substanzen ergibt sich aus der Vorstellung, sekundäre chronische (irreversible) Umbauprozesse der Lungengefäße zu verhindern, die sich im Gefolge dauerhafter Vasokonstriktion (prinzipiell noch reversibel) ausbilden können. Die bisherige Zurückhaltung bezüglich einer frühzeitigen medikamentösen Therapie ist sicherlich zum einen durch die hohen Kosten der etablierten Medikamente in Verbindung mit dem hohen apparativen Aufwand und zum anderen mit den teils erheblichen therapieassoziierten Nebenwirkungen, zu erklären. In Bezug auf einen therapeutischen Nutzen für infundierte Prostanoiden zeigte sich z. B., dass nur Patienten mit ei-

nem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen, während diejenigen mit mildereren Formen sogar tendenziell nachteilige Langzeitergebnisse durch die Therapie aufwiesen [29].

Aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils, der hohen Wirksamkeit und der verhältnismäßig niedrigen Therapiekosten könnte zukünftig dem oralem Sildenafil in der frühzeitigen Therapie latenter oder milder pulmonaler Hypertonien eine wichtige Rolle zukommen.

Literatur

- 1 Rich S. Editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium – Primary Pulmonary Hypertension. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>. 1998
- 2 Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487–492
- 3 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
- 4 Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 6–81
- 5 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
- 6 Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329
- 7 Olschewski H, Walrath D, Schermuly R et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820–824
- 8 Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000; 132: 435–443
- 9 Hoepfer MM, Schwarze M, Eherding S et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866–1870
- 10 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903
- 11 Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75: 725–748
- 12 Ahn HS, Foster M, Cable M et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol* 1991; 308: 191–197
- 13 Rabe KF, Tenor H, Dent G et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994; 266: L536–L543
- 14 Schermuly RT, Ghofrani HA, Enke B et al. Low-dose systemic phosphodiesterase inhibitors amplify the pulmonary vasodilatory response to inhaled prostacyclin in experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 500–506
- 15 Schermuly RT, Krupnik E, Tenor H et al. Coaerosolization of Phosphodiesterase Inhibitors Markedly Enhances the Pulmonary Vasodilatory Response to Inhaled Iloprost in Experimental Pulmonary Hypertension. Maintenance of lung selectivity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1694–1700
- 16 Weimann J, Ullrich R, Hromi J et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000; 92: 1702–1712
- 17 Zhao L, Mason NA, Morrell NW et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424–428
- 18 Cheitlin MD, Hutter AMjr, Brindis RG et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999; 99: 168–177

- ¹⁹ Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: E4
- ²⁰ Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342
- ²¹ Wilkens H, Guth A, König J et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218–1222
- ²² Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515–522
- ²³ Barbera JA, Roger N, Roca J et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436–440
- ²⁴ Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–607
- ²⁵ Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator and improves gas exchange in patients with severe lung fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *Lancet* 2002; 360 (9337): 895–890
- ²⁶ Jackson G, Chambers J. Sildenafil for primary pulmonary hypertension: short and long-term symptomatic benefit. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 397–398
- ²⁷ Michelakis E, Tymchak W, Lien D et al. 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
- ²⁸ Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 398–402
- ²⁹ Higenbottam T, Butt AY, McMahon A et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151–155