

**Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)**

**Gibt es eine Therapie?**



Prof. Dr. Karen Nieber  
Universität Leipzig  
Institut für Pharmazie  
Lehrstuhl

Pharmakologie für Naturwissenschaftler

nieber@rz.uni-leipzig.de

**Die PAH**

„PAH ist eine progressive, lebensbedrohliche Erkrankung und glücklicherweise wurden in den letzten beiden Jahrzehnten herausragende Fortschritte in der Forschung gemacht“, erklärte Ronald J. Oudiz, MD, Außerordentlicher Professor für Medizin an der David Geffen School of Medicine der University of California in Los Angeles (UCLA).

**„Es ist ermutigend, dass jetzt neue Therapien zur Verfügung stehen, um diese schwerwiegende Erkrankung behandeln zu können.“**



**Was ist eine PAH**

**Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) = Lungengefäßhochdruckes**



Erhöhter Mitteldruck im pulmonal-arteriellen System  
Ruhe > 25 mmHg  
Belastung > 30 mmHg

- Luftnot bei Belastung
- vorzeitige Erschöpfung oder Ermüdung bei Belastung
- Brustenge oder -schmerzen bei Belastung
- Kollaps
- Beinödeme
- Blaue Lippen

**Klassifikation der pulmonalen Hypertonie**

1. Pulmonale arterielle Hypertonie
  - idiopathisch
2. Pulmonale Hypertonie mit Linksherzerkrankung
  - familiär
3. Pulmonale Hypertonie mit Erkrankung der Atemwege
  - assoziiert mit
    - Bindegewbserkrankungen
    - angeborenen Herzfehlern
    - portaler Hypertonie
    - HIV-Infektionen
    - Medikamenten/Toxinen
4. Pulmonale Hypertonie durch chronisch thrombotische oder embolische Erkrankungen
  - venöse oder kapilläre Veränderungen
5. Verschiedene Ursachen
  - persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

Modifiziert nach Simonneau et al., 2004

**Funktioneller Schweregrad der PAH (nach WHO)**

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

**PAH - Ziele der medikamentösen Therapie**

1. Verbesserung der Prognose / längeres Überleben
2. Besserung der hämodynamischen Parameter (HMV, Herzindex) in Ruhe / unter Belastung
3. Besserung der klinischen Symptomatik / Lebensqualität
  - Dyspnoe
  - 6-min-Gehstrecke

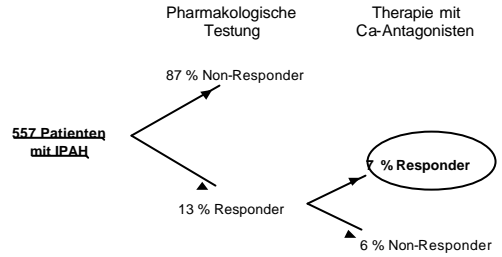


## PAH - Therapieoptionen

BASIS-THERAPIE  
O<sub>2</sub>-Therapie, Antikoagulation, Diuretika

Calcium-Antagonisten	Prostazyklin-Analoga	PDE 5-Hemmer	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
z.B. Nifedipin (Adalat®) Amlodipin (Norvasc®)	Iloprost (Ilomedin®) Ventavis® Beraprost (Dorner®)	Sildenafil (Viagra®) Vardenafil (Levitra®) Tadalafil (Cialis®)	Bosentan (Tracleer®)

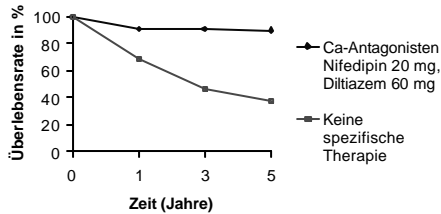
## Ansprechrate auf pharmakologische Testung und Therapie mit Calcium-Antagonisten



Sitbon et al., 2003

## Einfluss von Calcium-Antagonisten auf das Überleben von Patienten mit PAH

64 Patienten mit IPAH, prospektive Studie



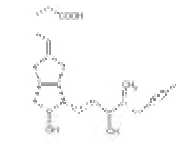
Rich et al., N. Engl. J. Med. 1992; 327: 76-81

## PAH - Therapieoptionen

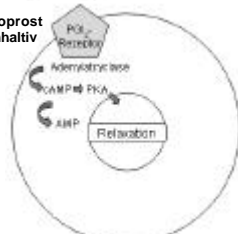
BASIS-THERAPIE  
O<sub>2</sub>-Therapie, Antikoagulation, Diuretika

Calcium-Antagonisten	Prostazyklin-Analoga	PDE 5-Hemmer	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
z.B. Nifedipin (Adalat®) Amlodipin (Norvasc®)	Iloprost (Ilomedin®) Ventavis® Beraprost (Dorner®)	Sildenafil (Viagra®) Vardenafil (Levitra®) Tadalafil (Cialis®)	Bosentan (Tracleer®)

## Iloprost – Struktur und Wirkmechanismus



Iloprost inhalativ



In seltenen schweren Fällen:

**Epoprostenol i.v.**

Beziehbar über Internationale Apotheke  
NW: Tachykardie  
Infektionen

## Iloprost (Ventavis®)

Verabreichung	Inhalativ
Nachteil	kurze HWZ (2-3 min)
Nebenwirkungen	Kieferschmerzen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Flush, Arrhythmien
Dosierung	2,5 – 5 µg / Inhalation 6-9 Inhal. / d
Kosten	60.000 Euro / Pat. / Jahr
Zulassung	1995 USA 2003 EU
Indikation	IPAH, FIPAH, APAH (NYHA III)

## PAH - Therapieoptionen

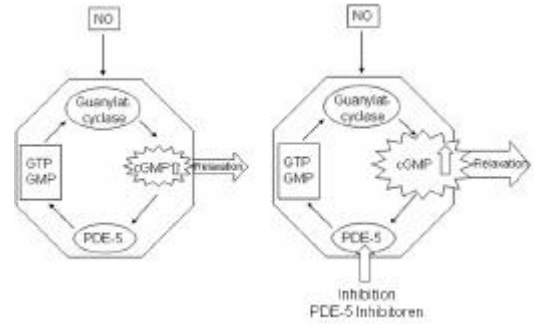
BASIS-THERAPIE  
O<sub>2</sub>-Therapie, Antikoagulation, Diuretika

Calcium-Antagonisten	Prostazyklin-Analoga	PDE 5-Hemmer	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
z.B. Nifedipin (Adalat®) Amlodipin (Norvasc®)	Iloprost (Ilomedin®) Ventavis® Beraprost (Dorner®)	Sildenafil (Viagra®) Vardenafil (Levitra®) Tadalafil (Cialis®)	Bosentan (Tracleer®)



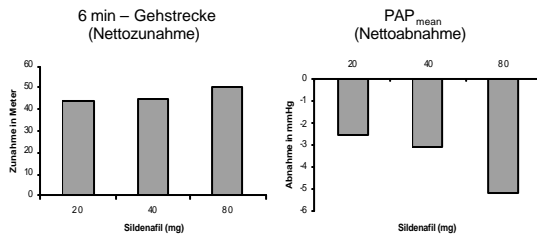
## PDE 5 - Inhibitoren: Wirkmechanismus

Glatte Gefäßmuskulzellen



## Klinische Phase III – Multicenter-Studie:

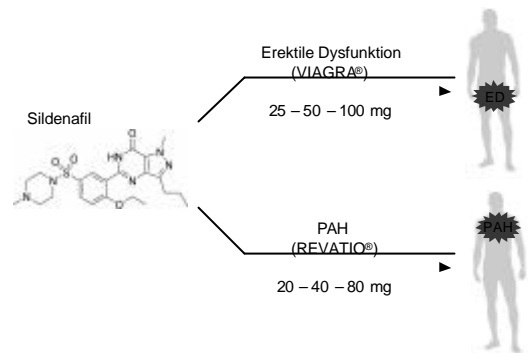
### Sildenafil und PAH



➡ Signifikant weniger Hospitalisierungen in Sildenafil-Gruppe

Ghofrani et al., AHA Scientific Sessions, 2004

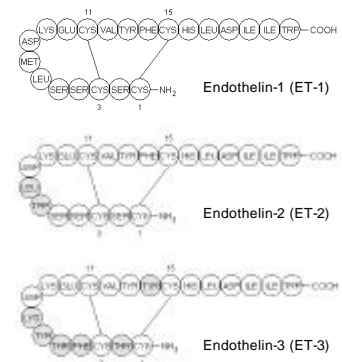
## Indikationen für Sildenafil



## PAH - Therapieoptionen

BASIS-THERAPIE  
O<sub>2</sub>-Therapie, Antikoagulation, Diuretika

Calcium-Antagonisten	Prostazyklin-Analoga	PDE 5-Hemmer	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
z.B. Nifedipin (Adalat®) Amlodipin (Norvasc®)	Iloprost (Ilomedin®) Ventavis® Beraprost (Dorner®)	Sildenafil (Viagra®) Vardenafil (Levitra®) Tadalafil (Cialis®)	Bosentan (Tracleer®)



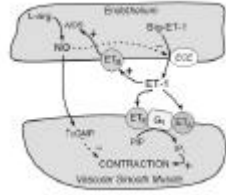
## Wirkungen von Endothelin-1 (ET-1)

### Akut:

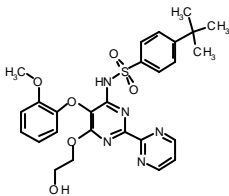
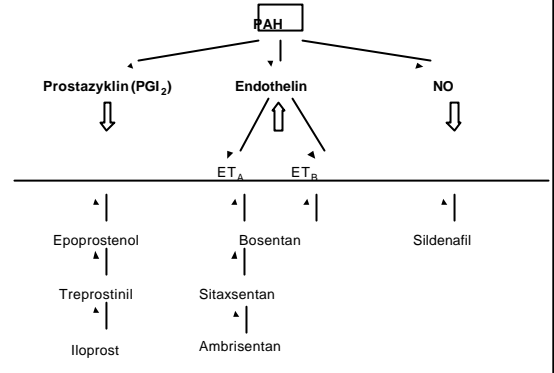
- Vasokonstriktion
- Thrombozytenaggregation
- Erhöhung der vaskulären Permeabilität
- Entzündung
- Volumenretention

### Chronisch:

- Zellproliferation
- Fibrose
- Aktivierung von Mediatoren

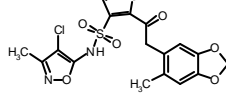


## Therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der PAH



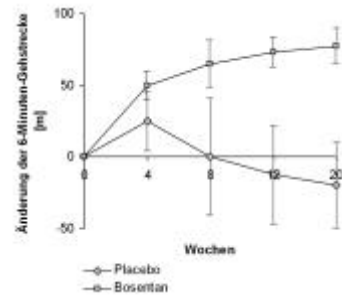
Bosentan

4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-4-yl)]-benzolsulfonamid



Sitaxsentan

N-[4-chloro-3-methyl-oxazol-5-yl]-2-[2-(6-methylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)Acetyl]-thiophen-3-sulfonamid



Modifiziert nach Chanick et al., 2001

## PAH - Therapieoptionen

### BASIS-THERAPIE

O<sub>2</sub>-Therapie, Antikoagulation, Diuretika

**Calcium-Antagonisten**  
z.B.  
Nifedipin (Adalat®)  
Amlodipin (Norvasc®)

**Prostazyklin-Analoga**  
Iloprost (Ilomedin®)  
Ventavis®  
Beraprost (Dorner®)

**PDE 5-Hemmer**  
Sildenafil (Viagra®)  
Vardenafil (Levitra®)  
Tadalafil (Cialis®)

**Endothelin-Rezeptor-Antagonisten**  
Bosentan (Tracleer®)

KOMBINATIONS-THERAPIE

## PAH – Neue Therapieansätze / Aktuelle Studien

### KOMBINATIONS-THERAPIE

- Ratio: Additive Effekte durch Beeinflussung unterschiedlicher Pathomechanismen
- Mehrere kleine Pilotstudien:  
Bosentan + Sildenafil  
Iloprost + Sildenafil  
Bosentan + Iloprost
- Pharmakokinetische Interaktionen ?

