

## Finger- und Zehenulzera bei Systemsklerose

# Endothelin-Rezeptorantagonist beugt neuen Ulzera vor

**FLORENZ – Schmerzhaftes Finger- und Zehenulzera beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten mit Systemsklerose stark. Durch vorbeugende Behandlung mit dem Endothelin-Rezeptorantagonisten Bosentan gelingt es, die Zahl neuer digitaler Ulzerationen erheblich zu reduzieren, hiess es am 1<sup>st</sup> Sclerosis World Congress\*.**



Professor Dr. Marco Matucci-Cerinic

Das Raynaud-Phänomen kommt bei fast allen Patienten mit Systemsklerose (95 %) vor und zieht als Komplikation häufig Ulzera der Finger oder Zehen nach sich.<sup>1</sup> Die sehr schmerzhaften, nur langsam

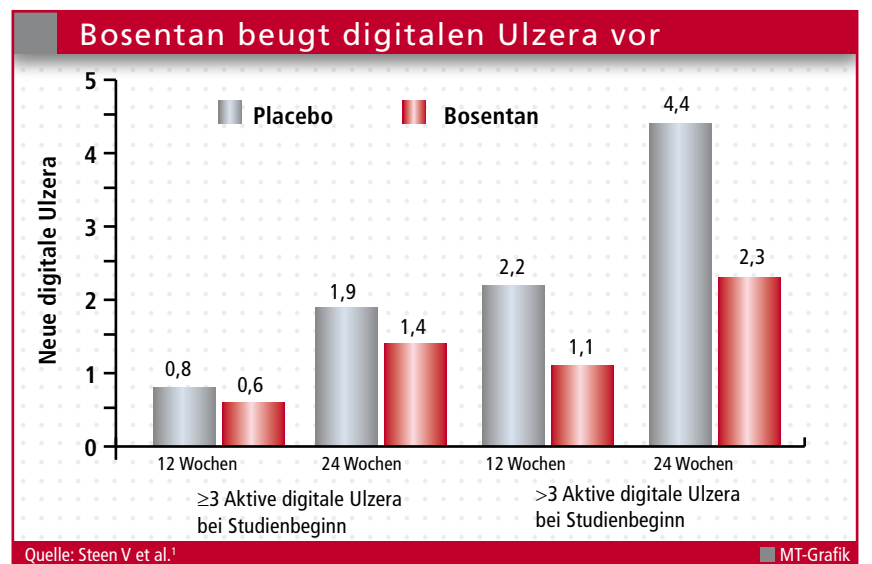
heilenden Ulzera bilden sich in der Regel an den Kuppen, in den digitalen Falten oder auf der Streckseite der Gelenke. Verantwortlich für die Ulzera ist eine progressive Vaskulopathie der Finger- und Zehenarterien, die histologisch grosse Ähnlichkeiten mit den Gefässveränderungen bei pulmonal-arterieller Hypertonie aufweist (fibrotische Intimahyperplasie mit starker Einengung des Arterienlumens).<sup>1</sup> In zwei Dritteln der Fälle bleibt es nicht bei einem einzelnen Ulkus, sondern es bilden sich mit der Zeit weitere Ulzera, berichtete **Professor Dr. Marco Matucci-Cerinic**, Universität Florenz. Bei Infektionen

der Ulzera drohen Osteomyelitis, Gangrän und Amputation.

Neben der energischen Behandlung bei bestehendem aktivem Ulkus gilt es, das Auftreten neuer digitaler Ulzera zu verhindern. Zwei randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien wiesen nach, dass sich der duale Endothelin-Rezeptorantagonist Tracleer® (Bosentan) zur Vorbeugung digitaler Ulzera eignet. Die Ähnlichkeit der Resultate beider Studien ist bemerkenswert: Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Bosentantherapie die Zahl neuer digitaler Ulzera signifikant um 48 % bzw. 30%.<sup>1</sup> Eine Wirkung auf die Abheilung bestehender digitaler Ulzera war nicht feststellbar.<sup>1</sup>

### Präventiver Effekt doppelt nachgewiesen

An der Studie RAPIDS-1\*\* beteiligten sich 122 Patienten mit



Grafik: Bereits nach zwölf Wochen reduzierte Bosentan die Zahl neuer digitaler Ulzera. Der präventive Effekt war bei Patienten mit mehr als drei vorbestehenden aktiven Ulzera besonders stark ausgeprägt.<sup>4</sup>

Systemsklerose (mittlere Krankheitsdauer 9,1 Jahre), von denen 63 % bei Studienbeginn mindestens ein aktives Ulkus aufwiesen.<sup>2</sup> In der Krankengeschichte aller Patienten musste innerhalb des vorangegangenen Jahres ein digitales Ulkus dokumentiert sein.<sup>2</sup> 78 Patienten erhielten Bosentan-tabletten (zuerst während vier Wochen zweimal täglich 62,5 mg, anschliessend während zwölf Wochen als Erhaltungsdosis

zweimal täglich 125 mg), und 43 Patienten erhielten Placebotabletten.<sup>2</sup> Bei den mit Bosentan behandelten Patienten bildeten sich während der 16-wöchigen Studie im Durchschnitt pro Patient 1,4 neue digitale Ulzerationen, 48 % weniger als in der Placebogruppe (durchschnittlich 2,7 pro Patient).<sup>2</sup> Besonders eindrücklich war die Wirksamkeit von Bosentan in der Untergruppe von Patienten mit diffuser Systemsklerose und bestehender aktiver Ulzerationserkrankung (67 % weniger neue Ulzera).<sup>2</sup>

Bestätigt wurde der Präventionserfolg durch die Studie RAPIDS-2\*\*, in der mit Bosentan innerhalb von 24 Wochen 30 % weniger Ulzera auftraten, verglichen mit der Placebogruppe.<sup>1</sup> An dieser Bestätigungsstudie beteiligten sich 188 Patienten (mittlere Krankheitsdauer 8,7 Jahre) mit mindestens einem aktiven digitalen Ulkus.<sup>1</sup> Bei den 95 Patienten, die während 24 Wochen mit Bosentan behandelt wurden, bildeten sich im Durchschnitt 1,9 neue Ulzera und in der Placebogruppe 2,7.<sup>1</sup> Der präventive Effekt, der bereits nach zwölf Wochen ausgeprägt war, erreichte bei Patienten mit mehr als drei vorbestehenden aktiven Ulzera ein besonders eindrückliches Ausmass (siehe Grafik).

\* 1<sup>st</sup> Sclerosis World Congress, Actelion Satellite Symposium  
 \*\* RAPIDS = Randomized Placebo-controlled study on prevention of Ischemic Digital ulcers in Scleroderma  
 \*\*\* NYHA/WHO-Funktionsklasse II: Pulmonale Hypertonie mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität. Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht Dyspnoe, Fatigue, Brustschmerzen oder Präsynkope. Keine Ruhebeschwerden<sup>4</sup>

Referenzen:  
 1 Steen V et al., Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48: iii19-iii24  
 2 Korn JH et al., Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-3993  
 3 Galiè N et al., Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100  
 4 ESC-ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension 2009, www.escardio.org/guidelines

## Pulmonal-arterielle Hypertonie bei Systemsklerose

# Früh die Diagnose stellen und die Therapie beginnen

**FLORENZ – Die pulmonal-arterielle Hypertonie verläuft bei Patienten mit Systemsklerose besonders aggressiv. Früherkennung und Frühbehandlung dieser schwerwiegenden Komplikation sind für den Behandlungserfolg wichtig. Bei inadäquatem klinischem Ansprechen auf eine Monotherapie werden Kombinationstherapien empfohlen.**



Professor Dr. Eric Hachulla

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist bei Patienten mit Systemsklerose eine sehr aggressive, rasch progrediente Komplikation. Unbehandelt beträgt die mediane Überlebensdauer nach der Diagnose lediglich ein Jahr, sagte **Professor Dr. Eric Hachulla**, Hôpital Claude Huriez, Lille, Frankreich. Wenn diese schwerwiegende Komplikation durch regelmässige Screeninguntersuchungen frühzeitig entdeckt wird, kann von der Behandlung wesentlich mehr Nutzen erwartet werden. Mit den derzeit verfügbaren Therapiemöglichkeiten beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate von Systemsklerose-Patienten mit pulmonal-arterieller Hyper-



Professor Dr. Nazzareno Galiè

tonie 70 bis 80 %, wenn sie sich zum Diagnosezeitpunkt in einem Frühstadium befinden und der NYHA-WHO-Funktionsklasse II\*\*\* zugeordnet werden können, so der Referent.

Dass Frühtherapie besonders nützlich ist, zeigte eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, die mit dem Endothelin-Rezeptorantagonisten Tracleer® (Bosentan) bei Patienten durchgeführt wurde, die aufgrund verschiedener Grundkrankheiten eine noch wenig symptomatische pulmonal-arterielle Hypertonie (NYHA-WHO Funktionsklasse II)\*\*\* entwickelt hatten.<sup>3</sup> Nach 6-monatiger Bosentantherapie resul-

tierte im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der PVR (pulmonary vascular resistance) um 22,6%.<sup>3</sup> Der mittlere 6-Minuten-Gehtest konnte im Vergleich zu Placebo um 19,1 m verbessert werden (nichtsignifikant).<sup>3</sup> Die Funktionsklasse änderte sich bei 97 % der mit Bosentan behandelten Patienten nicht oder sie verbesserte sich, berichtete Prof. Hachulla. Zur klinischen Verschlechterung (Übergang zu den Funktionsklassen III oder IV) kam es in der Placebogruppe bei 14 % der Patienten, in der Bosentan-Gruppe dagegen nur in 3 % mit einer relativen Risikoreduktion von 77 %, fügte der Referent hinzu. Sein Fazit: Durch Frühbehandlung mit Bosentan kann die klinische Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie bei Patienten der Funktionsklasse II signifikant verzögert werden.

### Behandlungsziele werden ambitionierter

Wenn Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie klinisch nicht adäquat auf eine Monotherapie ansprechen, können Kombinationstherapien eingesetzt werden, um die komplementären und synergistischen Wirkmechanismen der aktuell zur Verfügung stehenden Medikamente opti-

mal zu nutzen. Eine sequenzielle Kombinationstherapie mit 2 oder 3 Medikamenten wird im evidenzbasierten Behandlungsalgorithmus der *European Society of Cardiology* und der *European Respiratory Society* (ESC-ERS Guidelines 2009)<sup>4</sup> empfohlen, berichtete **Professor Dr. Nazzareno Galiè**, Universitäts-spital Bologna, Italien.

Die Therapieziele wurden ambitionierter: Während früher eine Step-up-Therapie eingesetzt wurde, wenn sich die pulmonal-arterielle Hypertonie verschlimmerte, werden heute Kombinationstherapien bereits dann empfohlen, wenn bei Patienten der Funktionsklassen III und IV keine klinische Besserung erreicht wurde, sagte der Referent. Ziel der Behandlung sei es letztlich, alle Patienten in die Funktionsklassen I und II zu bekommen.

Endothelin-Rezeptorantagonisten können mit Prostanoiden oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren kombiniert werden. Bereits haben etliche klinische Studien den Nutzen von Kombinationstherapien untermauert. Beispielsweise hat sich die Kombination von Bosentan und dem Prostanoid Iloprost als nützlich erwiesen. Eine andere Studie zeigte, dass Bosentan zusammen mit Tadalafil eine wirksame Kombinationstherapie darstellt, so der Referent.

**Kurzfassung Fachinformation Tracleer® (Bosentan):** Indikation: Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Patienten der WHO-Funktionsklasse II-IV. Tracleer ist indiziert zur Reduktion der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose und aktiver digitaler Ulzerationserkrankung. **Dosierung:** Erwachsene: Initialdosis: 62,5 mg zweimal täglich für vier Wochen. Erhaltungsdosis: 125 mg zweimal täglich. Kinder: 10-20 kg: Initialdosis: 31,25 mg einmal täglich für vier Wochen. Erhaltungsdosis: 31,25 mg zweimal täglich. 20-40 kg: Initialdosis: 31,25 mg zweimal täglich für vier Wochen. Erhaltungsdosis: 62,5 mg zweimal täglich. Über 40 kg: Initialdosis: 62,5 mg zweimal täglich für vier Wochen. Erhaltungsdosis: 125 mg zweimal täglich. **Kontraindikation:** Überempfindlichkeit gegenüber Bosentan, Leberfunktionsstörung, Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die keine adäquate Verhütungsmittel benutzen, Cyclosporin A, Glibenclamid, Fluconazol. **Vorsichtsmassnahmen:** Leberfunktionstests vor und monatlich während der Behandlung, Fahrzeug lenken und Maschinen bedienen, Stillzeit. **Häufigste unerwünschte Wirkung in klinischen Studien:** Kopfschmerzen, Flush-Symptomatik, anormale Leberfunktion, Beinödeme und Anämie. **Interaktionen:** Tacrolimus, Simvastatin, Warfarin, Ketokonazol, hormonale Kontrazeptiva; alternative Verhütungsmethode anwenden. **Packungen:** 62,5 mg, 125 mg: 56 Tabletten, kassenzulässig, Verkaufskategorie B. **Vertrieb:** Actelion Pharma Schweiz AG, Stadtturmstrasse 5, CH-5400 Baden. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

### IMPRESSUM

Idee und Konzeption:  
 INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
 Postfach, 4020 Basel  
 Information: Actelion Pharma Schweiz AG  
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke  
 Redaktion: Alfred Lienhard Fritsche, Winfried Powollik  
 Layout: Manuela Schönfeld  
 Produktion: Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages