

Jahrgang 24

ZB MED

Nummer 10/2002

Bosentan (UP. Masche, J.D. Leuppi) 37

Bosentan ist bei pulmonal-arterieller Hypertonie, einer lebensbedrohlichen Krankheit mit limitierten Behandlungsoptionen, wirksam. Das Medikament kann im Gegensatz zu anderen Therapien oral verabreicht werden, hat jedoch beträchtliche Risiken.

Drospirenon (E. Gysling) 39

In Kombination mit Ethinylestradiol ist das neue Gestagen Drospirenon als orales Kontrazeptivum wirksam. Ob es gegenüber anderen Kontrazeptiva bedeutsame Vor- oder Nachteile aufweist, ist noch unklar. Drospirenon wirkt antimineralokortikoid und hat deshalb das Potential, eine Hyperkaliämie zu verursachen.

Synopsis

Bosentan

UP. Masche und J.D. Leuppi

Bosentan (Tracleer[®]) wird zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie empfohlen.

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist durch einen Anstieg des pulmonal-arteriellen Drucks und Gefäßwiderstandes gekennzeichnet. Man unterscheidet eine *primäre* Form, bei der keine sichere Ätiologie bekannt ist, und eine *sekundäre* Form, die eine Folge von Herz- und Lungenkrankheiten, Autoimmunkrankheiten (Sklerodermie u.a.), einer HIV-Infektion oder chemischen Substanzen (z.B. von Appetitzüglern) sein kann. Die pulmonal-arterielle Hypertonie führt zur Rechtsherzinsuffizienz und hat unbehandelt eine schlechte Prognose mit einer Fünfjahresüberlebensrate von knapp 35%.¹

Chemie/Pharmakologie

Bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie findet man eine erhöhte Konzentration des Peptids *Endothelin*, das sehr stark gefäßverengend wirkt. Endothelin existiert in drei Isoformen und wird im Endothel und in anderen Geweben gebildet. Man kennt zwei Endothelin-Rezeptoren, einen Typ A (ET_A) und einen Typ B (ET_B).

Bosentan, ein Benzensulfonamid-Derivat, blockiert beide Endothelinrezeptortypen, wodurch der Gefäßwiderstand im pulmonalen und systemischen Kreislauf gesenkt und das Herzminutenvolumen erhöht wird.²

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Bosentan wird die Plasmaspitzenkonzentration nach 3 bis 5 Stunden erreicht. Die biologische

Verfügbarkeit misst rund 50%. Bosentan wird in der Leber durch die beiden Zytochrom-P450-Isoformen CYP3A4 und CYP2C9 abgebaut und über die Galle ausgeschieden. Bosentan induziert das Zytochrom-P450-System (CYP3A4, CYP2C9 und ev. CYP2C19) und wahrscheinlich damit auch den eigenen Metabolismus (Autoinduktion). Es sind drei Metaboliten identifiziert; der Hauptmetabolit ist pharmakologisch aktiv und trägt geringgradig zur Wirkung bei. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 5 bis 7 Stunden.^{2,3} Diese pharmakokinetischen Daten wurden bei gesunden Freiwilligen erhoben. Bei Personen mit pulmonal-arterieller Hypertonie war die Clearance – vermutlich wegen des reduzierten Herzminutenvolumens – um über die Hälfte vermindert; andere kinetische Parameter wurden noch nicht bestimmt.⁴

Klinische Studien

Bosentan ist in klinischen Studien bei mehreren Indikationen geprüft worden, so auch bei Herzinsuffizienz. Zur Anwendung bei *pulmonal-arterieller Hypertonie* sind zwei placebokontrollierte Doppelblindstudien veröffentlicht worden. Die Mehrheit der Teilnehmenden wies eine primäre pulmonal-arterielle Hypertonie auf; die anderen litten an einer sekundären, durch Sklerodermie oder Lupus erythematosus verursachten Form. Beide Studien befassten sich mit einer Population im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (analog der NYHA-Klasse III oder IV). Als primärer Endpunkt war die Veränderung der Gehdistanz definiert, die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegt werden konnte – ein Standardtest, um die körperliche Belastbarkeit («exercise capacity») zu messen.

In der ersten Untersuchung erhielten 21 Personen Bosentan und 11 Personen Placebo. Die Bosentan-Dosis betrug während der ersten vier Wochen 2mal 62,5 mg/Tag und wurde dann für acht Wochen auf 2mal 125 mg/Tag verdoppelt. Unter Bosentan verlängerte sich die Sechsminuten-Gehdistanz von 360 auf 430 m, während sie unter Placebo von 355 auf 349 m abnahm. Auch das Herzminutenvolumen sowie die Druck- und Widerstandsverhältnisse im kleinen Kreislauf verbesserten sich mit Bosentan signifikant.⁵