

[Dieses Dokument ist ausschließlich
medizinischem Fachpersonal vorbehalten.]

MEDahead

abstract

at a glance

angiologie

Gefäßkomplikationen der systemischen Sklerose: Neuigkeiten vom EULAR 2015

Kollagenakkumulation und Beeinträchtigung der Gefäßfunktion charakterisieren die systemische Sklerose (SSc). Die Prognose der betroffenen Patienten wird vom Ausmaß der viszeralen Komplikationen bestimmt. Eine führende Todesursache der SSc stellt die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) dar, die auf pathophysiologischer Ebene durch Vasokonstriktion, Fibrose, Hypertrophie und Inflammation der Lungengefäße gekennzeichnet ist. Dabei kommt dem von Endothelzellen sezernierten Peptidhormon Endothelin-1 (ET-1) eine zentrale Rolle zu. (1)

Die dualen Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERAs) Bosentan (Tracleer®) und Macitentan (Opsumit®) sowie der selektive ERA Ambrisentan bedingen eine Hemmung von ET-1 und entfalten daher Wirksamkeit bei PAH. Der Indikationsbereich des neuartigen ERA Macitentan erstreckt sich auf die Langzeitbehandlung erwachsener PAH-Patienten in der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II bis III. (2) Der Wirkstoff weist eine gute Gewebedurchdringung auf und ist in der Lage, langanhaltend an Rezeptoren zu binden. In der multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten und ereignisgesteuerten Phase-III-Langzeitstudie SERAPHIN bewirkte Macitentan eine signifikante Reduktion des zusammengesetzten Morbiditäts- und Mortalitätsendpunktes um 45% gegenüber Placebo ($p < 0,0001$). (3) Der Behandlungseffekt war in allen Subgruppen nachweisbar, trat frühzeitig zu Tage und erwies sich als langanhaltend.

Bosentan kommt bei PAH-Patienten in der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III zwecks Verbesserung der körperlichen Leistungs-

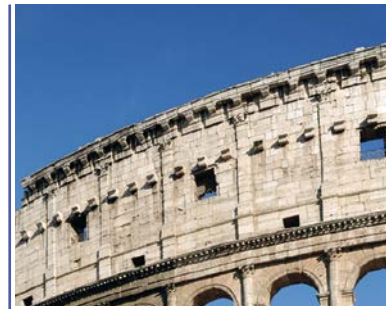


FOTO:UA

fähigkeit und der Symptomatik zum Einsatz. (4) Ein weiterer Anwendungsbereich besteht bei Erwachsenen mit SSc und digitalen Ulzerationen (DUs), da die Entstehung neuer DUs durch die Therapie reduziert werden kann.

Informationen zum Management von DUs bei SSc liefert das internationale DUO-Register. Aktuelle Daten aus dem Register wurden am 16. EULAR-Jahreskongress im Juni 2015 in Rom präsentiert. Eine andere Arbeit belegt den Nutzen des DETECT-PAH-Risikokalkulators* im Hinblick auf die Identifikation der unsymptomatischen PAH bei SSc. Der Kalkulator war im Rahmen der DETECT-Studie entwickelt worden. (5)

* <http://detect-pah.com>

ABSTRACT I

DUO-Register: klinische Charakteristika im Zusammenhang mit DU-assoziiierter Gangrän

Allanore Y et al., Ann Rheum Dis 2015; 74(Suppl2):818

Hintergrund:

Das Raynaud-Syndrom ist eine fast universelle Manifestation der SSc und führt jährlich bei ca. 30% der SSc-Patienten zur Entstehung digitaler Ulzera. Substanzielle Morbidität kann die Folge sein, aber auch Komplikationen einschließlich Gangrän. Die Studie untersuchte die Charakteristika von SSc-Patienten mit DUs und mit vergangener und/oder aktueller Gangrän sowie die Inzidenz neuer gangränöser Veränderungen bei diesen Patienten.

Methode:

Das DUO-Register ist ein prospektives, multizentrisches, europäisches Observationsregister für SSc-Patienten mit DUs unabhängig von der Art der angewendeten Therapie. In die Datenbank finden demografische Daten, SSc-Dauer, SSc-Subgruppe, Befall innerer Organe, Autoantikörper, frühere und gegenwärtige Interventionen sowie DU-assoziierte Komplikationen Eingang. Die vorliegende Analyse verglich Patienten mit Gangrän zum Einschlusszeitpunkt (aktuelle Gangrän) oder in der Vergangenheit (vergangene Gangrän) mit jenen, die nie eine Gangrän entwickelt hatten (keine vergangene und/oder aktuelle Gangrän).

Ergebnisse:

Zwischen April 2008 und Juni 2014 gingen insgesamt 4.534 Patienten in das Register ein. In dieser Kohorte wiesen 243 (5%) zum Einschlusszeitpunkt eine Gangrän auf, 808 (18%) fielen in die Kategorie der aktuellen/vergangenen Gangrän, und 3.417 (75%) hatten noch nie eine Gangrän entwickelt. Hinsichtlich der Dauer des Raynaud-Syndroms und der SSc-Dauer bestanden keine Unterschiede zwischen

den Gruppen. Die drei Kollektive differierten weiters nicht hinsichtlich der kutanen Subgruppen, des Autoantikörperprofils, der Rauchgewohnheiten und in Bezug auf schweren Organbefall. Verglichen mit Patienten ohne vergangene/aktuelle Gangrän wies ein höherer Anteil der Patienten mit aktueller Gangrän zumindest ein DU auf (95% vs. 57%), was auch auf die kritische digitale Ischämie zutraf (78% vs. 14%). Die **Tabelle** illustriert weiters die massive Belastung durch Gangrän anhand der Daten zu Hospitalisierung, internistischen und chirurgischen Interventionen und Abhängigkeit der Patienten von der Hilfe anderer aufgrund von DUs der Finger oder dadurch bedingter Symptome. 286 der 3.611 Patienten, die mindestens eine Kontrollvisite erhielten, entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Gangrän. Diese präliminäre Analyse zeigt, dass eine vorangegangene Gangrän ein neuerliches Ereignis begünstigt. 53% der Patienten mit inzidenter Gangrän hatten bereits vor Studieneinschluss eine Gangrän entwickelt, dies traf jedoch nur auf 15% der Patienten ohne neue gangränöse Episode zu.

Fazit:

Das DUO-Register, eine Post-Marketing-Beobachtungsstudie, umfasst die bisher größte Kohorte an Patienten mit SSc und DUs. In diesem Kollektiv präsentiert sich die Gangrän als durchaus häufige Komplikation; sie zeigt keine Assoziation mit einer gut abgrenzbaren Subgruppe, bringt aber eine massive Belastung mit sich und macht häufig Spitalsbehandlungen notwendig. Weitere Analysen, welche Risikofaktoren für das wiederholte Auftreten gangränöser Episoden identifizieren, befinden sich derzeit im Laufen.

Tab.: Hospitalisierung, internistische und chirurgische Interventionen, Hilfsbedürftigkeit

% (95% CI)	Aktuelle Gangrän (n=243)	Vergangene Gangrän (n=808)	Keine vergangene und/oder aktuelle Gangrän (n=3.417)
Hospitalisierung aufgrund von DUs	59,7 (53,1–66,1)	70,5 (67,1–73,7)	32,7 (31,2–34,4)
Chirurgische Amputation	19,3 (14,0–25,5)	34,1 (30,6–37,8)	2,4 (1,91–3,06)
Verwendung von Prostanoiden i.v.	74,0 (67,6–79,7)	74,0 (70,7–77,1)	52,0 (50,4–53,8)
Anteil der Patienten, die aufgrund der DUs von der Hilfe anderer abhängig waren	64,1 (56,7–71,1)	60,4 (55,9–64,8)	44,5 (42,5–46,6)

ABSTRACT II

DETECT: Risikokalkulator für die Identifikation von Patienten mit Borderline- und belastungsinduzierter PH

Volkov A et al., Ann Rheum Dis 2015; 74(Suppl2):589

Hintergrund:

Der Frühdiagnose einer SSc-assoziierten PAH kommt aufgrund der verheerenden Natur der Grunderkrankung höchste Bedeutung zu. Man geht davon aus, dass grenzwertige pulmonale Hypertonie (Borderline-PH) sowie belastungsinduzierte PH einer pulmonal-arteriellen Vaskulopathie im Frühstadium entsprechen.

Methode:

21 SSc-Patientinnen (Alter 52+10 Jahre) mit normalem mittlerem pulmonal-arteriellem Druck (mPAP) in Ruhe (17mmHg [14–21]), die eine graduierte Rechtsherzkatheter-Untersuchung (RHK) im Rahmen einer Ergometrie im Liegen erhalten hatten, nahmen teil. Der Einschluss erfolgte unter den folgenden Bedingungen:

- 1) pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg laut RHK;
 - 2) keine signifikante interstitielle Lungenerkrankung;
 - 3) keine Linksherzerkrankungen wie systemische Hypertonie oder KHK.
- mPAP, kardiale Auswurfleistung und andere Parameter wurden invasiv erfasst. mPAP-Grenzwerte ≥ 30 mmHg bei maximaler Anstrengung wurden als belastungsinduzierte Hypertonie (EI-PH) klassifiziert, mPAP-Werte von 21 bis 24mmHg als Borderline-PH (Bo-PH). Das Risiko für die Entwicklung einer PAH wurde mittels DETECT-PAH-Risikokalkulator errechnet.

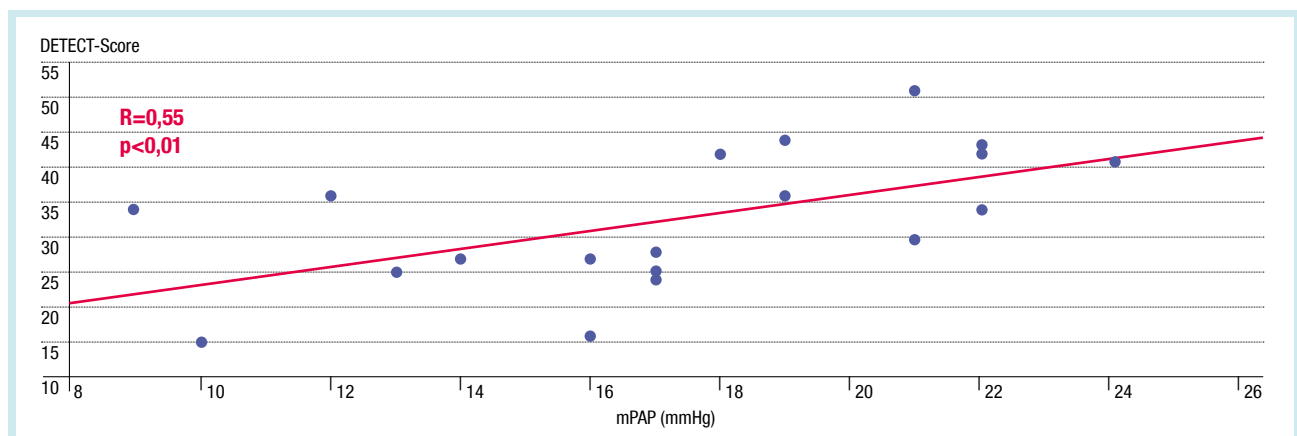
Ergebnisse:

11 von 21 Patientinnen wiesen laut DETECT-Kalkulator Risikofaktoren auf. Bei keiner der 21 Frauen fand sich laut RHK eine PH in Ruhe. Sechs Patientinnen zeigten mPAP-Werte zwischen 21 und 24mmHg. In zehn Fällen (48%) lag eine EI-PH vor (mediane mPAP-Werte 36mmHg [32–42]), in sieben fanden sich keine Druckunterschiede nach Belastung. Vier Patientinnen wurden aufgrund von niedriger Belastbarkeit ausgeschlossen. Laut Analyse bestand eine signifikante Korrelation zwischen den mPAP-Werten und dem DETECT-Gesamtscore ($r=0,55$; $p<0,01$; **Abb.**). Wie sich zeigte, wiesen Patienten mit EI-PH signifikant höhere DETECT-PAH-Risikoscores auf als jene ohne EI-PH (38 [27–42] vs. 25 [16–35]; $p<0,05$). Das errechnete PAH-Risiko in beiden Schritten der DETECT-Kalkulation unterschied sich ebenfalls in Abhängigkeit davon, ob eine Bo-PH vorlag (41 [34–43] vs. 28 [25–36]; $p<0,02$).

Fazit:

Diese kleine Analyse zeigt, dass der DETECT-PAH-Risikokalkulator zur Identifikation von SSc-Patienten im präklinischen Stadium einer PAH beitragen kann.

Abb.: Assoziation zwischen DETECT-Score und mPAP



DETECT

DETECTION of PAH in SSc

Was ist DETECT?

Die DETECT-Studie war eine internationale, multizentrische, prospektive Querschnittsstudie mit über **400 Patienten** in mehr als **60 Zentren** in **18 Ländern**. Ziel war die prospektive Entwicklung eines evidenzbasierten Algorithmus für das PAH-Screening bei Patienten mit Systemischer Sklerose (SSc).¹

Der DETECT-PAH-Risikokalkulator

Der Kalkulator wurde aus der DETECT-Studie heraus entwickelt. Er soll in der klinischen Praxis helfen, diejenigen SSc-Patienten zu identifizieren, die entweder mittels Echokardiografie untersucht oder zu einer Rechtsherz-Katheter-Untersuchung überwiesen werden sollten.

Für weitere Details und dem Online-PAH-Risikokalkulator gehen Sie auf:

<http://detect-pah.com>

¹ Coghlan JG et al., Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis 2013; Epub ahead of print.

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Opsumit® 10mg Filmtabletten. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der veröffentlichten Fachinformation. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 10mg Macitentan; ungefähr 37mg Lactose (als Monohydrat) und ungefähr 0,06 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E322). Sonstige Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Zellulose (E460i), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Magnesiumstearat (E572), Polysorbit 80 (E433). **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E533b), entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Xanthangummi (E415). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antihypertonika. **ATC-Code:** C02KX04. **Anwendungsgebiet:** Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei Patienten mit PAH einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebskrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, Stillzeit, Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (mit oder ohne Zirrhose), vor Behandlungsbeginn bestehende Erhöhung der Leberaminotransferasewerte >3 x ONW. **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Leonard-Bernstein-Strasse 10, 1220 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. *Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:* Jänner 2015.

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Tracleer® 62,5 mg/125 mg Filmtabletten, Tracleer® 32 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Filmtablette enthält 62,5 mg bzw. 125 mg Bosentan (als Monohydrat), 1 Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 32 mg Bosentan (als Monohydrat). Sonstige Bestandteile: **Filmtablette:** Tablettenkern: Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Glyceroldibehanat, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Triacetin, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Ethylzellulose. **Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:** Mikrokristalline Zellulose, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliziumdioxid, Weinsäure, Tutti Frutti Aroma, Aspartam (E 951), Acesulfam-K, Magnesiumstearat. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antihypertonika. **ATC-Code:** C02KX01. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei primärer (idiopathischer und erblicher) PAH, sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung und PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmangel-Physiologie. Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO-/NYHA-Klasse II gezeigt. Tracleer ist außerdem indiziert zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose, die an digitalen Ulzerationen leiden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Mittlere bis schwere Leberfunktionsstörungen, d.h. Child-Pugh-Klasse B oder C. Vor Behandlungsbeginn Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte, d. h. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes. Gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin A. Schwangerschaft. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden. **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd., Chiswick Tower, 13th Floor, 389 Chiswick High Rd., London W4 4AL, United Kingdom. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. *Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:* Jänner 2015

IMPRESSUM: abstract at a glance ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Chefredaktion: Dr. Judith Moser. Hinweis: Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH ermöglicht.