Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet

1051 Budapest,
Arany János utca 6-8.
Tel.: 354-5326
354-5327
Fax: 354-5337
Honlap: www.eski.hu

Árva gyógyszerek a pulmonális artériás hipertónia (PAH) kezelésében

Dr. Bánházi Judit, Vinczíczki Áron, Dr. Vittay Pál
ESKI Technológiai-értékelő Iroda

Bevezetés

A pulmonális artériás hipertónia (PAH) a tüdő érrendszerének kis artériáit érintő megbetegedés, melyben a pulmonális artériás nyomás rendellenesen magas, azaz a pulmonális átlagnyomás nyugalomban 25 Hgmm-nél vagy terhelés esetén 30 Hgmm-nél, valamint a pulmonális érellenállás 3 Wood egységnél magasabbra emelkedik, miközben a pulmonális kapilláris éknyomás 15 Hgmm alatt marad. Ezek a változások a jobb kamrai nyomás tartós emelkedését okozzák, amely jobb kamra hipertrófiához, jobb szívfél-elégtelenséghez, majd korai halálhoz vezet.

A pulmonális artériás hipertónia ritka betegség, incidenciaként a vonatkozó irodalom általában az 1-2 beteg/millió főt adja meg.

Jellemzők

A pulmonális artériás hipertónia betegség a fizikai terhelhetőség fokozatos beszűkülésével jár, a diagnózis utáni várható élettartam természetes lefolyás esetén, kezeletlen állapotban 2,8 év. A betegség főleg a fiatalabb korosztályt érinti, a nők-férfiak aránya 2:1-hez.

A pulmonális hipertónia klinikai osztályozása – Velence 2003

1. Pulmonális artériás hipertónia
   1. Idiopátiás (IPAH)
   2. Familiális (FPAH)
   3. Társult (APAH)
      1. Kötőszöveti betegség
      2. Veleszületett jobb-bal shunt
      3. Portális hipertenzió
      4. HIV fertőzés
      5. Drogok és toxinok
      6. Egyéb (pajzsmirigy rendellenesség, glikogén tárolási betegségek, Gaucher-kór, herediter hemorrhagiás teleangiectasia, haemoglobinopátiák, myeloproliferatív betegségek, splenectomia)
   1. Jelentős vénás és kapilláris érintettséggel társult
      1. Pulmonális veno-okkluzív betegség
      2. Pulmonális kapilláris haemangiomatosis
   2. Újszülöttek persistens pulmonális hipertóniája
2. Bal szívfél betegséghez társult pulmonális hipertónia
   1. Bal oldali pitvari vagy kamrai eredetű szívbetegség
   2. Bal oldali szívbillentyű betegség
3. Tüdőbetegséghez és/vagy hipoxiához társult pulmonális hipertónia
   1. Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)
   2. Interstitialis tüdőbetegség
   3. Alvással összefüggő légzészavar
   4. Alveoláris hipoventillációs zavar
   5. Krónikus magaslati tartózkodás
   6. Fejlődési rendellenességek
4. Krónikus thrombotikus és/vagy emboliás betegség miatt kialakult pulmonális hipertónia
   1. A proximális pulmonális artériák thromboemboliás obstrukciója
   2. A disztális pulmonális artériák thromboemboliás obstrukciója
   3. Nem thrombotikus pulmonális embolizáció (tumor, parazita, idegentest)
5. Vegyes

   Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, pulmonális erek kompressziója (adenopátia, tumor, fibrotizáló mediastinitis)

NYHA vagy WHO stádiumok

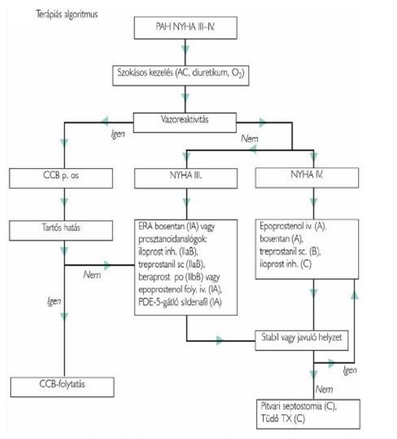
A pulmonális artériás hypertoniában szenvedő betegeket a WHO szerint meghatározott 4 funkcionális osztályba (stádiumba) sorolják (NYHA vagy WHO I-IV). A diagnózis felállításához elengedhetetlen a jobb szívfél katéterezés, mely során pontosan mérhető a pulmonális artériás nyomás és a pulmonális kapilláris éknyomás és meghatározható a pulmonális érellenállás. Speciális vizsgálatnak tekinthető a 6 perces járás-terheléses vizsgálat (6MWT). Ez a teszt a PAH terápiás vizsgálatokban validált végpontnak számít.

Nem specifikus gyógyszeres kezelés

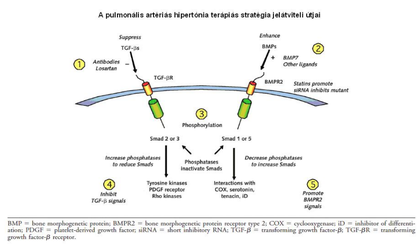
A diagnózis felállításakor végzendő jobb szívfél katéterezés során az akut vazodilatációs teszt elvégzése. A teszt pozitivitása esetén (a betegek <10%-ában) elsődleges terápiaként kalcium-csatorna blokkoló (nifedipin, diltiazem) adandó. További nem specifikus terápiaként oxigén, diuretikumok, antikoagulánsok és inotrop szerek (digoxin) adhatók. Azoknál a betegeknél, akiknél a teszt negatív lett, vagy a kezelés elégtelenné válik specifikus terápia jön szóba.

Specifikus gyógyszeres kezelés

Három különböző hatástani csoportba tartozó gyógyszer közül választhatunk, ezek az endothelin receptor antagonisták (ERA), a foszfodiészteráz-5 (PDE-5) gátlók és a prosztanoid analógok. Endothelin receptor antagonista a bosentan, sitaxsentan, és az ambrisentan, foszfodiészteráz-gátló a sildenafil, prosztanoid analóg az epoprostenol, treprostinil, beraprost és ilopost. NYHA III stádiumú betegeknél a nemzetközi ajánlások alapján specifikus terápiaként választható az orális bosentan vagy a sildenafil, az intravénás epoprostenol és az inhalációs iloprost, esetleg szubkután vagy intravénás treprostinil. NYHA IV-es betegeknél elsősorban az epoprostenol javasolt, másodsorban bosentan, iloprost vagy szubkután treprostinil, harmadsorban sildenafil vagy intravénás treprostinil. A magyar szakmai protokoll is hasonló javaslatot fogalmaz meg (lsd. terápiás algoritmus ábra).



A kardiológiai Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A pulmonális hipertónia diagnózisa és kezelése.



BMP = bone morphogenetic protein; BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor type 2; COX = cyclooxygenase; ID = inhibitor of differentiation; PDGF = platelet-derived growth factor; siRNA = short inhibitory RNA; TGF-β = transforming growth factor-β; TGF-βR = transforming growth factor-β receptor.

Prosztanoidok

A prosztaciklin az érfal endothelium sejtjeiben, arachidonsavból képződő természetes prosztanoid, mely vazodilatátor és thrombocyta aggregációt gátló hatással rendelkezik. Valószínűleg a PAH patogenezisében a relatív prosztaciklin hiány is szerepet játszik.

Magyarországon a treprostinilt és az iloprostot törzskönyvezték.

A treprostinil jelentős vazodilatátor és thrombocyta aggregációt gátló hatású prosztaciklin analóg. Mind intravénásan, mind szubkután alkalmazható.

Az inhalációs iloprost kémiailag stabil prosztaciklin analóg, melynek előnye szelektív hatása a tüdőerekre.

További prostaciklin analóg a beraprost.

Endothelin receptor antagonisták

Az endothelin-1 erős vazokonstrikció hatású és a simaizom sejtosztódását serkentő endogén peptid, koncentrációja PAH betegek plazmájában és tüdőszövetében emelkedett, az emelkedés mértéke összefüggést mutat a betegség súlyosságával. Hatását a ETA és ETB receptor közvetíti. A tüdőerek simaizom sejtjein található két receptor izoformához, az endothelin A és B receptorokhoz kötődve vazokonstriktor és sejtproliferációt serkentő hatást fejt ki. Az érfal endothelium sejtjein az endothelin B receptorok találhatók meg, melyek aktivációja vazodilatátorok, és antiproliferatív anyagok felszabadulását eredményezi.

Magyarországon érvényes forgalomba hozatali engedéllyel három orálisan alkalmazható szer, a bosentan, az ambrisentan és a sitaxentan rendelkezik.

A bosentan nem szelektív kettős (ETA és ETB) receptor antagonista, míg az ambrisentan és a sitaxentan az ETA receptorra szelektív.

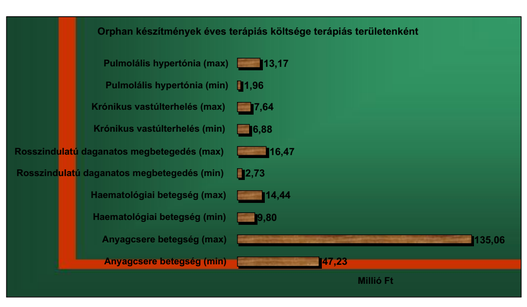
Foszfodiészteráz gátlók

A foszfodiészteráz enzimcsalád a ciklikus nukleotidok hidrolizálását végzi. Az érfal simaizomsejtjeiben található ciklikus nukleotidok az értónus, növekedés és szerkezet kialakításának fő szabályozói.

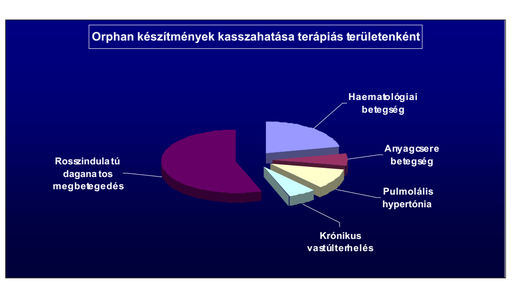
Ebben a gyógyszercsoportban a sildenafil az egyetlen engedélyezett hatóanyag. Orálisan adható, hatását a cGMP-foszfodiészteráz-5 szelektív gátlásán keresztül fejti ki. Hatására az intracelluláris cGMP koncentráció nő, ami az ér simaizom elernyedését és a proliferáció gátlását okozza.

Irodánk 4 különböző hatóanyagot tartalmazó készítmény technológiai-értékelését végezte el: az iloprost (Ventavis®), a sildenafil (Revatio®), a bosentan (Tracleer®) és az ambrisentan (Volibris®).

Jelenleg az Országos Egészség Pénztár 3 készítményt támogat EÜ 100% finanszírozási kategóriában. 2008-ban a Revatio®-t és a Tracleer®-t szedő betegek száma körülbelül 90 fő volt, az ehhez kapcsolódó támogatás kiáramlás meghaladta a 120 millió forintot, Volibris®-t ekkor még nem kaptak a betegek ebben a támogatási kategóriában.



Hazánkban először a sildenafil (Revatio®) lett támogatva, amely után a benyújtott kérelmekben több esetben is korábbi kezelési lépcsők hatástalanságára építettek a Kérelmezők egészség-gazdaságtani elemzéseikben. A modellekben legtöbbször klinikai végpontokat számszerűsítettek (NYHA stádium változást, 6 perces járástesztet). A PAH esetében is felmerül a legfőbb kérdés, amely számos értékelés egyik kulcspontja: a kezelésbe bevonható betegszám. Az első vonalbeli terápiánál közel 300 fővel, második vonalbeli terápiánál közel 100-200 fővel számolhatunk az epidemiológiai adatok alapján, amely eddig a



betegforgalomban nem jelentkezett. Ennek oka további kutatómunkát igényel, de valószínűleg az aluldiagnosztizáltság áll a háttérben, illetve hogy a PAH indikációban használatos orphan drugok közül 2 darab is csak 2008-ban nyert támogatást.

A PAH kezelésére alkalmazott készítmények orphan státuszuk mellett egy másik kritikus kérdéskör, a gyógyszer-eszköz kombinációk (DDC) kérdéskörét is érintik. Ennek kapcsán a biztonságosság és a technológiai-értékelés problémája fokozott figyelmet igényel. A hatásosság és a biztonságosság vizsgálata után a technológia-értékelésnek is ki kell terjednie az eszköz komponens vizsgálatára. Ez a költségeken, az életminőség alakulásán, vagy a számított hasznossági értékeken keresztül jelentősen módosíthatja a specifikus terápiák egymáshoz viszonyított költséghatékonyságát.

Kitekintés

Valószínűnek tűnik, hogy a jövőben a kórkép kezelése magában foglalja majd a több PAH-ra specifikus szerből álló kombinációs terápiákat is. Számos folyamatot írtak le, amelyek szerepet játszhatnak a PAH patomechanizmusában és új szerek terápiás célpontjaiként kerülhetnek előtérbe. Ilyen lehet pl. egyebek között a vazoaktív intestinális peptid (VIP) modulálása, a serotoninerg szerek, ñ-kináz, a tirozin-kináz receptorra ható szerek, a retinoesav, az adrenomodulin és az angiopoetin, illetve azok derivátumai. Mindezek alapján a terület további hasonló ütemű fejlődése várható, mint amit az utóbbi évtizedben lehetett tapasztalni.

Források

Rubin LJ, Hopkins W. Overview of pulmonary hypertension. UpToDate® Topic last updated: September 10, 2008
Rubin LJ, Hopkins W. Pathogenesis of pulmonary hypertension. UpToDate® Topic last updated: October 15, 2008
Newman Review: The Enigma of Pulmonary Arterial Hypertension: New Insights from Genetic Studies. Ann Intern Med. 2008;148:278-83
A Kardiológiai Szakmai Kollágium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A pulmonális hipertónia diagnózisa és kezelése.
Benedict N et al. Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Clin Thera. 2007;29:2134-53
Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. Thorax 2008;63(Suppl II):ii1-ii41
The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004;25:2243-78
Badesch et al. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007;131:1917-28