

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van 12 december 2007	Uw kenmerk GMT/VDG 2818379	Datum 5 juni 2008
Ons kenmerk PAK/28028977	Behandeld door mw. M.R. Kuijpers, apotheker/ H.J. Gerritsen, apotheker, MPH	Doorkiesnummer (020) 797 86 34/ (020) 797 85 69
Onderwerp Nadere voorwaarden geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie		

Geachte heer Klink,

In een brief van 12 december 2007 heeft uw ministerie het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een beoordeling uit te voeren van de doelmatigheid van de toepassing van geneesmiddelen bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Onderdeel van dit verzoek was de vraag of de huidige nadere voorwaarden voor deze geneesmiddelen nog voldoen en te adviseren over een eventuele wijziging of uitbreiding ervan.

Op grond van deze adviesaanvraag heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) een beoordeling uitgevoerd van de farmacotherapie bij pulmonale arteriële hypertensie. De overwegingen treft u aan in het bijgevoegde beoordelingsrapport 'Farmacotherapie van pulmonale arteriële hypertensie'.

Het CVZ heeft u op 3 maart 2008 een beoordeling toegestuurd van iloprost voor inhalatie (Ventavis®). Dit geneesmiddel wordt ook toegepast bij pulmonale arteriële hypertensie. Wij hebben in die brief aangekondigd de advisering over eventuele nadere voorwaarden voor iloprost voor inhalatie te zullen betrekken bij de hierboven genoemde beoordeling van de toepassing van geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie. Ons advies hierover treft u derhalve ook in deze brief aan. Het CFH-rapport 08/08 over iloprost voor inhalatie (Ventavis®) heeft het CVZ u reeds op 3 maart 2008 toegestuurd, maar is volledigheidshalve nogmaals als bijlage toegevoegd.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om in aanvulling op de bestaande nadere voorwaarden voor geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie, ook nadere voorwaarden te stellen aan de toepassing van combinaties van deze geneesmiddelen. Daarnaast adviseert het CVZ u om iloprost voor inhalatie te plaatsen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en door middel van nadere voorwaarden de vergoeding te beperken.

Achtergrond

In november 2007 heeft uw ministerie een brief van Zorgverzekeraars Nederland ontvangen waarin zij aangeven te constateren dat in toenemende mate duo- en tripel-farmacotherapie plaatsvindt bij pulmonale arteriële hypertensie. Zij vragen zich af in hoeverre dit altijd rationeel is.

Longartsen gaan bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie over tot toevoeging van een tweede of zelfs derde geneesmiddel, indien zij met één of twee van de genoemde geneesmiddelen niet uitkomen. De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose heeft echter (nog) geen richtlijnen opgesteld die aangeven welke combinaties aangewezen zijn.

Naar aanleiding van de brief van Zorgverzekeraars Nederland heeft uw ministerie het CVZ gevraagd om een beoordeling uit te voeren van de doelmatigheid van verschillende combinaties van twee en drie geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie, en u hierover te adviseren.

Vijf geneesmiddelen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie zijn op dit moment opgenomen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Het gaat om de geneesmiddelen bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol en treprostinil subcutaan.

De huidige nadere voorwaarden voor deze geneesmiddelen luiden als volgt:

28. Epoprostenol en treprostinil

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association Klasse III of IV.

29. Bosentan

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan:

1. pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association Klasse III, of
2. systemische sclerose en die
 - a. het geneesmiddel krijgt voorgeschreven ter voorkoming van nieuwe digitale ulcera,
 - b. onvoldoende reageert op de behandeling met dihydropyridine calciumantagonisten en iloprost, dan wel deze geneesmiddelen niet kan gebruiken en
 - c. 18 jaar of ouder is.

41. Sitaxentan en sildenafil

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association Klasse III.

Uitkomsten CFH beoordeling

De CFH heeft bij haar beoordeling de geneesmiddelen betrokken die in Nederland zijn geregistreerd voor de indicatie pulmonale arteriële hypertensie. Het betreft geneesmiddelen uit drie verschillende farmacologische groepen, te weten de endothelinereceptor-antagonisten (bosentan en sitaxentan), de fosfodiësterase-5 remmer (sildenafil) en de prostacyclines (epoprostenol, treprostinil subcutaan en iloprost voor inhalatie). Uit de beoordeling van de CFH over de werkzaamheid van combinaties van geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie blijkt dat bij verergering van de aandoening ondanks optimale behandeling met één geneesmiddel een combinatiebehandeling van twee geneesmiddelen uit twee verschillende farmacologische groepen overwogen kan worden. De CFH stelt met betrekking tot combinaties van geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie vast dat alleen van de combinaties van bosentan met iloprost voor inhalatie, bosentan met epoprostenol en sildenafil met epoprostenol de waarde is aangetoond op grond van gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken.

Er zijn nog onvoldoende gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd om de waarde van alle verschillende *combinaties* van middelen die zijn geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie vast te stellen. Er zijn wel aanwijzingen dat bij patiënten die met toepassing van monotherapie onvoldoende verbetering tonen, een verdere verbetering kan worden bereikt door toepassing van diverse andere combinaties.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde van iloprost voor inhalatie bij primaire pulmonale arteriële hypertensie is het geneesmiddel vergeleken met de andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij deze vorm van pulmonale arteriële hypertensie. De CFH concludeert dat er op basis van indirecte vergelijking sprake is van een therapeutische meerwaarde van de behandeling met iloprost voor inhalatie bij patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III die niet uitkomen met orale therapie van bosentan, sitaxentan of sildenafil en bij wie parenterale toediening van epoprostenol of treprostinil subcutaan als niet noodzakelijk wordt beschouwd of niet mogelijk is vanwege bijwerkingen. Een direct vergelijkend onderzoek is echter niet beschikbaar.

Reacties belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikanten van de betreffende geneesmiddelen voor behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Het CVZ heeft van alle genoemde partijen commentaren op het conceptadvies ontvangen. Tevens heeft op 24 april 2008 een hoorzitting plaatsgevonden waarbij vertegenwoordigers van de interdisciplinaire Werkgroep Pulmonale Hypertensie (mede namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose) en de Stichting PHA Nederland hun reacties mondeling hebben toegelicht. De ontvangen commentaren, alsmede het verslag van de hoorzitting zijn als bijlagen toegevoegd. Op basis van de commentaren en de hoorzitting heeft het CVZ de formulering van de nadere voorwaarden aangepast.

Overwegingen CVZ

De CFH concludeert dat bij verergering van pulmonale arteriële hypertensie ondanks optimale behandeling met één geneesmiddel een combinatiebehandeling van twee geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen overwogen kan worden. Slechts voor een drietal tweevoudige combinaties van geneesmiddelen bij pulmonale arteriële hypertensie is de waarde bewezen conform studies die voldoen aan niveau A van bewijskracht. Dit geldt voor de combinaties van de geneesmiddelen bosentan met iloprost voor inhalatie, bosentan met epoprostenol en sildenafil met epoprostenol.

Aanvullende informatie afkomstig uit de schriftelijke consultatieronde en de hoorzitting heeft geleerd dat een orale behandeling sterke voorkeur heeft uit oogpunt van belasting en mobiliteit van de patiënt. Gezien de grote behoefte aan andere combinaties met orale geneesmiddelen, stelt het CVZ vast dat het in de behandelpraktijk zeer wenselijk is om ook te kunnen behandelen met de combinatie van bosentan met sildenafil of sitaxentan met sildenafil of de combinatie van treprostinil subcutaan met een oraal geneesmiddel (meestal sildenafil).

Er is tevens gebleken dat patiënten die ernstiger ziek worden en overgaan van pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III naar klasse IV in de praktijk in veel gevallen op bevredigende wijze behandeld worden met de geneesmiddelen die zij reeds gebruikten. Hierbij speelt ook een rol dat bij een adequate therapie patiënten soms tijdelijk weer overgaan van NYHA klasse IV naar klasse III. Gezien de optredende variaties in de klassenindeling, de kleine patiëntenaantallen en het zeer ernstige karakter van de ziekte vindt het CVZ het in dit geval niet wenselijk de vergoeding van deze geneesmiddelen te beperken. Het CVZ stelt daarom voor de nadere voorwaarden te laten gelden voor zowel patiënten met pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III als NYHA klasse IV.

Tijdens de hoorzitting is tevens het onderwerp tripel-therapie besproken. Gezien de ernst van de aandoening en het zeer geringe aantal patiënten bij wie ondanks de combinatie van twee geneesmiddelen de aandoening verslechtert, is het CVZ van mening dat de drievoudige combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen met epoprostenol of met treprostinil subcutaan als 'ultimum refugium' beschikbaar moet zijn. De combinatie van drie geneesmiddelen is dan noodzakelijk om een vroegtijdige dood te voorkomen, tijdens de overbrugging van de wachttijd voor longtransplantatie.

Op grond van de beoordeling door de CFH en de hoge kosten van de betreffende geneesmiddelen adviseert het CVZ om nadere voorwaarden te stellen aan de behandeling met combinaties van deze geneesmiddelen. Dit betekent een aanpassing en uitbreiding van de bestaande nadere voorwaarden.

Gezien de aanzienlijk lagere belasting voor de patiënt van een orale behandeling hebben bosentan, sitaxentan of sildenafil in monotherapie de voorkeur bij de start van de behandeling. Indien toevoeging van een tweede geneesmiddel nodig is vanwege onvoldoende effect van de behandeling gaat veelal de voorkeur uit naar toevoeging van een tweede oraal geneesmiddel uit een andere farmacologische groep. Indien de combinatie van twee orale geneesmiddelen onvoldoende effect heeft is behandeling met een prostacyline aan de orde.

Op basis van de CFH-beoordeling en de hoge kosten van iloprost voor inhalatie vindt CVZ het wenselijk dit geneesmiddel als monotherapie alleen te vergoeden voor de patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie.

De interdisciplinaire Werkgroep Pulmonale Hypertensie heeft aangeboden om jaarlijks een registratie aan te leveren over het aantal behandelde patiënten met pulmonaire arteriële hypertensie en de door hen gebruikte geneesmiddelen in de 8 academische ziekenhuizen en het St. Antoniusziekenhuis in Nieuwegein. Het CVZ vindt dit een nuttig middel om een beter zicht te krijgen op de behandeling van deze zeldzame, maar zeer ernstige ziekte en de daarbij ingezette geneesmiddeltherapieën. Dit is in dit geval extra van belang omdat de onderbouwing van de effectiviteit van een aantal gebruikte combinatiebehandelingen nog beperkt is en de gebruikte geneesmiddelen buitengewoon kostbaar zijn. Het CVZ is bereid om mee te denken over de wijze van registreren en zal de gegevens gebruiken bij zijn regelmatige evaluatie en actualisering van de nadere voorwaarden voor deze groep geneesmiddelen.

Het verzoek van Zorgverzekeraars Nederland aan uw ministerie om de doelmatigheid van de farmacotherapie van pulmonale arteriële hypertensie te laten onderzoeken is met name ingegeven door de hoge kosten van behandeling met prostacyclines. Zo bedragen de kosten in mei 2008 ten laste van de farmaceutische zorg van treprostinil subcutaan bij de standaarddosis van 4,3 mg per dag circa € 250.000 per jaar. Volgens de lijstprijzen van mei 2008 bedragen dezelfde kosten van epoprostenol bij de standaarddosis van 4,3 mg per dag circa € 485.000,- per jaar.

De kosten van de behandeling met epoprostenol zijn echter in de praktijk veel lager. De fabrikant van epoprostenol heeft een regeling getroffen met alle zorgverzekeraars waardoor de werkelijke kosten per patiënt per jaar uitkomen op ongeveer € 70.000 - 80.000, exclusief de kosten van het toedieningssysteem, de bereiding van de medicatie en thuiszorg. De fabrikant van treprostinil subcutaan heeft bij opname van het geneesmiddel in de Regeling zorgverzekering aangegeven ook een dergelijke regeling met zorgverzekeraars te willen treffen. Dit is tot nog toe echter niet gebeurd. De fabrikant heeft zich eind april 2008 bereid verklaard om met Zorgverzekeraars Nederland te overleggen over een aangepaste prijs. Of dit tot een daling van de hoge prijzen van dit geneesmiddel zal leiden is nog onbekend.

De kosten van deze zeer dure geneesmiddelen worden dus voor een groot deel bepaald door het resultaat van prijsafspraken tussen individuele zorgverzekeraars en de fabrikant. De totstandkoming en het resultaat van dergelijke afspraken is echter

volstrekt onzeker. Het CVZ spreekt zijn zorg uit over deze situatie en geeft u in overweging om te onderzoeken of u op dit gebied een rol van betekenis kunt spelen.

Het CVZ stelt voor om de nadere voorwaarden voor de hierboven genoemde zes geneesmiddelen voor pulmonale arteriële hypertensie onder één nadere voorwaarde op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering te plaatsen. Dit verbetert de duidelijkheid en overzichtelijkheid voor zorgverleners en patiënten.

De tweede voorwaarde voor bosentan betreft een niet-geregistreerde indicatie voor een zeldzame ziekte. Het CVZ stelt voor deze voorwaarde te vervangen door de algemene omschrijving, die het CVZ heeft geadviseerd in het Pakketadvies 2007. De exacte omschrijving van deze voorwaarde zal het CVZ opnemen in het Farmacotherapeutisch Kompas.

De tekst van de voorgestelde nadere voorwaarde luidt als volgt:

28. Bosentan, epoprostenol, iloprost voor inhalatie, sildenafil, sitaxentan en treprostinil subcutaan

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die :

1. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III of IV en wordt behandeld met:
 - a. één van de orale geneesmiddelen bosentan, sitaxentan of sildenafil, of met een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen,
 - b. een combinatie van een oraal geneesmiddel met iloprost voor inhalatie of met epoprostenol of met treprostinil subcutaan,
 - c. iloprost voor inhalatie in monotherapie uitsluitend ter behandeling van de primaire vorm van pulmonale arteriële hypertensie, indien de onder a genoemde behandeling onvoldoende resultaat heeft en een behandeling met epoprostenol of treprostinil subcutaan niet noodzakelijk is of niet mogelijk vanwege bijwerkingen of contra-indicaties, of
 - d. een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen met epoprostenol of met treprostinil subcutaan, uitsluitend als uiterste therapie, indien de onder a en b genoemde behandelingen onvoldoende resultaat hebben, of
2. voor bosentan een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

Indien u deze nadere voorwaarde overneemt, dienen de nadere voorwaarden onder de nummers 29 en 41 te vervallen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Verzoek VWS advisering PAH-middelen
- CFH rapport 'Farmacotherapie pulmonale arteriële hypertensie'
- CFH rapport iloprost (Ventavis®)
- Punten-van-beraad notitie bij advies
- Verslag hoorzitting d.d. 24 april 2008
- Commentaren ontvangen tijdens consultatie conceptadvies

Beoordelingsrapport Farmacotherapie van pulmonale arteriële hypertensie.

1. Vraagstelling

Zorgverzekeraars stellen vast dat bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie in toenemende mate de daarvoor geregistreerde en zeer kostbare geneesmiddelen in combinatie met elkaar worden toegepast. Zorgverzekeraars stellen dat na gesprekken met de beroepsgroep gebleken is dat er geen richtlijnen zijn betreffende de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met twee of meer geneesmiddelen tegelijkertijd. Thans wordt het CVZ gevraagd om de werkzaamheid van dergelijke combinatietherapie te beoordelen en zonodig de nadere voorwaarden voor de verstrekking van deze middelen aan te passen.

2. Primaire pulmonale arteriële hypertensie

Pulmonale arteriële hypertensie is een aandoening waarbij de gemiddelde druk in de arteria pulmonalis >25 mm Hg in rust is of >30 mm Hg tijdens inspanning. Men onderscheidt naast de primaire pulmonale arteriële hypertensie (idiopathisch en familiair) nog een secundaire vorm die het gevolg is van bindweefselziekten (zoals systemische sclerose, *mixed connective tissue disease (MCTD)*, systemische lupus erythematosus), aangeboren hartziekten, portale hypertensie, HIV-infectie, gebruik van geneesmiddelen (vooral eetlustremmende middelen [inmiddels niet meer in de handel]) of toxines en de persisterende pulmonale arteriële hypertensie van de pasgeborene.

Op grond van inspanningsvermogen worden patiënten met pulmonale arteriële hypertensie aan de hand van de functionele classificatie van de New York Heart Association (NYHA) verdeeld in vier groepen:

NYHA-klasse I

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie maar zonder beperking van de fysieke activiteit. Normale lichamelijke inspanning leidt niet tot overmatige dyspnoe of vermoeidheid, thoracale pijn of bijna-syncope.

NYHA-klasse II

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met dientengevolge een lichte beperking van fysieke activiteit. In rust zijn er geen klachten. Normale lichamelijke activiteit geeft overmatige dyspnoe of vermoeidheid, thoracale pijn of bijna-syncope.

NYHA-klasse III

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met dientengevolge een uitgesproken beperking van de fysieke activiteit. In rust zijn er geen klachten. Bij geringe lichamelijke activiteit ontstaat overmatige dyspnoe of vermoeidheid, thoracale pijn of bijna-syncope.

NYHA-klasse IV

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die niet in staat zijn fysieke inspanning te leveren zonder klachten of verergering van symptomen. Bij deze patiënten zijn duidelijke tekenen van rechterhartfalen aanwezig. Dyspnoe en/of vermoeidheid kunnen in rust aanwezig zijn. De klachten nemen toe bij elke vorm van fysieke inspanning.

3. Epidemiologische gegevens

Idiopathische pulmonale arteriële hypertensie komt vooral voor bij betrekkelijk jonge patiënten (35-45 jaar) en is een snel verergerende aandoening met een incidentie van 1 – 2 per miljoen inwoners per jaar. Deze ziekte veroorzaakt ernstige klachten en leidt zonder behandeling tot vroegtijdig overlijden. De mediane overleving is ongeveer 3-4 jaar. Van de overige vormen van pulmonale arteriële hypertensie komen die als gevolg van bindweefselziekten het meeste voor (systemische sclerose: 2 – 50%; SLE 4-14%; MCTD 20-50%). Bij patiënten met een HIV infectie vindt men pulmonale arteriële hypertensie bij ongeveer 0,5% van de patiënten.

Het aantal patiënten in Nederland dat met de hier besproken geneesmiddelen wordt behandeld bedroeg in 2004 ongeveer 210. Dit aantal is stijgende maar meer recente gegevens zijn thans niet voorhanden. Het aantal patiënten dat met een combinatie van

twee van de genoemde middelen wordt behandeld bedroeg in 2004 24 terwijl één patiënt met drie middelen werd behandeld (**Davidse en Perenboom, 2004**)

4. Behandeling van primaire pulmonale arteriële hypertensie

4.1. Algemene ondersteunende behandeling

De algemene ondersteunende behandeling bestaat uit toediening van een of meer van de volgende geneesmiddelen:

- anticoagulantia;
- calciumantagonisten (bij gebleken werkzaamheid)
- zuurstof;
- diuretica;
- digoxine.

4.2 Specifieke behandeling

De specifieke behandeling bestaat uit toepassing van vaatverwijdende geneesmiddelen die in Nederland zijn geregistreerd voor de indicatie pulmonale arteriële hypertensie. Het betreft geneesmiddelen uit drie verschillende farmacologische groepen, te weten de endothelinereceptor-antagonisten, de fosfodiësterase-5 remmers en de prostacyclines.

Endothelinereceptorantagonisten

Bosentan (Tracleer®)

Bosentan is een endotheline receptor antagonist (ERA) met affiniteit voor de endotheline A (ETA) en B (ETB) receptoren. De werking is doorgaans maximaal na ongeveer acht weken.

Geregistreerde indicaties: a. pulmonale arteriële hypertensie NYHA -klasse III. De werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale arteriële hypertensie, bij pulmonale arteriële hypertensie als gevolg van scleroderma zonder significante interstitiële longziekte en bij pulmonale arteriële hypertensie die samengaat met aangeboren 'systemische naar pulmonale shunting' en Eisenmengercomplex. b. vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera.

Bosentan wordt oraal toegediend.

CFH-Advies:

Bosentan is bij de behandeling van arteriële pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie gerelateerd aan scleroderma effectief gebleken ten aanzien van de verbetering van de inspanningstolerantie en van de overleving. Er zijn aanwijzingen dat sitaxentan even effectief is ten aanzien van de verbetering van de inspanningstolerantie als bosentan. De absolute winst wat betreft lopen is beperkt. De voorkeur gaat uit naar bosentan vanwege gepubliceerde positieve gegevens over de overleving. Bosentan remt de vorming van nieuwe digitale ulcera bij systemische sclerose. Het is nog onduidelijk welke patiënten het meeste baat hebben bij een behandeling met bosentan. Het is niet aangetoond dat bestaande ulcera beter of sneller genezen.

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III.

Sitaxentan (Thelin®)

Sitaxentan is een endotheline receptor antagonist (ERA) met affiniteit voor vooral de ETA receptor; het bindt zich in veel geringere mate aan de ETB receptor.

Geregistreerde indicaties: pulmonale arteriële hypertensie NYHA -klasse III. De werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale arteriële hypertensie en pulmonale arteriële hypertensie als gevolg van bindweefselziekten.

Sitaxentan wordt oraal toegediend.

CFH-Advies:

Er zijn aanwijzingen dat sitaxentan bij de behandeling van primaire pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse III en pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan bindweefselziekten even effectief is ten aanzien van de verbetering van de

inspanningstolerantie als bosentan. De absolute winst wat betreft lopen is beperkt. De voorkeur gaat uit naar bosentan vanwege gepubliceerde positieve gegevens over de overleving.

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III.

Prostacyclines

Epoprostenol (Flolan®)

Epoprostenol is het natuurlijke prostacycline (PGI₂), dat wordt gevormd in de vaatwand. Het heeft een krachtige dosisafhankelijke trombocytenuitremmende en vaatverwijdende werking. De werking is verdwenen binnen 30 min. na het staken van de behandeling.

Geregistreerde indicaties: a. profylaxe van trombotische complicaties in de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse indien heparine niet kan worden toegepast; b. primaire pulmonale hypertensie (PPH) bij matig-ernstig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III-IV); c. matige tot ernstige secundaire pulmonale hypertensie door sclerodermie-achtige aandoeningen (sclerodermie, CREST-syndroom, mixed connective tissue disease [MCTD] en systemische lupus erythematosus [SLE]) bij patiënten met NYHA-klasse III-IV. Epoprostenol wordt intraveneus toegediend.

CFH-Advies:

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is poprostenol opnieuw in beoordeling genomen.

Treprostinil (Remodulin®)

Treprostinil is een analogon van prostacycline. Het oefent een direct vaatverwijdend effect uit op de pulmonale en systemische arteriële circulatie en remt de trombocytenuitremming.

Geregistreerde indicaties: primaire pulmonale arteriële hypertensie bij matig-ernstig hartfalen (NYHA-klasse III).

Treprostinil wordt subcutaan toegediend.

CFH-Advies:

Bij toepassing van een prostacycline kan worden gekozen tussen intraveneus poprostenol en subcutaan treprostinil. Voordelen van poprostenol zijn het sterkere bewijs en de grotere ervaring. Nadeel is de toediening via een perifere of centrale diep-veneuze lijn. Deze is voor de patiënt meer belastend en het risico van ernstige bijwerkingen zoals sepsis, neemt toe. Bij gebruik van treprostinil is, vanwege de langere halfwaardetijd, het risico van rebound pulmonale hypertensie door disfunctioneren van het toedieningssysteem, kleiner dan bij poprostenol. De voor- en nadelen dienen per patiënt te worden afgewogen. De absolute winst wat betreft lopen is beperkt.

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III of IV.

Iloprost (Ventavis®)

Iloprost is een analogon van prostacycline. Het veroorzaakt een directe vaatverwijding van het arteriële longvaatbed en een verlaging van de pulmonale arteriële druk, de pulmonale vaatweerstand en een verhoging van het hartminuutvolume. Daarnaast remt iloprost de trombocytenuitremming en stimuleert het de endogene fibrinolyse.

Geregistreerde indicatie: primaire pulmonale arteriële hypertensie (NYHA -klasse III).

Iloprost wordt toegediend door inhalatie van vernevelde oplossing.

CFH-Advies

Verneveld iloprost is uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van patiënten met primaire pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III. Het kan worden toegepast bij falen van orale therapie of indien deze vanwege bijwerkingen niet meer kan worden toegepast in die gevallen waarbij parenterale toediening van poprostenol of treprostinil als niet noodzakelijk wordt beschouwd. De absolute winst wat betreft lopen is beperkt.

Met verneveld iloprost zijn de bijwerkingen tot nu toe licht van aard gebleken in vergelijking met de andere prostacyclineanaloga, vooral ook door de afwezigheid van de frequent optredende lokale reacties met treprostinil en de soms ernstige bijwerkingen die met het gebruik van epoprostenol samenhangen.

Fosfodiësterase-5 remmers

Sildenafil (Revatio®, Viagra®)

Sildenafil is een selectieve, krachtige remmer van het enzym cGMP-specifieke fosfodiësterase type 5 (PDE-5), dat de afbraak van cyclisch-guanosinemonofosfaat (cGMP) remt. PDE-5 komt o.a. voor in het pulmonale vaatstelsel. In het pulmonale vaatstelsel zorgt cGMP voor verslapping van de gladde spiercellen van de longvaten met als gevolg vasodilatatie van het pulmonale vaatbed en in mindere mate van de systemische circulatie. De werking bij pulmonale arteriële hypertensie treedt op na ongeveer vier weken (verbetering van de loopafstand).

Geregistreerde indicaties: a. behandeling van erectiestoornissen. Voor de werkzaamheid is seksuele prikkeling noodzakelijk; b. pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III. Werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte.

Sildenafil wordt oraal toegediend.

CFH-Advies:

Bij de behandeling van ernstige (WHO-klasse III) idiopathische en scleroserende PAH is sildenafil een nuttige aanvulling op de hiervoor beschikbare specifieke middelen. De absolute winst wat betreft lopen is beperkt. Al of niet in combinatie met bosentan of epoprostenol lijkt sildenafil ook te kunnen worden gebruikt bij behandeling van zeer ernstig zieke patiënten (WHO-klasse IV) en van patiënten met andere vormen van PAH. Mede omdat veel gegevens over de effectiviteit over het (voortgezette) gebruik van sildenafil (alleen of in combinatie met andere specifieke middelen) bij de behandeling van PAH nog ontbreken dient voor zowel de geregistreerde indicatie als de toegepaste maar niet geregistreerde indicaties het gebruik van sildenafil bij voorkeur te geschieden in onderzoeksverband.

Aan de verstrekking van Revatio® zijn voorwaarden gesteld:

Uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III.

Andere behandeling

Naast de farmacotherapeutische behandeling zijn er ook andere vormen van behandeling (zoals atriale septostomie, pulmonalis endarteriëctomie en longtransplantatie) die hier verder buiten beschouwing blijven. Voor verdere bijzonderheden wordt verwezen naar Boonstra et al. (2004).

5. Literatuuronderzoek

Met behulp van PubMed is een literatuuronderzoek verricht met als trefwoorden 'pulmonary arterial hypertension' (Mesh term), 'bosentan', 'sitaxentan', 'epoprostenol', 'treprostinil', 'iloprost', 'sildenafil' en 'guidelines'. Ook in www.scholar.google.com is met deze trefwoorden naar relevante literatuur gezocht. Voorts wordt verwezen naar de CFH-rapporten over de hierboven genoemde geneesmiddelen (www.cvz.nl). Uit de gevonden literatuur zijn hieronder de meest relevante publicaties, vooral die betreffende richtlijnen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en de behandeling met combinaties van de voor pulmonale arteriële hypertensie geregistreerde geneesmiddelen, kort samengevat.

5.1 Richtlijnen

Er zijn verschillende richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gepubliceerd waarbij wordt aangetekend dat enkele daarvan inmiddels enige jaren oud zijn en waarin derhalve niet de meest recente onderzoeksresultaten zijn verwerkt.

In Nederland is er de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT; Boonstra et al., 2004). De European Society of

Cardiology (ESC) liet in 2004 de 'Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension' het licht zien (Galiè et al., 2004) en het American College of Chest Physicians (ACCP) publiceerde zeer onlangs een 'update' van de eerder in 2004 gepubliceerde richtlijnen (Badesch et al., 2007).

Naast een aanbeveling van algemene maatregelen zoals gebruik van orale anticoagulantia, diuretica en/of zuurstof bevatten de richtlijnen ook specifieke aanbevelingen voor de toepassing van geneesmiddelen die een gunstige werking hebben bij verschillende vormen van pulmonale arteriële hypertensie.

De Nederlandse richtlijn van de NVALT (**Boonstra et al., 2004**) beveelt in algemene zin aan om patiënten die geen contra-indicatie hebben te behandelen met orale anticoagulantia. Ook behandeling met zuurstof, diuretica en/of digoxine wordt aanbevolen. Indien een positief resultaat is verkregen met de vasoreactiviteitstest (wijzend op een rol van vaatvernauwing in de longen) beveelt men aan behandeling in te stellen met een calciumantagonist. Is dit niet het geval dat komen prostacyclines in aanmerking bij patiënten in NYHA-functieklasse III of IV. Voor NYHA-III kan men ook bosentan overwegen. De andere voor de indicatie pulmonale arteriële hypertensie geregistreerde middelen waren ten tijde van de opstelling van deze richtlijnen nog niet beschikbaar: zij worden niet genoemd. In het therapeutisch stroomdiagram is uiteindelijk combinatietherapie vermeld met een vraagteken.

De therapeutische richtlijnen van de ESC (Galiè et al., 2004) zijn samengevat in onderstaand algoritme:

ESC Guidelines

2267

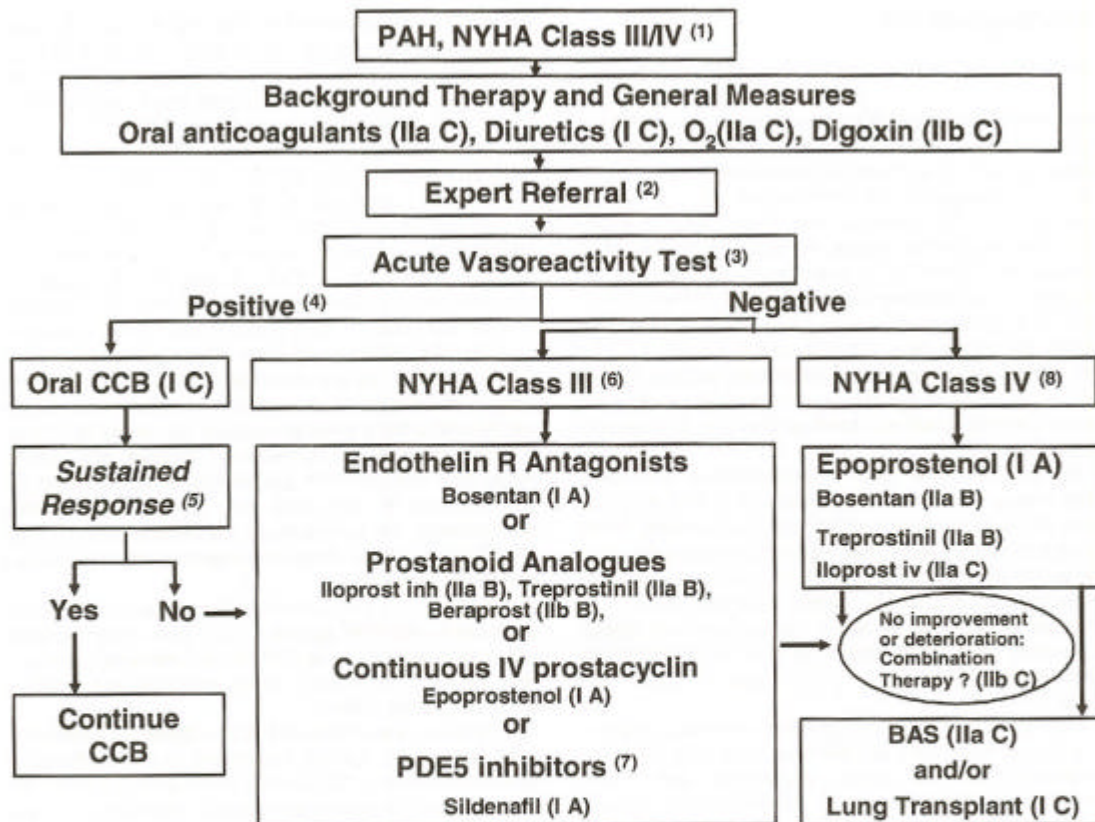


Fig. 3 Evidence-based treatment algorithm. (1) The algorithm is restricted to patients in NYHA functional class III or IV because they represent the largest population included in controlled clinical trials. For NYHA class I or II very few data are available. In addition the different treatments have been evaluated mainly in sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension patients (IPAH), and in PAH associated with scleroderma or to anorexigen use. Extrapolation of these recommendations to the other PAH subgroups should be done with caution. (2) Due to the complexity of the acute vasoreactivity tests, and of the treatment options available, it is strongly recommended that consideration be given to referral of patients with PAH to a specialised centre. (3) Acute vasoreactivity test should be performed in all patients with PAH even if the greater incidence of positive response is achieved in patients with IPAH and PAH associated to anorexigen use. (4) A positive acute response to vasodilators is defined as a fall in mean pulmonary artery pressure of at least 10 mmHg to less than or equal to 40 mmHg, with an increase or unchanged cardiac output during acute challenge with inhaled NO, iv epoprostenol, or iv adenosine. (5) Sustained response to calcium channel blockers (CCB) is defined as patients being in NYHA functional class I or II with near normal haemodynamics after several months of treatment. (6) In patients in NYHA functional class III, first line therapy may include oral endothelin receptor antagonists, chronic iv epoprostenol, or prostanoid analogues. (7) At the time of writing sildenafil is not approved for PAH by any regulatory agency. (8) Most experts consider that NYHA functional class IV patients in unstable condition should be treated with iv epoprostenol (survival improvement, worldwide experience and rapidity of action). A, B, C grading according to Tables 4 and 5; CCB: calcium channel blockers; inh: inhaled; iv: continuous intravenous; PDE: phosphodiesterase; R: receptors.

Betreffende de behandeling met een *combinatie* van vaatverwijdende middelen wordt vermeld dat dit een interessante mogelijkheid is om verschillende pathogenetische factoren te beïnvloeden. Men kan een dergelijke combinatietherapie instellen door behandeling met twee (of drie) geneesmiddelen tegelijk te beginnen of door een tweede (of derde) geneesmiddel toe te voegen aan behandeling met een eerste middel waarmee niet of niet meer voldoende verbetering wordt verkregen. De beschikbare gegevens zijn beperkt en worden later in dit rapport samengevat.

De richtlijn van de ACCP (Badesch et al., 2007) beveelt aan om na positief resultaat van een vasoreactiviteitstest na te gaan of met toepassing van een calciumantagonist een verbetering kan worden verkregen (tot NYHA I-II) of bij negatief resultaat meteen de behandeling te beginnen met een van de meer specifiek voor pulmonale arteriële hypertensie geschikte vaatverwijdende geneesmiddelen. Is er goede verbetering met een calciumantagonist dan wordt de behandeling daarmee voortgezet. Is dit niet het geval, dan beveelt men afhankelijk van de functionele klasse behandeling met de volgende geneesmiddelen aan:

NYHA-II: sildenafil of treprostinil (s.c. of i.v.) (beide middelen zijn voor deze indicatie in de Verenigde Staten geregistreerd)

NYHA-III:	bosentan, sildenafil (beide eerste keuze), epoprostenol (i.v.), iloprost (per inhalatie) of treprostinil (s.c. of i.v.) (deze middelen zijn alle voor deze indicatie in de Verenigde Staten geregistreerd)
NYHA-IV	epoprostenol (i.v.; eerste keuze), bosentan, iloprost (per inhalatie), sildenafil, treprostinil (s.c. of i.v.) (deze middelen zijn alle voor deze indicatie in de Verenigde Staten geregistreerd)

Indien aldus onvoldoende verbetering optreedt of de toestand verslechtert, dan beveelt men combinaties van geneesmiddelen uit de drie klassen aan met de kanttekening dat klinisch onderzoek naar de werkzaamheid en bijwerkingen van dergelijke combinaties thans nog gaande is.

NICE in het Verenigd Koninkrijk heeft een richtlijn in ontwikkeling (zie www.nice.org.uk).

Zeer onlangs hebben de National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland een richtlijn gepubliceerd (National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland, 2008). Betreffende combinatietherapie geeft men de volgende overwegingen. Gegeven de zeer beperkte hoeveelheid afdoende gegevens over combinatiebehandeling geven de gepubliceerde richtlijnen geen specifieke aanbevelingen voor de vervolgstappen bij patiënten die niet of niet meer voldoende baat hebben bij monotherapie. Meestal voegt men een tweede middel toe indien patiënten niet of niet meer voldoende baat hebben bij de aanvankelijk ingestelde en optimale behandeling met een geneesmiddel. Voor patiënten in WHO klasse III is de meest voorkomende combinatie die van toevoeging van sildenafil aan een endotheline receptor antagonist of van een endotheline receptor antagonist aan sildenafil (dat wil zeggen een combinatie van de twee orale middelen). Toevoeging van een parenteraal toe te dienen prostaglandine maakt de behandeling ingewikkeld maar kan werkzaam zijn. Dit wordt met name toegepast bij een plotselinge verslechtering van het ziektebeeld en wanneer de verwachte overleving relatief gering is. Bij combinatietherapie worden in de huidige situatie in Groot-Brittannië in ca. 65% van de gevallen de twee orale middelen gecombineerd en in ca. 23% sildenafil + een parenteraal middel. De richtlijn stelt voor alle patiënten die overgaan tot combinatietherapie deel te laten nemen in een lopend onderzoeksprogramma.

Deze richtlijnen bevatten twee algoritmen die hieronder worden weergegeven.

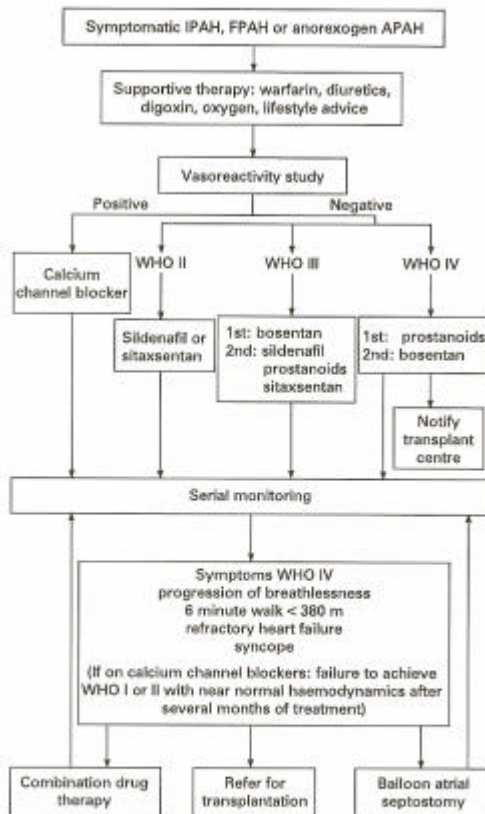
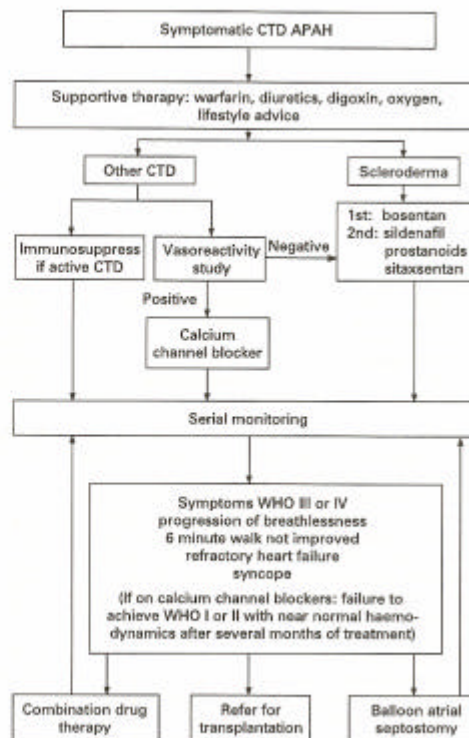


Figure 4 Algorithm for the management of idiopathic, familial and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension. The prefixes 1st and 2nd indicate preferred and alternative drugs based on the quality and the weight of evidence assessed by the Consensus Meeting. APAH, associated pulmonary arterial hypertension; FPAH, familial pulmonary arterial hypertension; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; WHO, World Health Organization.

Figure 5 Algorithm for the management of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. The prefixes 1st and 2nd indicate preferred and alternative drugs based on the quality and the weight of evidence assessed by the Consensus Meeting. APAH, associated pulmonary arterial hypertension; CTD, connective tissue disease; WHO, World Health Organization.



De Duitse richtlijnen (Olschewski et al., 2007) komen grotendeels overeen met die van de ESC (Galiè et al., 2004) met één opvallende afwijking. Epoprostenol is in Duitsland

voor de indicatie pulmonale arteriële hypertensie niet geregistreerd en speelt dus nagenoeg geen rol van betekenis. Men geeft de voorkeur aan de intraveneuze toediening van iloprost.

De keuze van een van de in aanmerking komende middelen hangt af van een aantal factoren waaronder de toedieningsweg, de bijwerkingen, de voorkeur van de patiënt en de ervaring van de behandelende arts met het betreffende middel (Galiè et al., 2004).

5.2. Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met een combinatie van twee of meer geneesmiddelen

Er zijn nog slechts weinig prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeken uitgevoerd om de waarde van verschillende *combinaties* bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie vast te stellen. Pulmonale arteriële hypertensie is een betrekkelijk zeldzame aandoening waardoor het niet gemakkelijk is om voor onderzoek van de verschillende combinaties voldoende grote groepen patiënten te vinden. De beschikbare gegevens worden hieronder kort samengevat. Daarnaast zijn er casussen en niet-gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd (zie ook **O'Callaghan en Gaine, 2007**; **Puri et al., 2007**; **Benza et al., 2007**). Er lopen thans enkele grote onderzoeken naar de waarde van verschillende combinaties bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie waarvan de resultaten op niet al te lange termijn worden verwacht.

Hooper et al. (2005) publiceerden hun ervaringen met de toepassing van vastgelegde behandeldoelen en een beslisboom voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Patiënten die de behandeldoelen niet haalden bij gebruik van monotherapie kregen vervolgens combinatietherapie volgens een tevoren vastgelegde beslisboom waarin gebruik werd gemaakt van orale toediening van bosentan en sildenafil, en inhalatie van iloprost. Indien het met toepassing van deze drie mogelijke middelen niet lukte om de behandeldoelen te halen, dan kon gebruik worden gemaakt van i.v. iloprost en longtransplantatie. Aldus werden in de loop van 3 jaar 123 patiënten behandeld. De overleving van deze groep was na 1, 2 en 3 jaar resp. 93,0%, 83,1% en 79,9%. Deze cijfers waren aanmerkelijk beter dan die van een historische controlegroep en tonen naar hun mening de waarde van combinatietherapie duidelijk aan.

Bosentan en epoprostenol

Gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken

Er is betreffende de combinatie van bosentan en epoprostenol één gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd.

Humbert et al. (2004) vergeleken in een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van bosentan en epoprostenol met die van epoprostenol alleen bij 33 patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie of pulmonale arteriële hypertensie als gevolg van een bindweefselziekte. Alle deelnemers aan dit onderzoek hadden symptomen van NYHA klasse III of IV en werden gerandomiseerd naar behandeling met i.v. epoprostenol gedurende de eerste 48 uur en bosentan (getitreerd naar 125 mg 2dd) of placebo (in een verhouding van 2:1). Na 16 weken was de gemiddelde afname van de longvaatweerstand in de groep die werd behandeld met de combinatie van bosentan en epoprostenol 36,3% en die in de groep die werd behandeld met epoprostenol en placebo 22,6% ($p=0,08$ [n.s.]). Er was in de groep die werd behandeld met de combinatie ook een grotere verbetering van de 'cardiac index', gemiddelde druk in de a. pulmonalis en in het rechter atrium. Betreffende functionele NYHA-klasse of 6-minuten loopafstand waren er geen verschillen tussen de groepen. De combinatie van bosentan en epoprostenol werd in het algemeen goed verdragen.

De onderzoekers zijn van mening dat het feit dat noch de primaire noch de secundaire parameters een statistisch significant verschil lieten zien veroorzaakt kan zijn door het geringe aantal ingesloten patiënten of de ongelijke verdeling over de twee groepen van de patiënten met sclerodermie. Tijdens of kort na het onderzoek overleden 3 patiënten die de combinatietherapie hadden gekregen. Het onderzoek bezat echter onvoldoende 'power' om verschillen in overleving aan te tonen.

Bosentan en iloprost

Gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken

Er is betreffende de combinatie van bosentan en iloprost één gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek gepubliceerd.

McLaughlin et al (2006) verrichtten een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek naar de waarde van de toevoeging van de inhalatie van iloprost aan de behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die al worden behandeld met bosentan gedurende een periode van 12 weken. De uitkomstparameters waren o.a. de 6 minuten loopafstand, de aangepaste functionele classificatie van de NYHA, hemodynamische parameters en de tijd tot klinische verslechtering. Aan het onderzoek namen 67 patiënten deel van wie 55% idiopathische en 45% pulmonale arteriële hypertensie als gevolg van een andere ziekte (vasculaire collageenziekte, herstelde aangeboren hartafwijking, HIV infectie, gebruik van vermageringsmiddelen) had. De functionele classificatie was klasse III van 94% van de patiënten. De gemiddelde 6 minuten loopafstand bij het begin van het onderzoek was 335 m. Na 12 weken was de gemiddelde 6 minuten loopafstand van de patiënten die werden behandeld met inhalatie van iloprost toegenomen met 30 m en die van de met placebo behandelde patiënten met 4 m ($p=0,051$). De NYHA klassenindeling van 34% van de iloprostpatiënten verbeterde met één klasse; dit was het geval bij 6% van de met placebo behandelde patiënten ($p=0,002$). De toepassing van iloprost leidde ook tot een verlenging van de periode tot klinische verslechtering ($p=0,0219$) en statistisch significante verbeteringen van de hemodynamische parameters. De combinatietherapie werd goed verdragen.

De auteurs concluderen dat de toevoeging van de inhalatie van iloprost aan de orale toediening van bosentan bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie leidt tot verbeteringen en goed wordt verdragen.

Betreffende andere combinaties van bosentan en prostaglandineachtige verbindingen (treprostinil, beraprost) zijn alleen voorlopige resultaten (abstract voor congres) en resultaten van open onderzoeken beschikbaar. Deze wijzen op dezelfde gunstige resultaten als hierboven vermeld van de combinatie van bosentan en iloprost. Het is echter van belang te vermelden dat **Hoepfer et al. (2006)** in een open, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek geen gunstig effect vonden van toevoeging van inhalatie van iloprost aan behandeling met bosentan. Na een voorgenomen interim analyse (een zogenaamde 'futility analysis') werd het onderzoek na insluiting van 40 patiënten gestaakt. De onderzoekers geven aan dat deze resultaten geheel tegen de verwachting waren en ook in strijd met vele andere gegevens (grotendeels ongepubliceerd) en de klinische ervaring. Waarschijnlijk zijn de resultaten sterk beïnvloed door enkele patiënten met sterk afwijkende waarden ('outliers').

Bosentan en sildenafil

Gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken zijn tot op heden niet gepubliceerd.

De combinatie van bosentan en sildenafil is van belang omdat beide geneesmiddelen oraal worden toegediend. Een voorlopig en ongecontroleerd onderzoek is uitgevoerd bij 9 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie NYHA klasse III of IV (**Hoepfer et al., 2004**). Zij werden alle behandeld met maximale doseringen van bosentan. Na 12 weken behandeling met sildenafil als aanvulling op de bestaande behandeling met bosentan was de 6 minuten loopafstand toegenomen van 277 ± 80 m tot 392 ± 61 m ($p=0.007$). Deze verbetering bleef gedurende tenminste 6 tot 12 maanden aanwezig. Ook de maximale zuurstofconsumptie nam op statistisch significante wijze toe. Hemodynamische parameters werden niet gemeten.

Lunze et al. (2006) gingen in een open, observationeel en prospectief onderzoek na of de combinatie van bosentan en sildenafil werkzaam was dan de beide afzonderlijke middelen bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Vrijwel alle patiënten toonden bij gebruik van de combinatie een verbetering van één NYHA klasse die gepaard

ging met een verbetering van de transcutaan gemeten zuurstofverzadiging ($89,9 \pm 9,9\%$ vs. $92,3 \pm 7,1\%$; $p=0,037$), de maximale zuurstofconsumptie, de 6 minuten loopafstand (351 ± 58 m vs. 451 ± 119 m; $p=0,039$) en de gemiddelde druk in de a. pulmonalis (62 ± 12 mmHg vs. 45 ± 18 mmHg).

Zeer onlangs publiceerden **Mathai et al. (2007)** de resultaten van een open en ongecontroleerd onderzoek naar de waarde van de combinatie van bosentan en sildenafil. Van een groep van 82 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die allen aanvankelijk werden behandeld met bosentan en daarnaast met sildenafil indien nodig, hadden uiteindelijk 13 met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en 12 met pulmonale arteriële hypertensie als gevolg van sclerodermie aanvullende behandeling met sildenafil nodig. Bij vijf van 13 patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en bij twee van 12 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie als gevolg van sclerodermie werd een verbetering op de 6 minuten loopafstand en de NYHA klasse waargenomen. Deze gegevens wijzen erop dat de combinatie van bosentan en sildenafil mogelijk nuttig is bij de behandeling van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie maar niet bij die van pulmonale arteriële hypertensie als gevolg van sclerodermie. Hoewel er dus enkele gegevens zijn die wijzen op een gunstig effect van de combinatie van bosentan en sildenafil moet een definitief oordeel wachten totdat de resultaten van de thans lopende onderzoeken beschikbaar zijn.

Sildenafil en prostacyclineachtige verbindingen

Ruiz et al. (2006) behandelden in een open en ongecontroleerd onderzoek 20 patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie die een verslechtering toonden ondanks behandeling met i.v. epoprostenol, s.c. treprostinil of iloprost per inhalatie, met sildenafil. Zowel na 1 jaar als na 2 jaar was er een verbetering van de functieklasse (NYHA) en de symptomen van rechter hartfalen. De toename van de 6 minuten loopafstand ten opzichte van de uitgangswaarde was na 1 resp. 2 jaar 79 en 105 m. Er werden geen belangrijke bijwerkingen waargenomen.

Sildenafil en epoprostenol

Gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken
In de Samenvatting van de Productkenmerken van Revatio® wordt vermeld dat er een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek is uitgevoerd bij 267 patiënten (WHO I: 1%; WHO II: 21%; WHO III: 66%; WHO IV: 6%; onbekend: 2%) met pulmonale arteriële hypertensie (primair: 79%; bindweefselziekte 21%). De behandeling bestond uit sildenafil (vast titratieschema tot 80 mg driemaal daags) of placebo in combinatie met intraveneuze toediening van epoprostenol. Na 16 weken behandeling was er een statistisch grotere toename van de 6-minuten loopafstand ten opzichte van de waarde bij het begin van het onderzoek in de groep die werd behandeld met sildenafil en epoprostenol dan in de groep die werd behandeld met placebo en epoprostenol. Het verschil tussen de twee groepen was 26 m ($p < 0,001$). Ook was er een statistisch significant verschil tussen beide groepen in de pulmonale arteriële druk.

Voor het overige zijn er slechts enkele casussen gepubliceerd betreffende toepassing van sildenafil en epoprostenol. **Stiebellehner et al. (2003)** behandelden in een open en ongecontroleerd onderzoek drie patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die werden behandeld met i.v. epoprostenol (en twee eveneens met iloprost per inhalatie) ook met sildenafil. De gemiddelde druk in de a. pulmonalis nam af met respectievelijk 14%, 41% en 22%. Ook de 6 minuten loopafstand en de longvaatweerstand toonden verbetering. **Kuhn et al. (2004)** verkregen ongeveer dezelfde resultaten.

Sildenafil en iloprost

Wilkens et al. (2001) onderzochten in een open en ongecontroleerd onderzoek bij vijf patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en functieklasse NYHA III of IV de acute effecten van de inhalatie van iloprost, orale toediening van sildenafil en de combinatie daarvan. De inhalatie van iloprost leidde tot een grotere daling van de gemiddelde druk in de a. pulmonalis dan de toediening van sildenafil maar de combinatie van beide middelen was het meest werkzaam.

Ghofrani et al (2002) verrichtten een gerandomiseerd, gecontroleerd open onderzoek bij 30 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (NYHA III of IV) om na te gaan of acute behandeling met een combinatie van oraal sildenafil en iloprost per inhalatie meer werkzaam is dan behandeling met sildenafil alleen. De patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met 12,5 mg sildenafil, 50 mg sildenafil, 12,5 mg sildenafil plus 2,8 µg iloprost of 50 mg sildenafil plus 2,8 µg iloprost. Met behulp van catherisatie (Swan-Ganz) werden verschillende hemodynamische parameters en bloedgasen gedurende enkele uren na de toediening gemeten. Hoewel het om een gering aantal patiënten per groep ging (zeven of acht) en de resultaten daarom niet als definitief kunnen worden beschouwd is het toch van belang dat de combinatie van 50 mg sildenafil plus 2,8 µg iloprost de grootste vasodilatatie in het longvaatbed teweegbracht.

Ghofrani et al. (2003) gingen in een open en niet-gerandomiseerd onderzoek na of sildenafil bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die ondanks behandeling met iloprost verslechtering toonden, een verbetering van de 6 minuten loopafstand en de hemodynamica teweeg kon brengen. Van 73 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie voldeden er 14 aan de criteria om aan het onderzoek deel te nemen. Zij kregen naast de voortzetting van de behandeling met inhalatie van iloprost oraal sildenafil toegediend. De 6 minuten loopafstand nam toe van 256 ± 30 m tot 346 ± 26 m ($p=0,002$); deze verbetering bleef tenminste 12 maanden gehandhaafd. Ook de functieklasse indeling en de hemodynamische parameters toonden verbetering. Gedurende de periode van combinatietherapie overleden twee patiënten aan een ernstige longontsteking. Andere ernstige bijwerkingen werden niet waargenomen. Een thans lopend onderzoek naar de combinatie van sildenafil en iloprost zal de door de genoemde onderzoeken gewekte verwachtingen moeten bevestigen.

Sildenafil en treprostinil

Gomberg-Maitland et al. (2005) verrichtten een open en ongecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid van de combinatie van s.c. treprostinil en oraal sildenafil bij negen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Patiënten die gedurende zes maanden of langer waren behandeld met s.c. toediening van treprostinil en in WHO functionele klassen II t/m IV waren ingedeeld kregen naast de bestaande behandeling sildenafil. Dit leidde tot een statistisch significante toename van de looptijd in de tredmolen (Naughton-Balke protocol) van 465 ± 167 sec tot 656 ± 205 sec ($p=0,049$). Er was ook een verbetering van de klinische symptomen.

Bosentan en/of sildenafil in combinatie met epoprostenol of treprostinil

In een nog niet gepubliceerd onderzoek van Jacobs et al. is bij 19 patiënten op retrospectieve ongecontroleerde wijze gekeken naar de werkzaamheid van een parenteraal prostacycline (i.v. epoprostenol of s.c. treprostinil) toegevoegd aan bosentan of aan de combinatie van bosentan en sildenafil. Een verslechtering was gedefinieerd als een toename van symptomen, een verhoging van de NYHA klasse of een vermindering van de 6-minuten loopafstand van ten minste 10%. De periode tussen de aanvang van orale therapie en de toevoeging van het parenterale prostacycline was gemiddeld 18 maanden; deze periode was statistisch significant korter bij gebruik van een oraal middel als monotherapie dan van de orale combinatietherapie (ongeveer 9 maanden versus 25 maanden; $p = 0,05$). Na toevoeging van het prostacycline verbeterde bij ongeveer 53% van de patiënten de NYHA klasse. De gemiddelde verbetering van de 6-minuten loopafstand was 64 meter. De verbeteringen bleven gedurende de eerste 4 maanden aanwezig; dit was echter niet het geval bij de patiënten die pulmonale arteriële hypertensie hadden samenhangend met sclerodermie. Na 16 maanden was de winst in loopafstand behouden gebleven ($p = 0,005$). De resultaten werden ondersteund door cardiale en biochemische meetresultaten (cardiale MRI, N-terminale-proBNP concentraties).

6. Beschouwing

Er zijn verschillende vormen van primaire pulmonale arteriële hypertensie die niet in dezelfde mate verbetering vertonen bij behandeling met de specifiek voor deze indicatie

geregistreerde middelen. Het is van groot belang om de juiste diagnose te stellen en de behandeling aan te passen aan de individuele patiënt.

Het doel van de behandeling kan zijn om verbetering van de inspanningstolerantie tot stand te brengen of om verslechtering daarvan uit te stellen. De belangrijkste klinische parameters om de inspanningstolerantie vast te stellen zijn de indeling in de functionele klassen van de NYHA en de 6-minuten looptijd. Deze parameters hebben ook prognostische waarde (**Miyamoto et al., 2000**).

Op grond van diagnose en ernst van de aandoening en gebruiksgemak (orale of parenterale toediening, mogelijkheid tot inhalatie) kiest men een eerste geneesmiddel en pas indien ondanks optimale toepassing hiervan geen of onvoldoende verbetering optreedt of verslechtering ontstaat, komt mogelijk combinatie met een middel uit een andere farmacologische groep in aanmerking. Een dergelijke combinatie kan ook tot doel hebben de verlaging van de dosering van het eerste middel in verband met bijwerkingen. De vermindering van de progressie is van belang om invasieve behandeling (bijv. longtransplantatie) zo lang mogelijk uit te stellen. Slechts voor enkele combinaties is voldoende wetenschappelijk bewijs van werkzaamheid verkregen in gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek. Het betreft de combinatie van bosentan met iloprost (verbetering van NYHA klasse), de combinatie van bosentan met epoprostenol (verbetering van surrogaatparameters, echter niet van NYHA klasse of 6-minuten loopafstand) en de combinatie van sildenafil en epoprostenol (verbetering van surrogaatparameters en de WHO klasse en 6-minuten loopafstand). Betreffende de combinatie van drie middelen uit de drie verschillende farmacologische klassen zijn niet of nauwelijks gegevens beschikbaar.

Er is dringend behoefte aan meer gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek met verschillende combinaties.

7. Conclusie

Bij verergering van pulmonale arteriële hypertensie ondanks optimale behandeling met één geneesmiddel kan men een combinatiebehandeling van twee middelen uit verschillende farmacologische groepen overwegen. Op grond van de beschikbare gegevens komt de combinatie van bosentan met iloprost of epoprostenol of de combinatie van sildenafil met epoprostenol in aanmerking. Er zijn nog onvoldoende gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd om de waarde van alle verschillende *combinaties* van middelen die zijn geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie vast te stellen. Er zijn wel aanwijzingen dat in veel gevallen bij patiënten die met toepassing van monotherapie onvoldoende verbetering tonen door toepassing van verschillende combinaties een verdere verbetering kan worden bereikt. Totdat er meer en duidelijkere resultaten van goed opgezet en uitgevoerd klinisch onderzoek beschikbaar komen, moeten voorsnog de andere combinatiebehandelingen bij pulmonale arteriële hypertensie als experimenteel worden beschouwd. Dit geldt ook voor combinatiebehandelingen met meer dan twee geneesmiddelen.

Met nadruk wordt erop gewezen dat te allen tijde individuele kenmerken van een patiënt (bijvoorbeeld contra-indicaties) uiteindelijk een combinatie kunnen bepalen.

Literatuur

- Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004;126:35S-62S.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. Chest 2007;131:1917-1928.
- Benza RL, Park MH, Keogh A, Girgis RE. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. J Heart Lung Transplant 2007;26:437-446.
- Boonstra A, Snijder RJ, van der Heijden HFM, van den Elshout FJJ. Diagnostiek en behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Van Zuiden Communications, Alphen aan den Rijn, 2004.

- Davidse W, Perenboom RJM. Evaluatie inzet epoprostenol en bosentan bij pulmonale hypertensie. TNO-rapport K&D/PG/2004.177.
- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-1665.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-2157.
- Galiè N, Humbert M, Vachiéry J-L, Vizza CD, Kneussl M, Manes A et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-1502.
- Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle Ph, Haworth S, Higenbotham T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:2243-2278.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A et al. Oral sildenafil as long-term adjunct to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-164.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weismann N et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-522.
- Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005;96:1334-1336.
- Halank M, Kolditz M, Opitz C, Hoeffken G, Ewert R. Successful switch from long-term intravenous iloprost to non-invasive combination therapy in idiopathic pulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:54-59.
- Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-1010.
- Hoepfer MM, Galiè N, Simonneau G, Rubin LJ. New treatments for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1209-1216.
- Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 2006;28:691-694.
- Hoepfer MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858-863.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Resp J* 2004;24:353-359.
- Jacobs W, Boonstra A, Marcus JT, Postmus PE, Vonk Noordegraaf A. Addition of prostanoids in pulmonary hypertension deteriorating on oral therapy. *Nog niet voor publicatie aangeboden*.
- Lunze K, Gilbert N, Mebus S, Miera O, Fehske W, Uhlemann F et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 2006;36 suppl 3:32-38.
- Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A et al. Addition of sildenafil to bosentan therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-475.
- McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:14S-34S.
- McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;174:1257-1263.
- Minai OA, Arroliga AC. Long-term results after addition of sildenafil in idiopathic PAH patients on bosentan. *South Med J* 2006;99:880-883.
- Miwa K, Matsubara T, Uno Y, Yasuda T, Sakata K, Tsuda T et al. Combination therapy with oral sildenafil and beraprost for pulmonary arterial hypertension associated with CREST syndrome. *Int Heart J* 2007;48:417-422.
- Miyamoto S, Ngaya N, Sato T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison

- with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161 2 Pt 1:487-492.
- National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;63(Suppl II):ii1-ii41.
 - O'Callaghan D, Gaine SP. Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:169-185.
 - Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber F-X et al. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen hypertonie. *Clin Res Cardiol* 2007;96:301-330.
 - Provencher S, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Clinical challenges in pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:622S-628S.
 - Puri A, McGoon MD, Kushwata SS. Pulmonary arterial hypertension: current therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:319-329.
 - Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
 - Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:7S-10S.
 - Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:111-115.
 - Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005;143:282-292.
 - Ruiz MJ, Escribano P, Delgado JF, Jiménez C, Tello R, Gómez MA et al. Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary arterial hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experience. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1353-137.
 - Sahara M, Takahashi T, Imai Y, Nakajima T, Yao A, Morita T et al. New insights in the treatment strategy for pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006;20:377-386.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 31 maart 2008.