



Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden



„Neue Therapieoptionen bei präkapillärer pulmonaler Hypertonie“

Michael Halank

Medizinische Klinik und Poliklinik I

(Direktor Med. Klinik I: Prof. Dr. med. G. Ehninger)

(Bereichsleiter Pneumologie: Prof. Dr. med. G. Höffken)

Interessenkonflikte

Honorar für Vorträge und Berater-Tätigkeiten

Actelion

Bayer Schering

GlaxoSmithKline

Lilly

Novartis

Pfizer

United Therapeutics

Diagnose pulmonale Hypertonie

(invasiv gemessen)

PAP_m in Ruhe : ≥ 25 mmHg¹
(normaler PAPm: 14 ± 3.3 mmHg)²

1 Badesch JACC 2009;54:S55-66

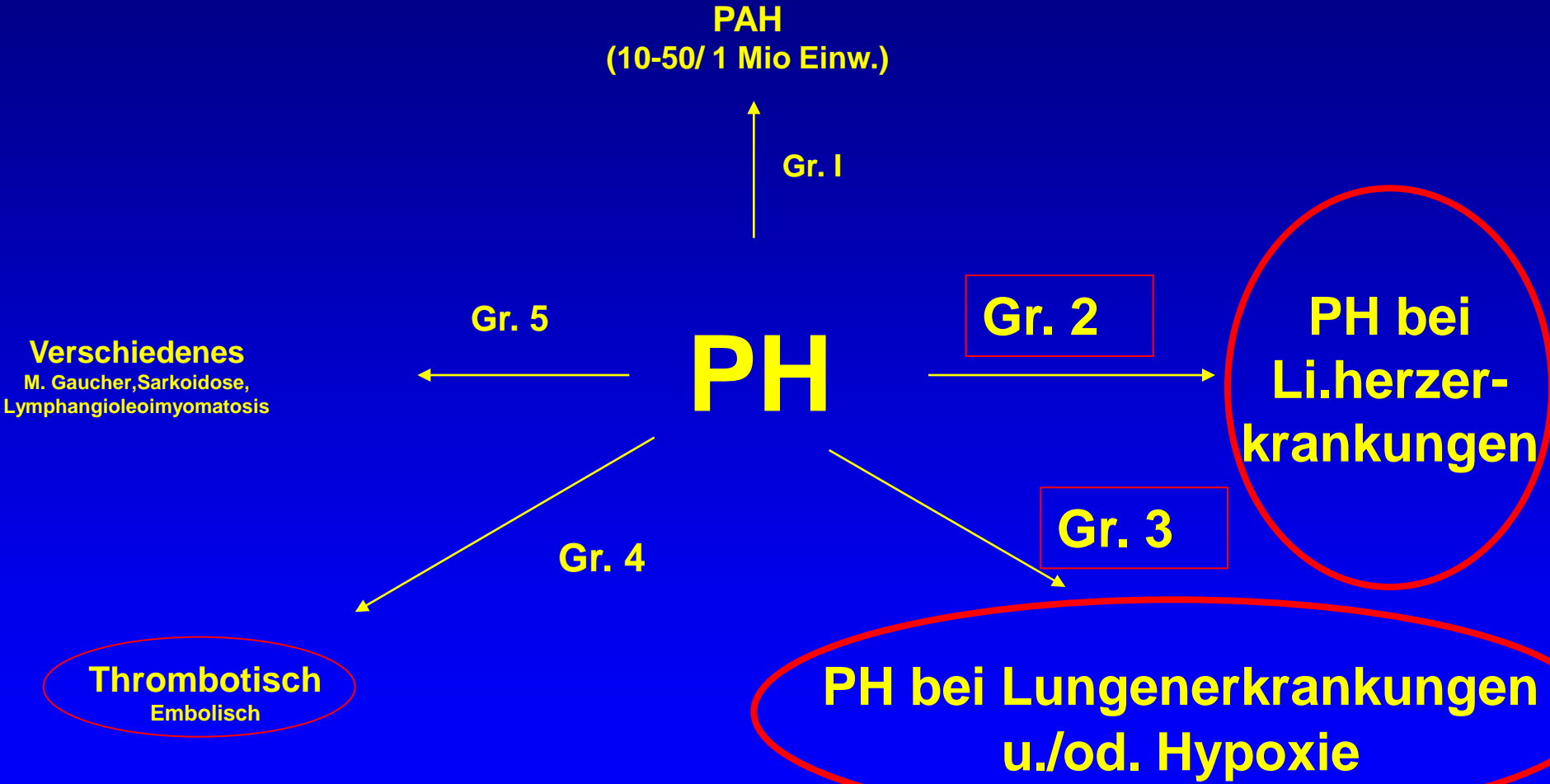
2 Kovacs ERJ 2009;34:888-894

Diagnose borderline pulmonale Hypertonie

(invasiv gemessen)

PAP_m in Ruhe : 21-24 mmHg

Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

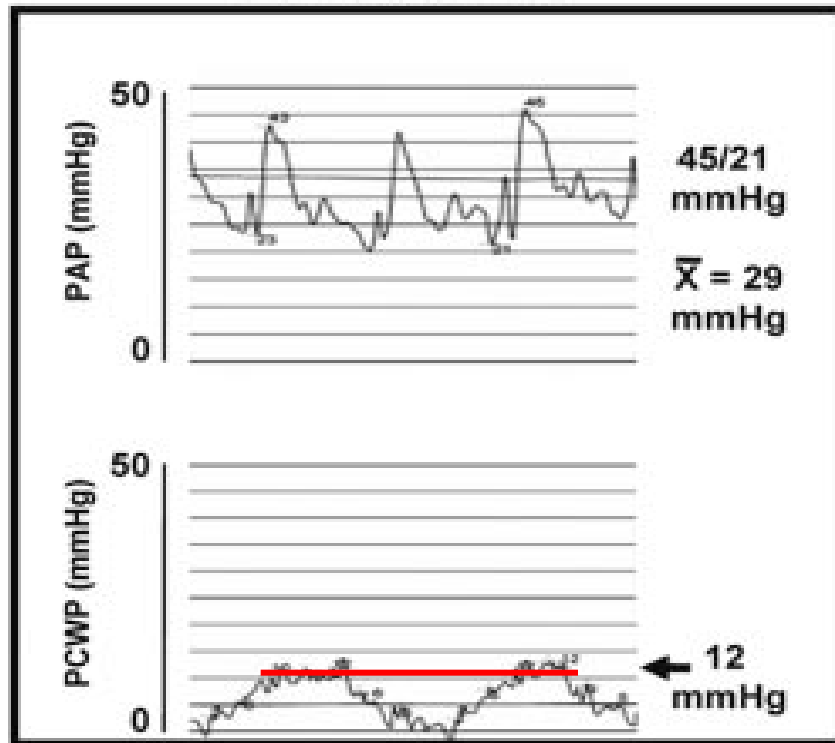


Hämodynam. Einteilung der PH

Definition	Charakteristika	Ätiologische Gruppe
Pulmonale Hypertonie	PAPm \geq 25 mm Hg HZV normal oder reduziert	Alle
<u>Präkapilläre PH</u> 1	PAPm \geq 25 mm Hg <u>PCWP \leq 15 mm Hg</u> HZV normal oder reduziert	Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) Gruppe 3: PH verbunden mit chronischen Lungenerkrankungen Gruppe 4: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) Gruppe 5: PH aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen
<u>Postkapilläre PH</u> 2	PAPm \geq 25 mm Hg <u>PCWP $>$ 15 mm Hg</u> HZV normal oder reduziert	Gruppe 2: PH verbunden mit Linksherzerkrankungen
Passiv	TPG \leq 12 mm Hg	(PAP _m -PCWP)
Reaktiv	TPG $>$ 12 mm Hg	
(„out of proportion“)		

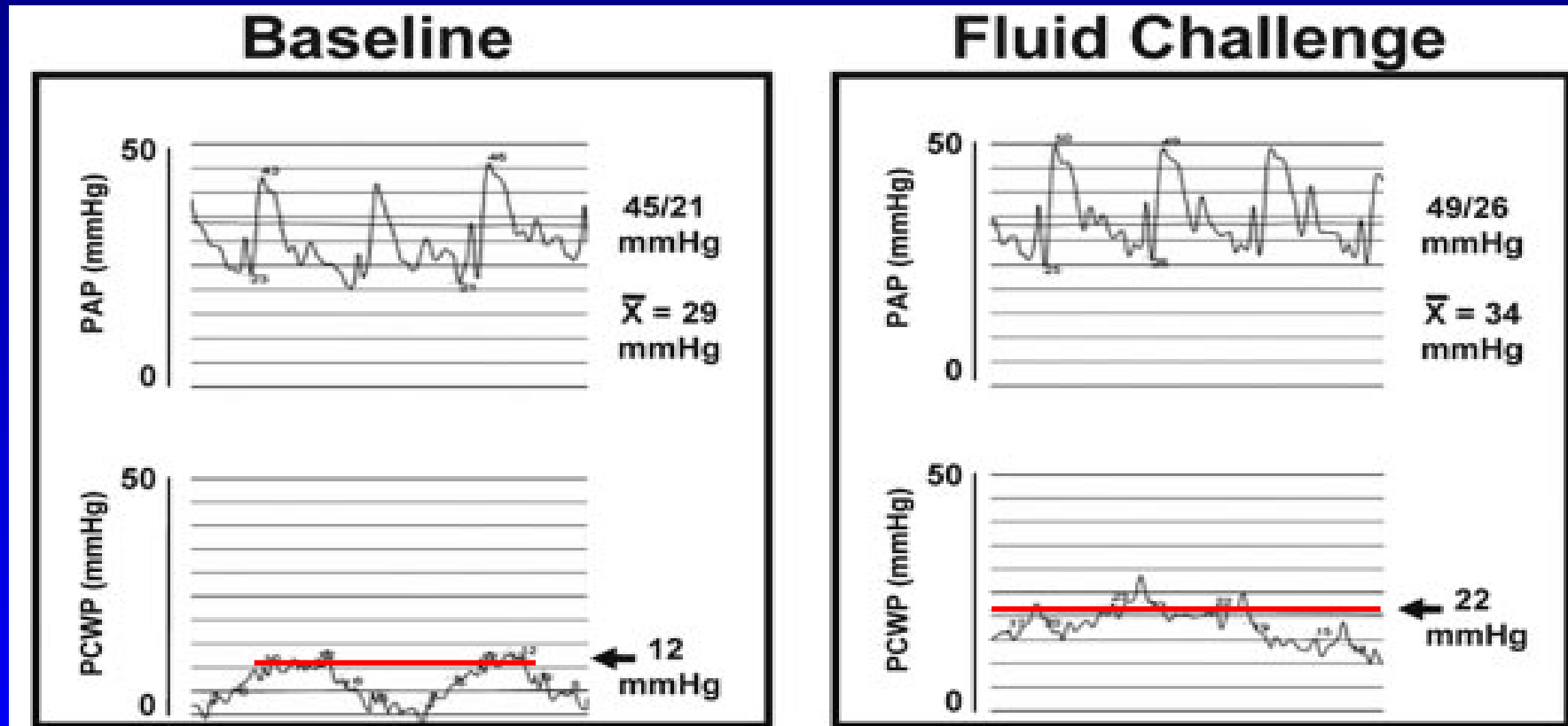
Formal präkapilläre pulmonale Hypertonie

Baseline



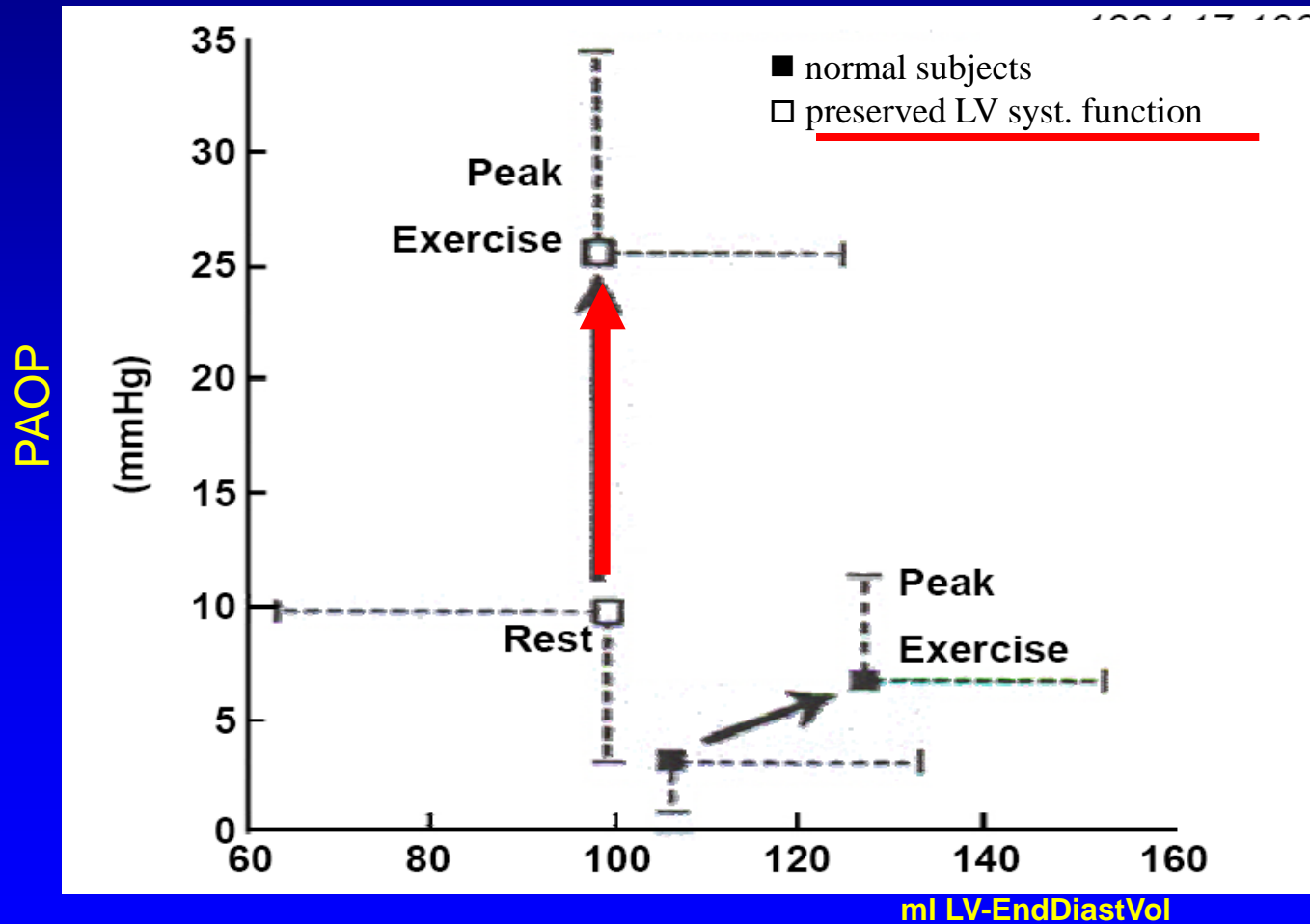
Li.herzinsuff. mit eingeschränkter
oder erhaltener systol. Fkt. ?

LV-diast. Dysfunktion assoziierte PH

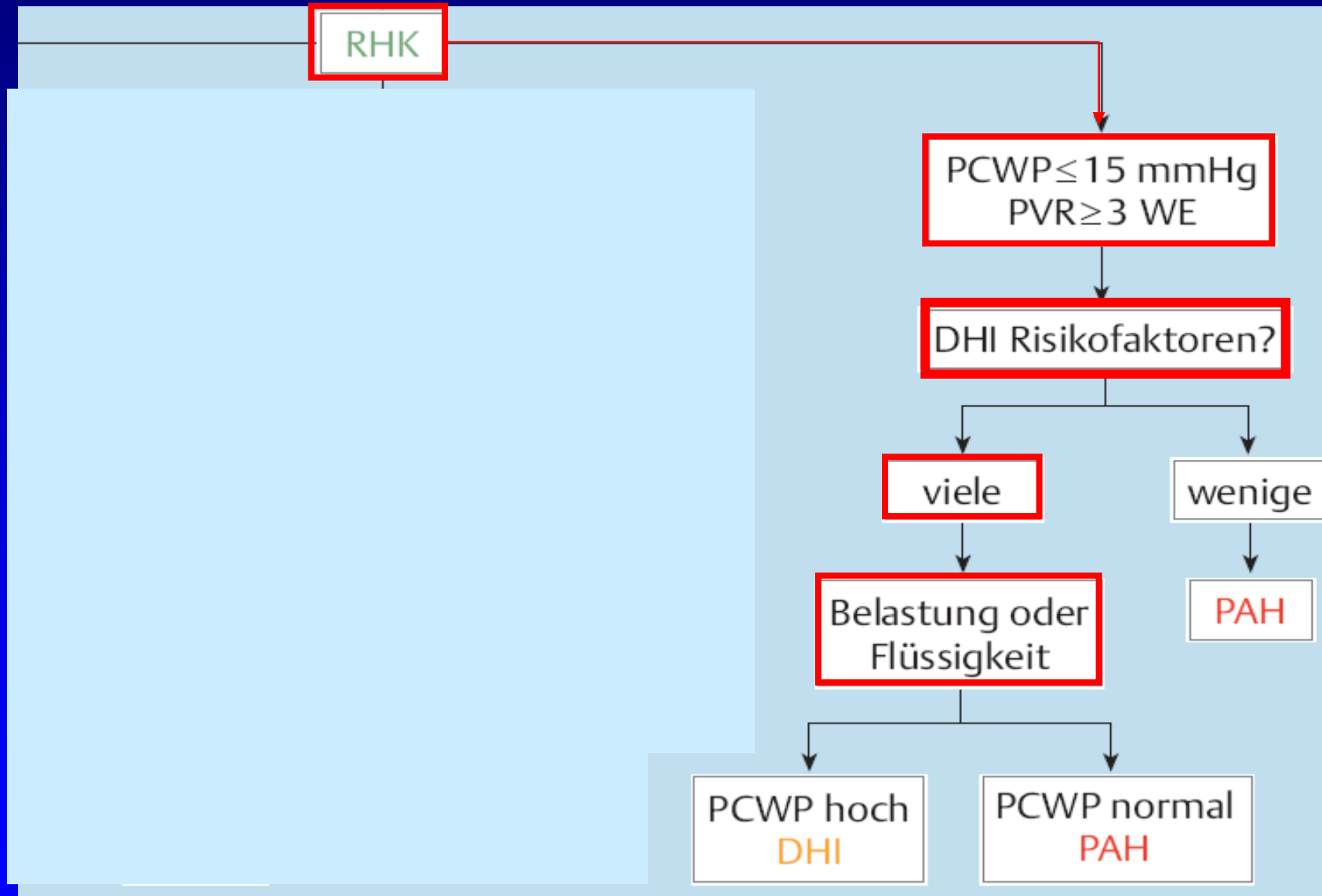


1l NaCl über 20 min oder bis PCWP > 15 mmHg mit Symptomen

Belastungsinduz. Anstieg des PAOP bei LV diast. Dysfunktion



Pulmonale Hypertonie bei Patienten mit PC < 15 und Hinweis auf LV diast. Dysfunktion



> 65 J
Diab.
RR ↑
Vorhoffli
metabol
Syndr.
LA ↑
etc.

Präkapilläre PH



**Neue
Therapieoptionen ?**

PAPm \geq 25 mm Hg

PCWP \leq 15 mm Hg

HZV normal oder reduziert

Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Gruppe 3: PH verbunden mit chronischen Lungenerkrankungen

Gruppe 4: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Gruppe 5: PH aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen

CTEPH

Therapie der Wahl:

Thrombendarteriektomie

Indikation der TEA:

PVR $>300 \text{ dyn} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$

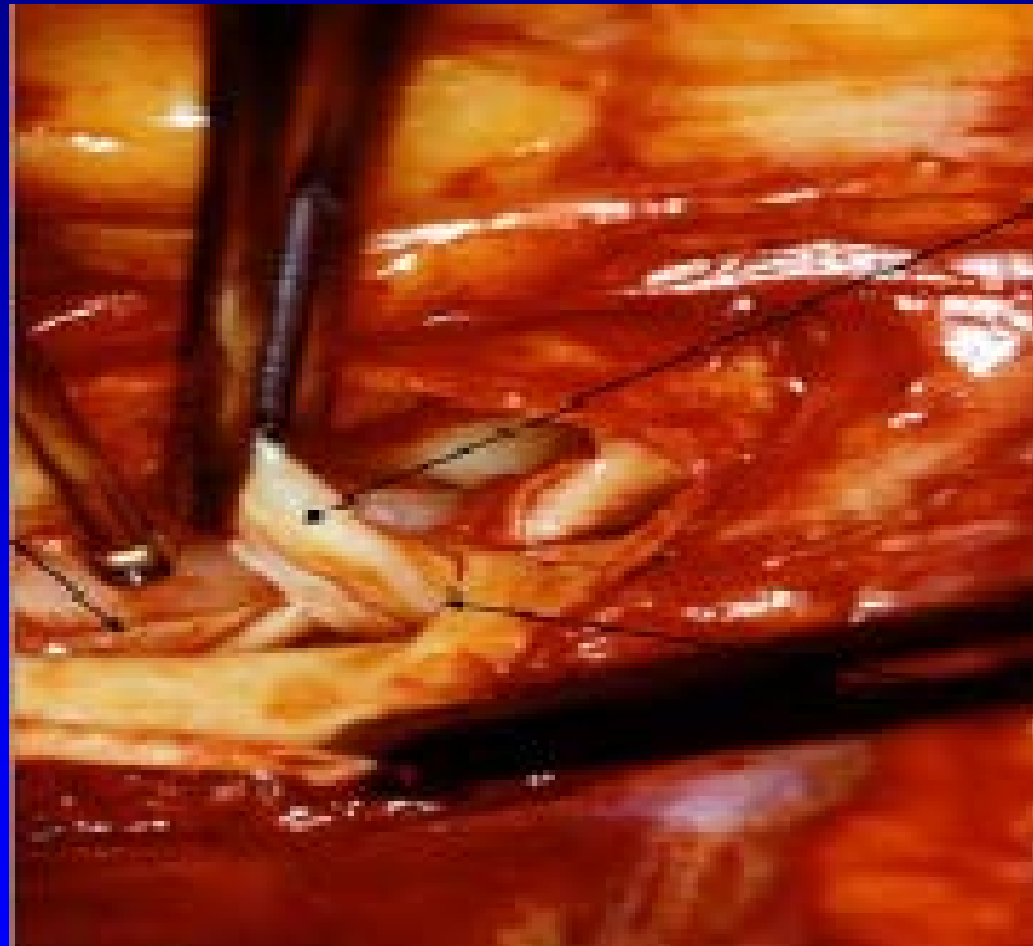
WHO Klasse III od. IV

prox. Lokalisation (Hauptst., Lappen-, prox. Segmentart.)

∅ schweren Komorbiditäten

Intraoperative Ansicht bei pulmonaler Thrombendarteriektomie

Freies Lumen (PA)



Thromboembolisches Material

Obstruiertes Lumen (PA)

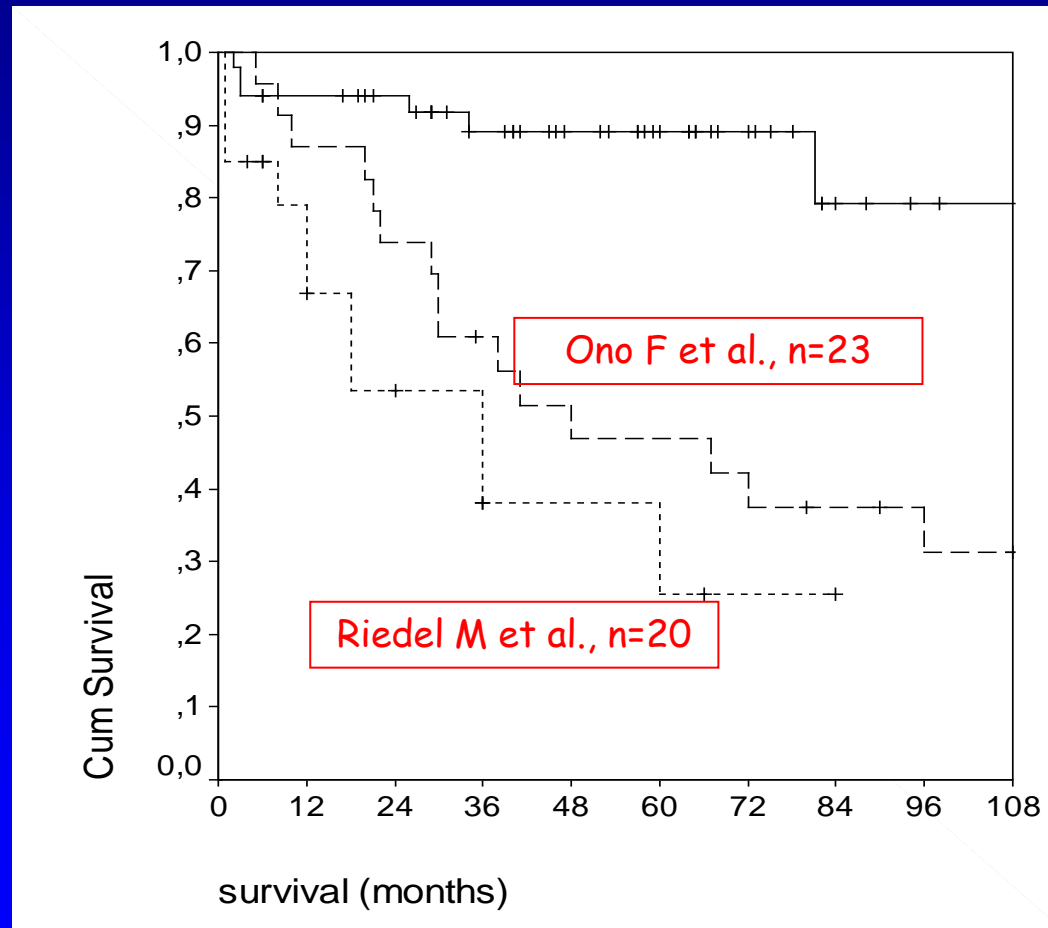
Operationspräparat nach pulmonaler Thrombendarteriektomie



Langer J Thorac Cardiovasc Surg 126:874-5

Therapie der inop. CTEPH ?

Hinweis für evtl. Verbesserung des Langzeitüberlebens bei inop. CTEPH durch PAH-Medikamente



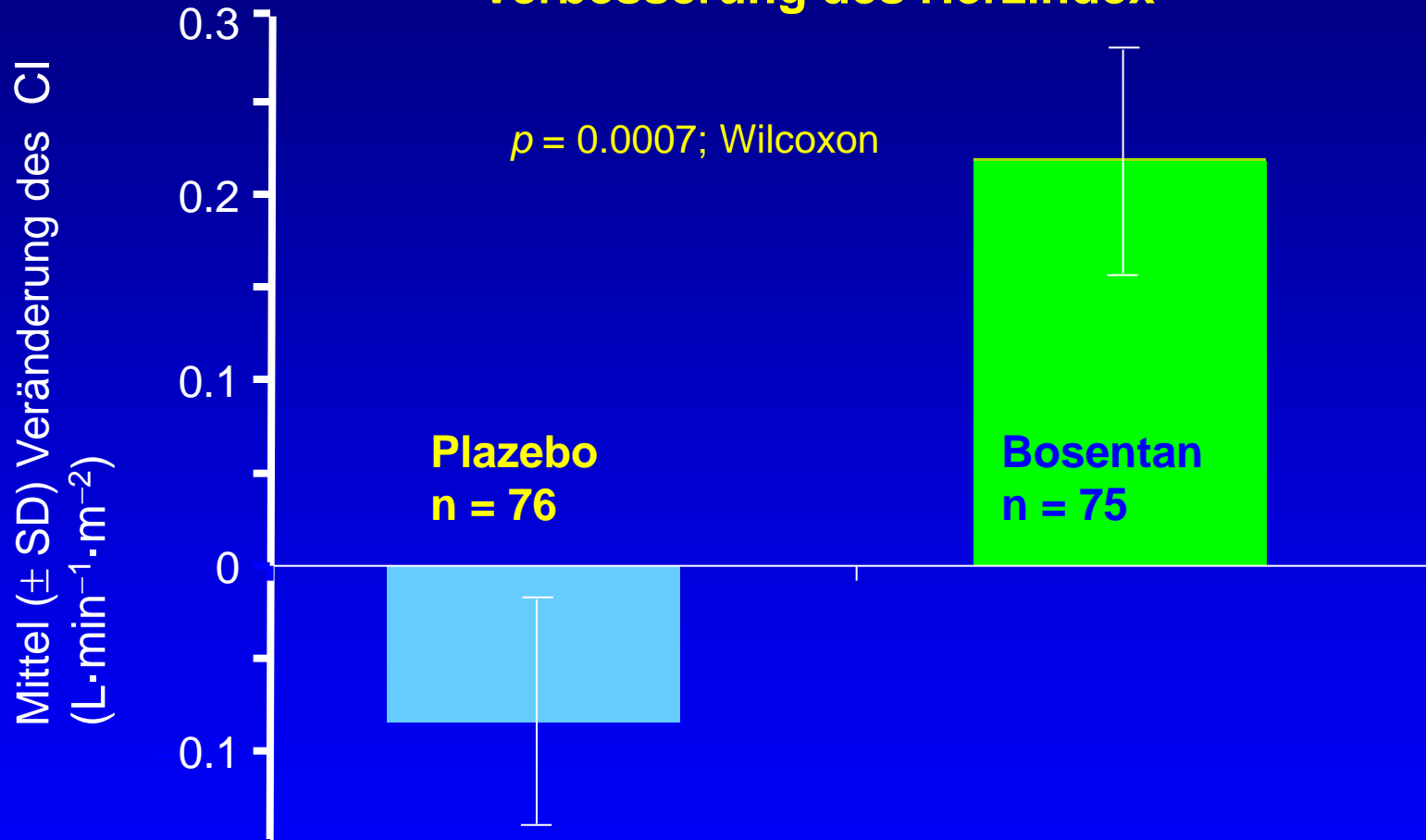
spezif. behandelte
CTEPH Pat (n= 50)
52±30 Monate

nicht spezif. be-
handelte Pat.

Bosentan

Benefit-Studie

Verbesserung des Herzindex

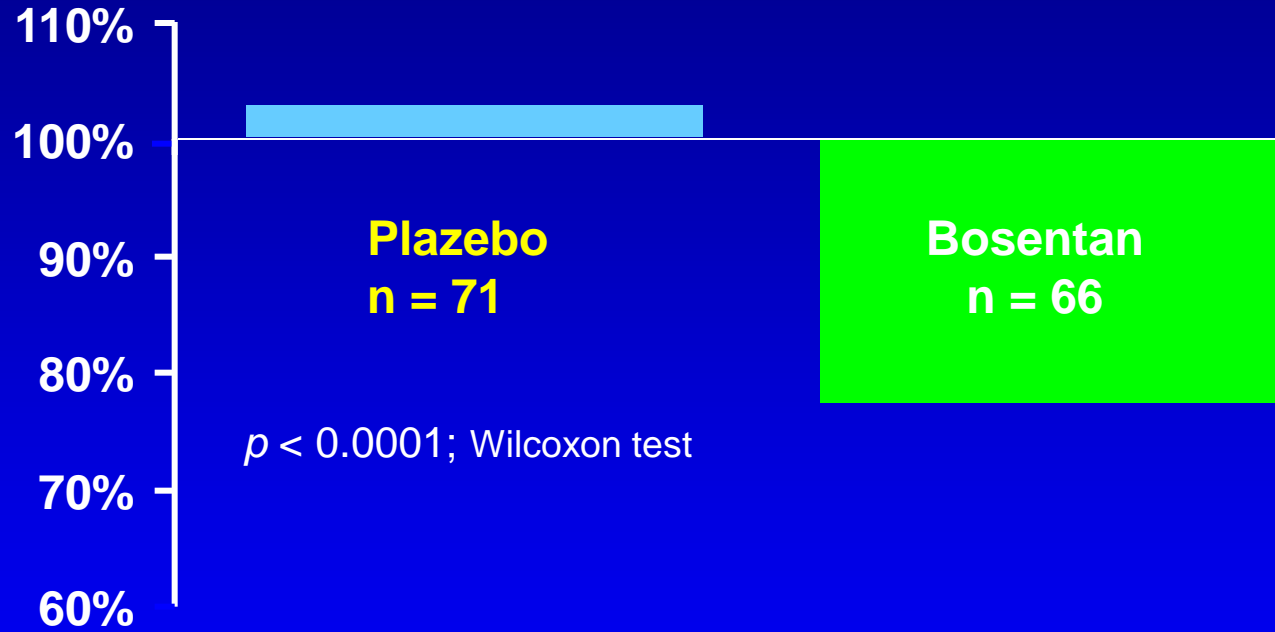


*Veränderung Beginn vs. 16 Wochen

Bosentan

Benefit-Studie
Reduktion des PVR um 24%

% des PVR Beginn vs. 16 Wochen
geometrisches Mittel)



BENEFIT-Studie: Keine Verbesserung des 6-Minuten Gehtestes

6-Min.Gehstrecke	Plazebo (n = 73)	Bosentan (n = 67)
Beginn (Mittel \pm SD, m)	344.5 \pm 82.6	340.0 \pm 85.3
Woche 16 (Mittel \pm SD, m)	345.3 \pm 109.5	342.9 \pm 106.5
Veränderung (mean \pm SD, m)	0.8 \pm 80.9	2.9 \pm 65.0
Behandlungseffekt* (m)	2.2 m <i>p</i> = 0.5449;	

∅ Verbesserung der WHO-FC oder der TCW

Medikamentöse Therapie der inoperablen CTEPH

(Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz)

- ▶ *Eine gezielte Therapie mit PAH-Medikamenten darf nur in erfahrenen Zentren eingeleitet werden (Definition entsprechend der Europäischen Leitlinien in **Tab. 4**).*
- ▶ *Bevor diese Patienten mit einer gezielten PAH-Therapie behandelt werden, sollte geprüft werden, ob sie an einer klinischen Studie teilnehmen können. Auskunft dazu geben die großen PH-Zentren sowie die PH-Selbsthilfegruppe (pulmonale hypertonie e.V).*

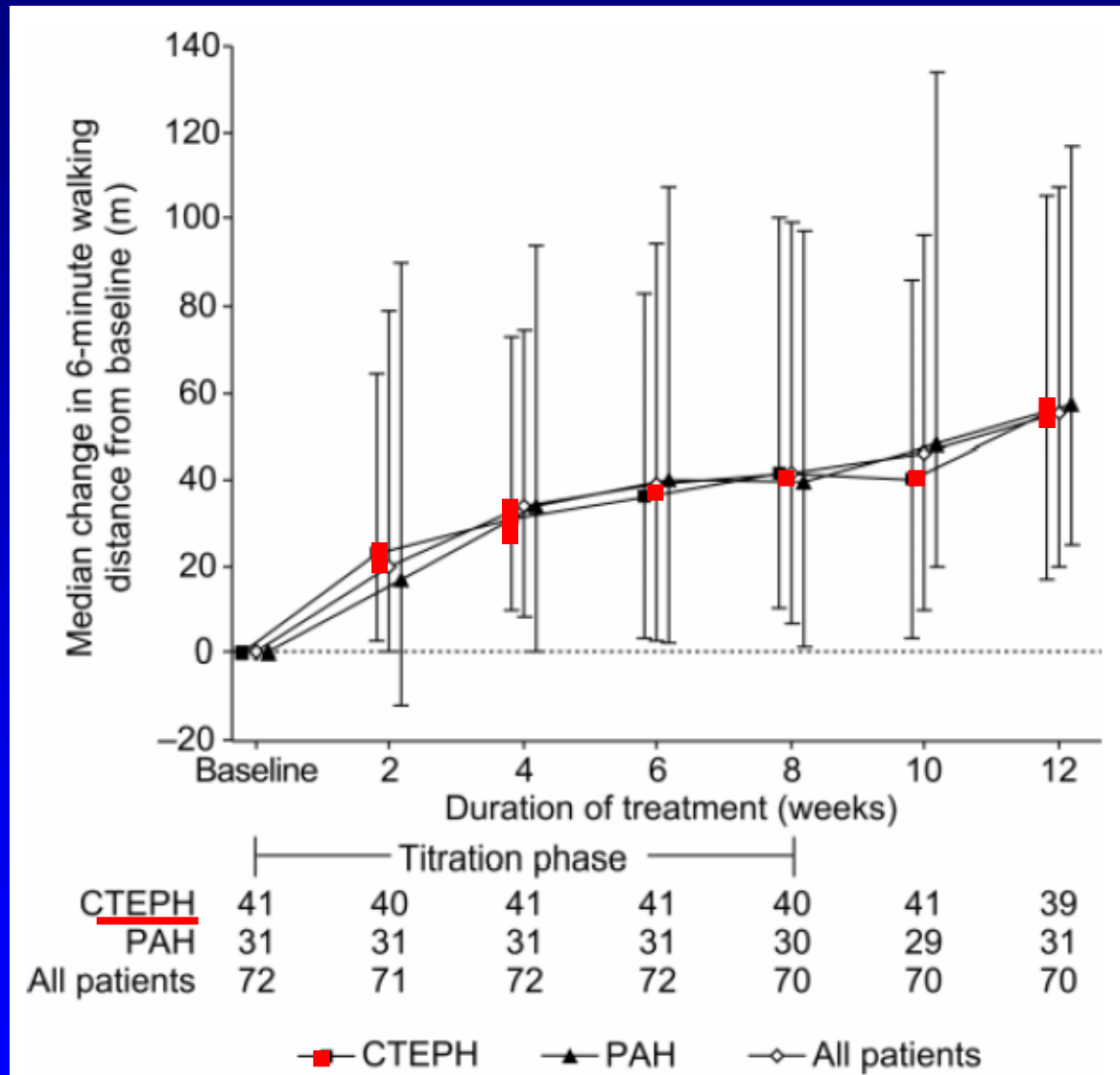
Table 34 Recommendations for a pulmonary hypertension referral centre

Statement	Class ^a	Level ^b
Referral centres are required to provide care by a multiprofessional team (<u>cardiology and respiratory medicine physicians, clinical nurse specialist, radiologists, psychological and social work support, appropriate on-call expertise</u>)	I	C
Referral centres are required to have <u>direct links</u> and quick referral patterns to <u>other services</u> (such as CTD service, family planning service, PEA service, lung transplantation service, adult congenital heart disease service)	I	C
A referral centre should follow at least 50 patients with PAH or CTEPH and should receive at least <u>two new referrals per month with documented PAH or CTEPH</u>	IIa	C
Referral centres should perform at least 20 vasoreactivity tests in PAH patients per year	IIa	C
Referral centres should participate in collaborative clinical research in PAH, which includes <u>phase II and phase III clinical trials</u>	IIa	C

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Riociguat bei inop. CTEPH und bei PAH



Präkapilläre PH

PAPm \geq 25 mm Hg

PCWP \leq 15 mm Hg

HZV normal oder reduziert

Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Gruppe 3: PH verbunden mit chronischen Lungenerkrankungen

Gruppe 4: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Gruppe 5: PH aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen

**Neue
Therapieoptionen ?**

Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen

Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010

Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010

Dtsch Med Wschr 2010;135:S115-124

Autoren

M. M. Hoeper¹ S. Andreas² A. Bastian³ M. Claussen⁴ H. A. Ghofrani⁵ M. Gorenflo⁶ C. Grohé⁷
A. Günther⁸ M. Halank⁹ P. Hammerl² M. Held¹⁰ S. Krüger¹¹ T. J. Lange¹² F. Reichenberger⁵
A. Sablotzki¹³ G. Staehler¹⁴ W. Stark¹⁵ H. Wirtz¹⁶ C. Witt¹⁷ J. Behr¹⁸

Patienten mit Lungenerkrankungen und PH nicht systematisch mit PAH-Medikamenten zu behandeln, solange es dazu keine soliden Daten gibt. Dies gilt unabhängig von der zugrundeliegenden Lungenerkrankung.

Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen

Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010

Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010

Autoren

M. M. Hoepfer¹ S. Andreas² A. Bastian³ M. Claussen⁴ H. A. Ghofrani⁵ M. Gorenflo⁶ C. Grohé⁷
A. Günther⁸ M. Halank⁹ P. Hammerl² M. Held¹⁰ S. Krüger¹¹ T. J. Lange¹² F. Reichenberger⁵
A. Sablotzki¹³ G. Staehler¹⁴ W. Stark¹⁵ H. Wirtz¹⁶ C. Witt¹⁷ J. Behr¹⁸

Gesondert zu betrachten sind allerdings Patienten mit Lungenerkrankungen und schwerer pulmonaler Hypertonie, vor allem dann, wenn die Lungenerkrankung nicht so weit fortgeschritten ist, dass sie zwanglos als alleinige Ursache der PH gelten kann.

Solche Patienten sollten den Empfehlungen der Europäischen Leitlinien folgend in klinische Studien eingeschlossen werden.

Präkapilläre PH

PAPm \geq 25 mm Hg

PCWP \leq 15 mm Hg

HZV normal oder reduziert

Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Gruppe 3: PH verbunden mit chronischen Lungenerkrankungen

Gruppe 4: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

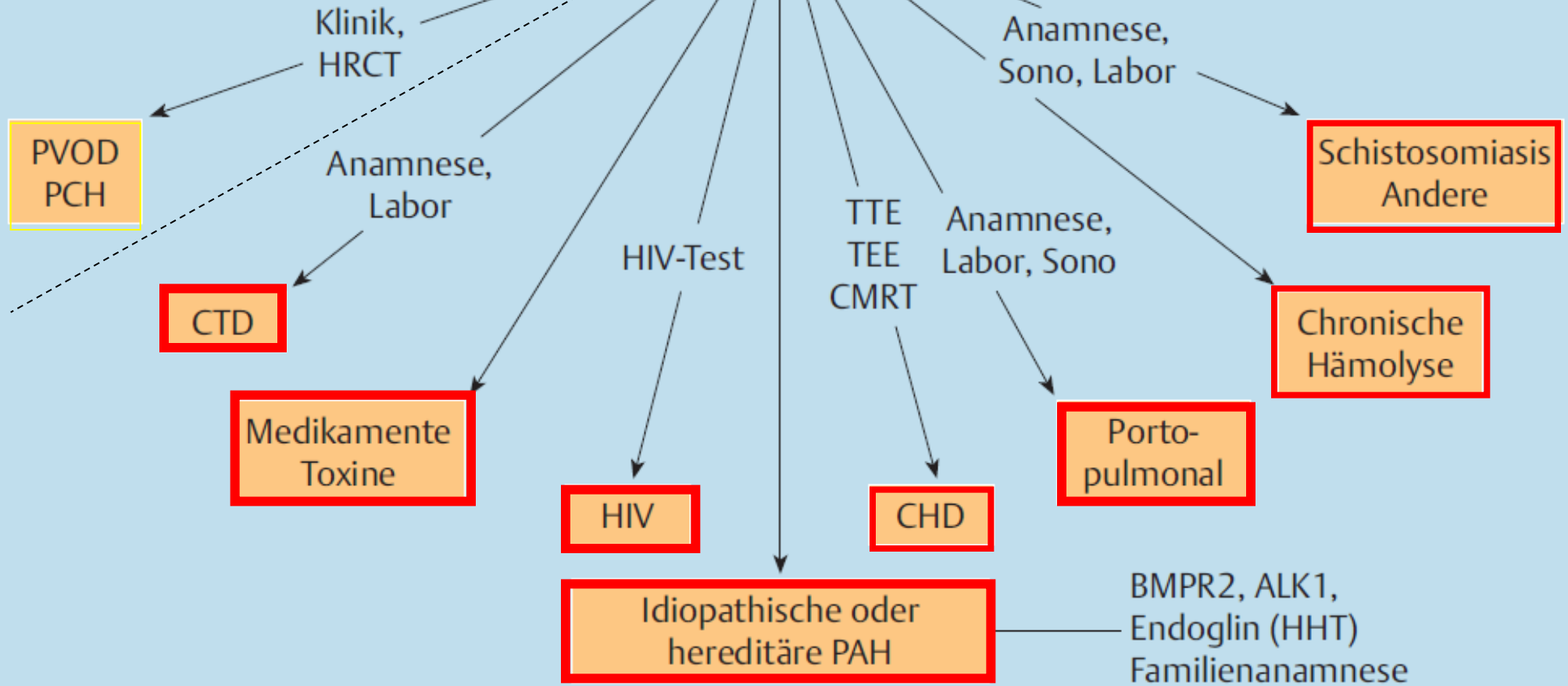
Gruppe 5: PH aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen

**Neue
Therapieoptionen ?**

Rechtsherzkatheter → PAP ≥ 25 mm Hg
PWP ≤ 15 mm Hg

Gezielte Diagnostik ← Ja

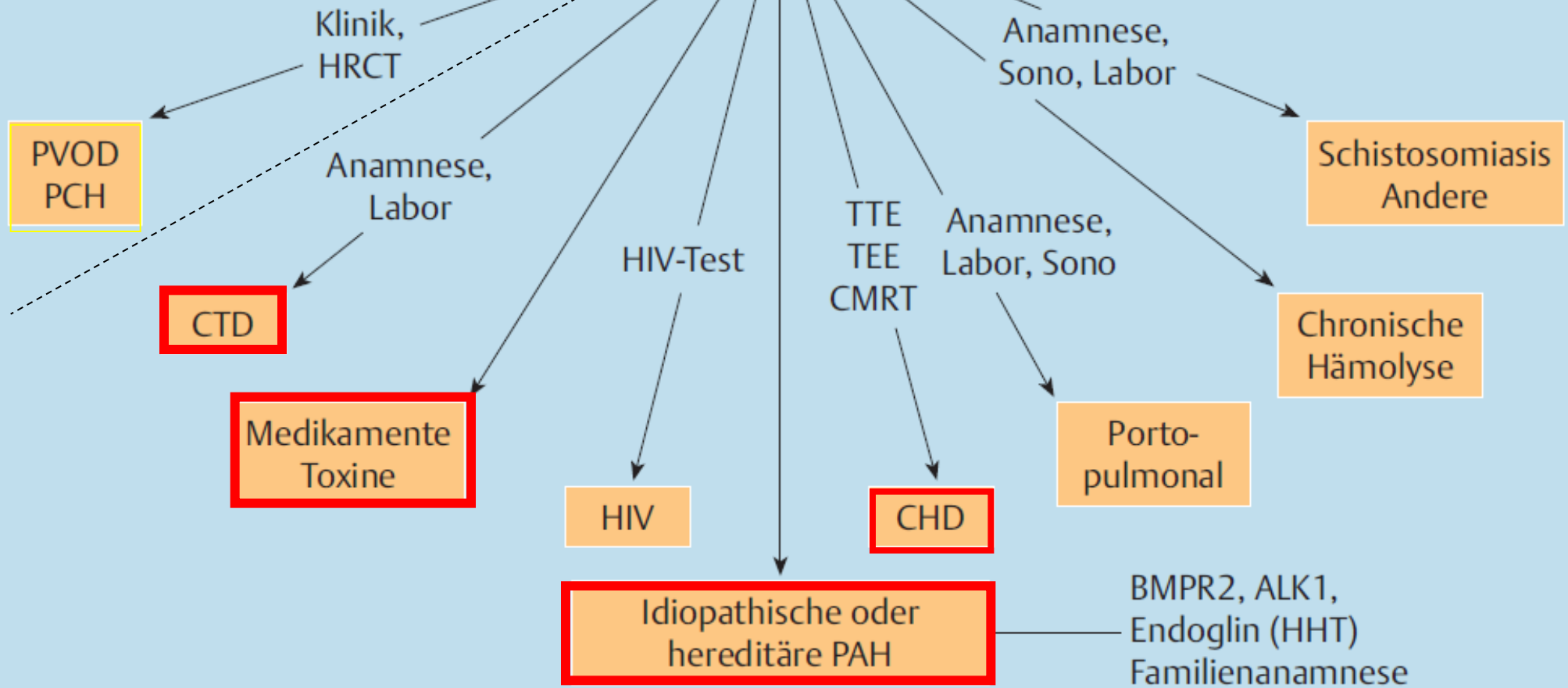
DD der PAH



Rechtsherzkatheter → PAP ≥ 25 mm Hg
PWP ≤ 15 mm Hg

Gezielte Diagnostik ← Ja

Placebokontroll. Therapiestudien



Hämodynamik bei PAH

	WHO-FC II	WHO-FC III/IV (77% / 23%)	WHO-FC III/IV (33% / 67%)
PAPm (mmHg)	53±19	57±12	61±15
PCWP (mmHg)	?	8±6	8±3
PVR (dynscm-5)	839±531	1533±624	1858±856
CI II/min/m2)	2,7±0,8	1,7±0,6	1,5±0,4
RAP (mmHg)	7±5	10±6	13±6
6 MWD (m)	438±86	287±112	228±114

„Early Study“ Galie
Lancet 2008; 371:2093-2100

„Ilo iv Daten“
Hoepfer ERJ 2009; 34:132-137

♂ 59J: WHO-FC III: PAPm:36 mmHg, **PVR: 412 dynscm-5** CI:2, 4l, RAP: 10 mmHg, PCWP: 13 mmHg

6-MWD: 350 m

IPAH (WHO III) ?

Hämodynamik bei PAH

	WHO-FC II	WHO-FC III/IV (77% / 23%)	WHO-FC III/IV (33% / 67%)
PAPm (mmHg)	53±19	57±12	61±15
PCWP (mmHg)	?	8±6	8±3
PVR (dynscm-5)	839±531	1533±624	1858±856
CI II/min/m2)	2,7±0,8	1,7±0,6	1,5±0,4
RAP (mmHg)	7±5	10±6	13±6
6 MWD (m)	438±86	287±112	228±114

„Early Study“ Galie
Lancet 2008; 371:2093-2100

„Ilo iv Daten“
Hooper ERJ 2009; 34:132-137

♂ 59J: WHO-FC III: PAPm:36 mmHg, PVR: 412 dynscm-5 CI:2, 4l, RAP: 10 mmHg, PCWP: 13 mmHg

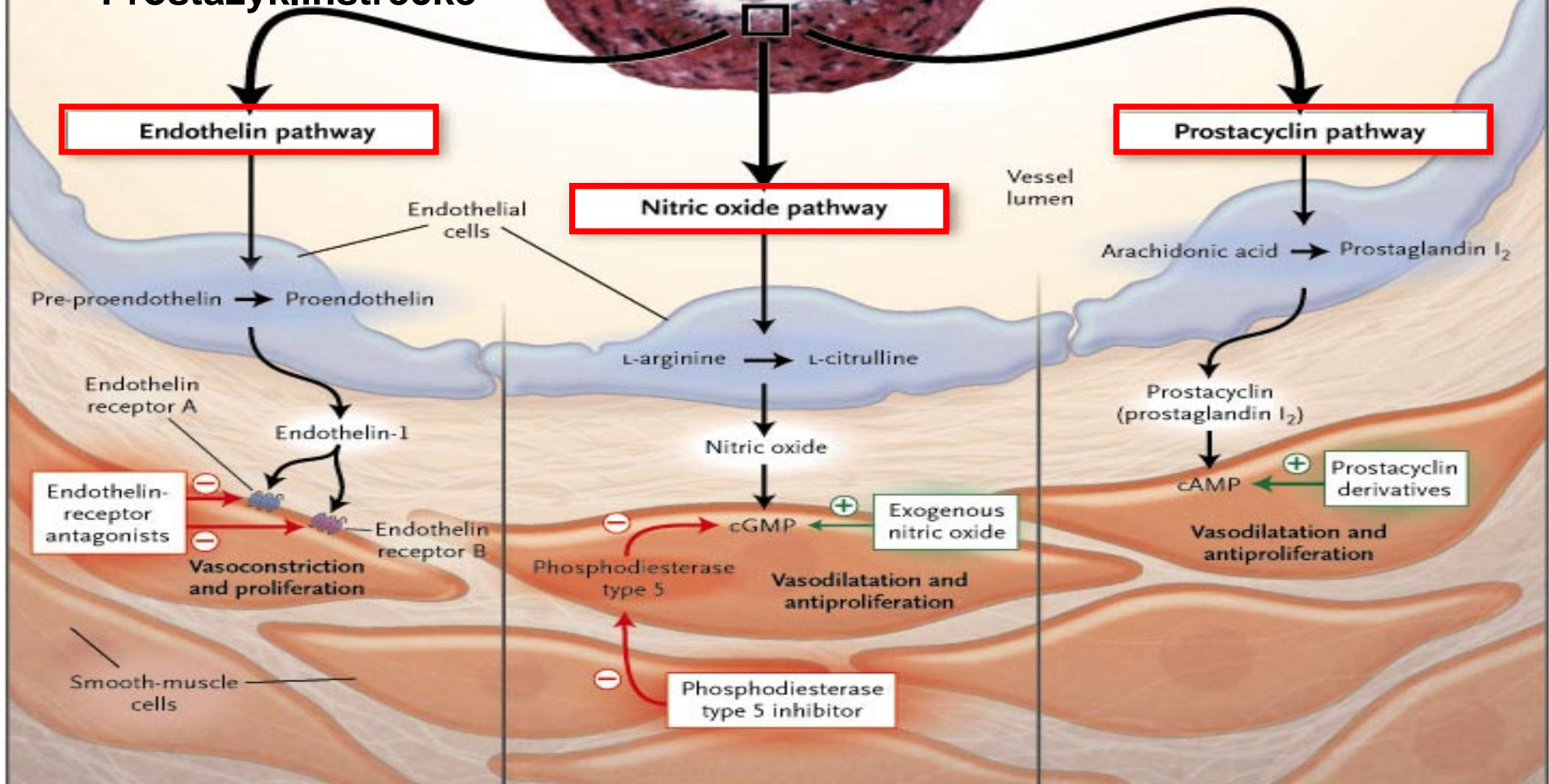
6-MWD: 350 m

∅ IPAH (WHO III) !

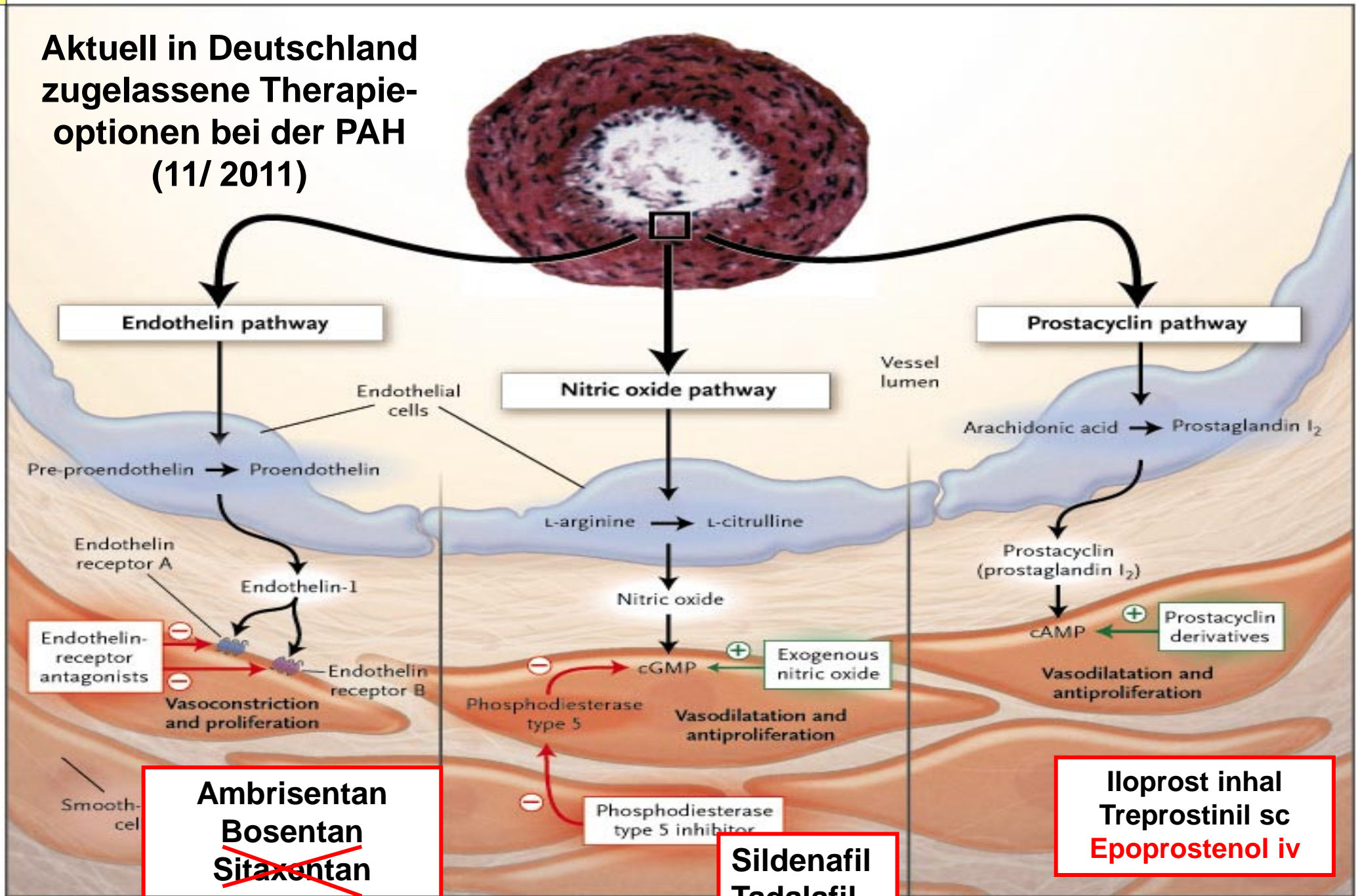
Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH)

Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010

**Etablierte Therapieansätze
im Bereich der
Endothelinstrecke
NO-Strecke
Prostazyklinstrecke**



Aktuell in Deutschland zugelassene Therapie- optionen bei der PAH (11/ 2011)



Ambrisentan
Bosentan
~~**Sildenafil**~~
~~**Tadalafil**~~

Sildenafil
Tadalafil

Iloprost inhal
Treprostinil sc
Epoprostenol iv

Sichere Kontrazeption (I-C)
Pneumokokken und Gripeschutzimpfung (I-C)
Kontrollierte Rehabilitation (IIa-B)
Psychosoziale Unterstützung (IIa-C)
Vermeidung körperlicher Überanstrengung (III-C)

Allgemeine Maßnahmen und
unterstützende Therapie

Diuretika (I-C)
Sauerstoff* (I-C)
Orale Antikoagulation
IPAH, HPAH und Appetitzügler-PAH (IIa-C)
APAH (IIb-C)
Digoxin (IIb-C)

Zuweisung zum Experten (I-C)

Akuter Vasoreaktivitätstest
(I-C für IPAH)
(IIb-C für APAH)

Vasoreaktiv

Nicht vasoreaktiv

Akute Vasoreagibilitätstestung

Vasoreaktiv

WHO-FC I-III
CCB (I-C)

Anhaltende Besserung
(WHO-FC I-III)

Ja

Nein

Fortsetzung CCB

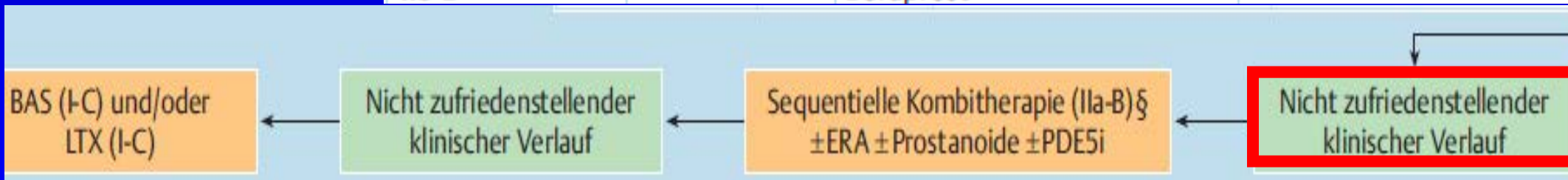
Nicht vasoreaktiv

Initiale Therapie

Empfehlungs-Evidenzgrad	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I-A	Ambrisentan Bosentan Sildenafil	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan , Sildenafil, Epoprostenol i.v., Iloprost inh.	Epoprostenol i.v.
I-B	Tadalafil	Tadalafil, Treprostinil s.c., inh.	
IIa-C	Sitaxentan	Iloprost i.v. Treprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan , Sildenafil, Tadalafil, Iloprost inh., i.v., Treprostinil s.c., i.v., inh., primäre Kombitherapie
IIb-B		Beraprost	

Initiale Therapie

Empfehlungs-Evidenzgrad	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I-A	Ambrisentan Bosentan Sildenafil	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Epoprostenol i.v., Iloprost inh.	Epoprostenol i.v.
I-B	Tadalafil	Tadalafil, Treprostinil s.c., inh.	
IIa-C	Sitaxentan	Iloprost i.v. Treprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Tadalafil, Iloprost inh., i.v., Treprostinil s.c., i.v., inh., primäre Kombitherapie
IIb-B		Beraprost	



Welche Firstline-Therapie ?

**keine Überlegenheit oder Unterlegenheit einer Substanz oder
–klasse gegenüber einer anderen Substanz oder –klasse
bezüglich Effektivität belegt**

Kombinationstherapie

Sequentiell ?

Simultan von Anfang an („hit hart and early“) ?

Überhaupt ?

Wenn dann Einleitung nur im Expertenzentrum !¹

Meta-Analysis of Monotherapy Versus Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

Benjamin D. Fox, BM, BS^{a,b}, Avi Shimony, MD^{a,c}, and David Langleben, MD^{a,*}

6 prospektive random. Studien

In conclusion, this meta-analysis suggests that in PAH CT does not offer an advantage over MT apart from modestly increasing exercise capacity. However, given the paucity of good-quality data, more studies are required to define the efficacy of CT in this population before establishing final guidelines.

rights reserved.

Combination Therapy:

Ongoing or Recently Completed Clinical Trials

14 trials	Current therapy	Added therapy	Patients (n)	Study duration	Primary end point
FREEDOM-C	Bosentan and/ or sildenafil	<u>Treprostinil oral</u>	300	16 weeks	6MWD
AMBITION	Ambrisentan/ tadalafil/combo	<u>Combo vs mono</u>	300	Event-driven	Morbidity/mortality event
Pfizer	Bosentan	Sildenafil	106	12 weeks	6MWD
COMPASS-1	Bosentan	<u>Sildenafil</u>	45	Single dose	PVR
COMPASS-2	Sildenafil	Bosentan	250	Event-driven	Morbidity/mortality event
COMPASS-3	Bosentan	Sildenafil	100	16 weeks	6MWD
ATHENA-1	Sildenafil or tadalafil	Ambrisentan	40	24 weeks	PVR
SERAPHIN	Naïve/PDE-5/PGI/combo	<u>Macitentan</u>	742	Event-driven	Morbidity/mortality event
PATENT	Naïve/PG/ERA	<u>Riociguat</u>	462	12 weeks	6MWD
IMPRES	≥2 current therapies	<u>Imatinib</u>	200	24 weeks	6MWD
Gilead	Stable PAH therapy	<u>Cicletanine</u>	160	12 weeks	6MWD
ATPAHSS	Ambrisentan/ tadalafil/combo	Combo vs mono	63	36 weeks	RV mass/PVR
GRIPHON	ERA, PDE5 or both	<u>Selexipag</u>	670	Event-driven	Morbidity/mortality event
Novartis	Stable PAH therapy	<u>Nilotinib</u>	66	6 months	PVR

Zukünftige Therapieoptionen ?

neue Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Macitentan)

Phosphodiesterase-5-Hemmer (z.B. Vardenafil)

Prostazyklinanaloga (z.B. Trepro p.o.) und -rezeptorAnaloga (z.B. Selexipag)

Neue therapeutische Angriffspunkte ?

Tyrosinkinasehemmung

(Imatinib (Hemmung von platelet-derived growth factor receptor))

cGC-Stimulation (-Aktivierung)

Serotoninrezeptor-Antagonismus
Rho-Kinase-Antagonismus
Ka-Kanalstimulation
etc.

.....

.....

(Endothel-Zell-Transplantation)

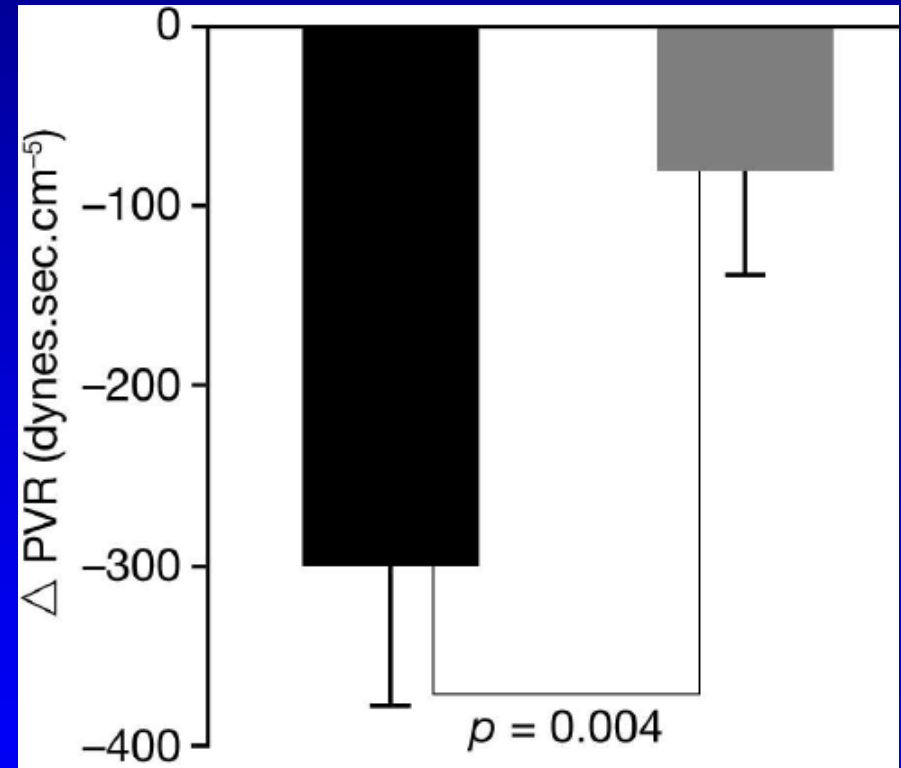
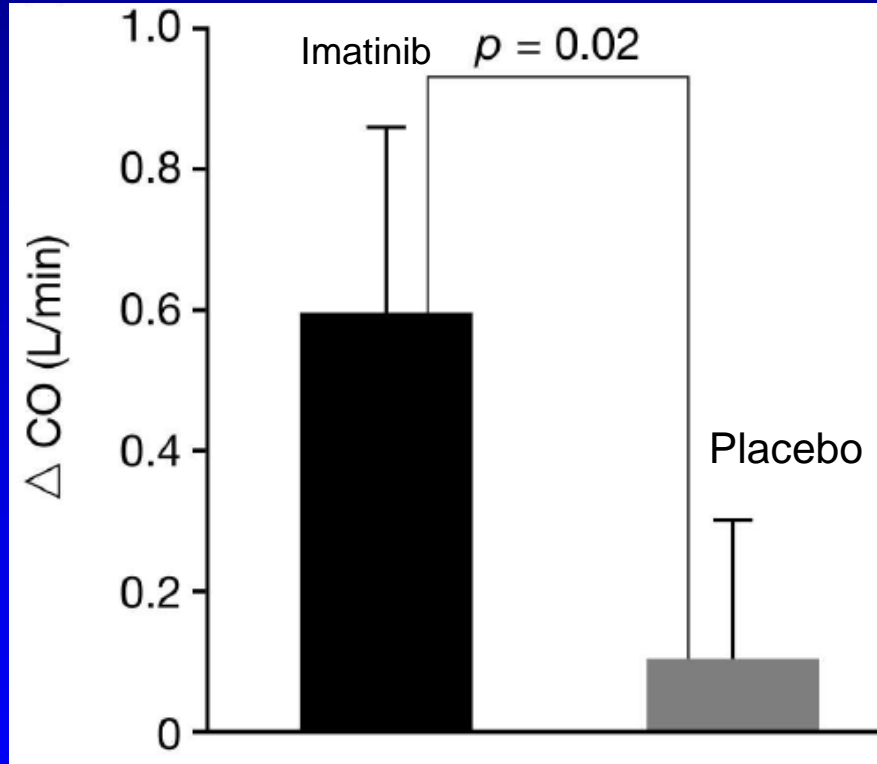
Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors

Table 2 | Non-malignant diseases with involvement of deregulated RTK signalling

Indication	Deregulated RTK pathway targets	Compounds that modulate these targets	Development status
<u>Pulmonary hypertension</u>	PDGFR ^{38,55,65}	Imatinib (Gleevec/Glivec; Novartis) ^{38,66-68}	Phase III
	PDGFR and VEGFR ^{66-68,98,99}	Sorafenib (Nexavar; Bayer/Onyx) ^{153,227,228}	Phase Ib
	PDGFR, VEGFR and FGFR ^{66-68,79,98,99}	SU5614 ⁷⁹	Phase IIb

Imatinib (Glivec®) bei PAH

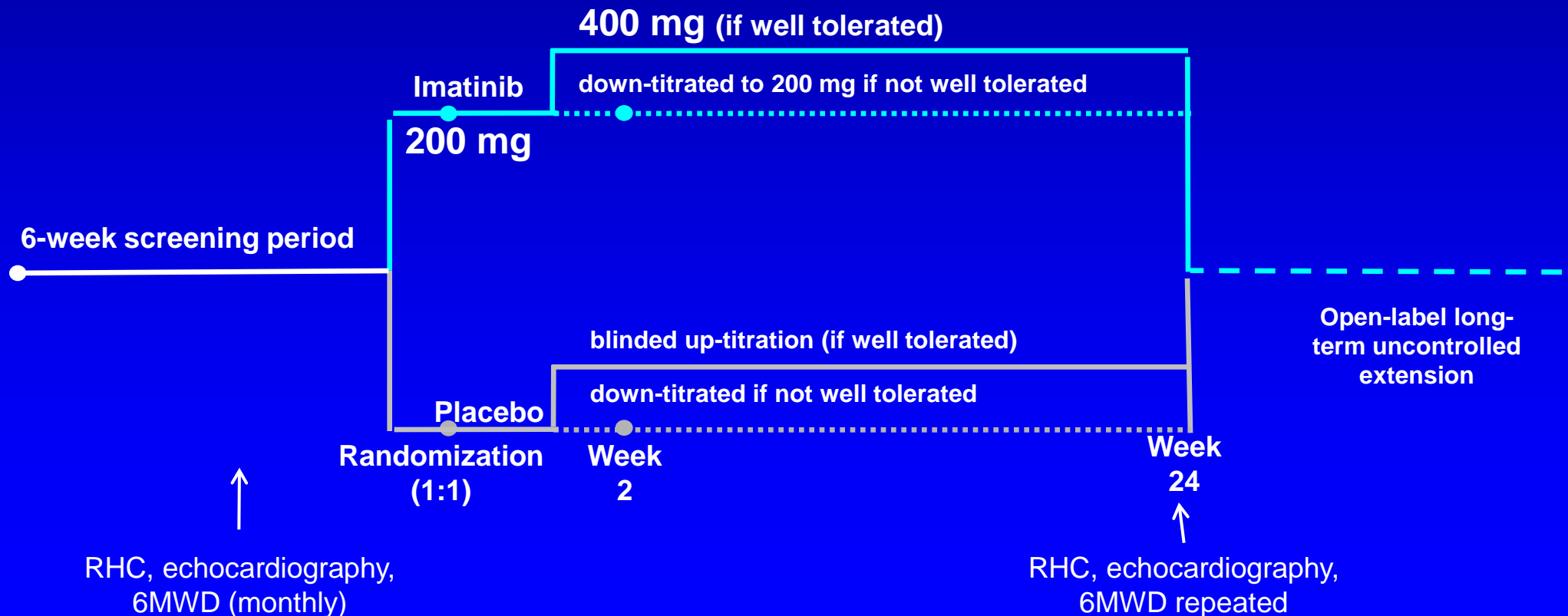
Verbesserung der Hämodynamik nach 6 monatiger Therapie
Phase II - Studie



Imatinib: BI: n=14, Study end: n= 8
Placebo: BI: n=16, Study end: n=12

IMPRES*

- 24-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, tolerability and safety of imatinib
- Enrolled patients with advanced PAH who were symptomatic and had PVR ≥ 800 dynes·s·cm⁻⁵ despite treatment with ≥ 2 PAH drugs



*Imatinib is currently not approved for the treatment of PAH

Hoeper et al. Chest 2011;140:1045A

Patient characteristics and disposition in IMPRES*

- 202 patients randomised (imatinib, n=103; placebo, n=99)
- Mean age 48 years (18–77)
- Mean duration of PAH 5.3 years
- 67.7% WHO Class III
- Mean 6MWD 344m (337 vs. 351m for imatinib and placebo, respectively)
- 67.0% of imatinib and 81.8% of placebo patients completed the study and entered a separate extension study

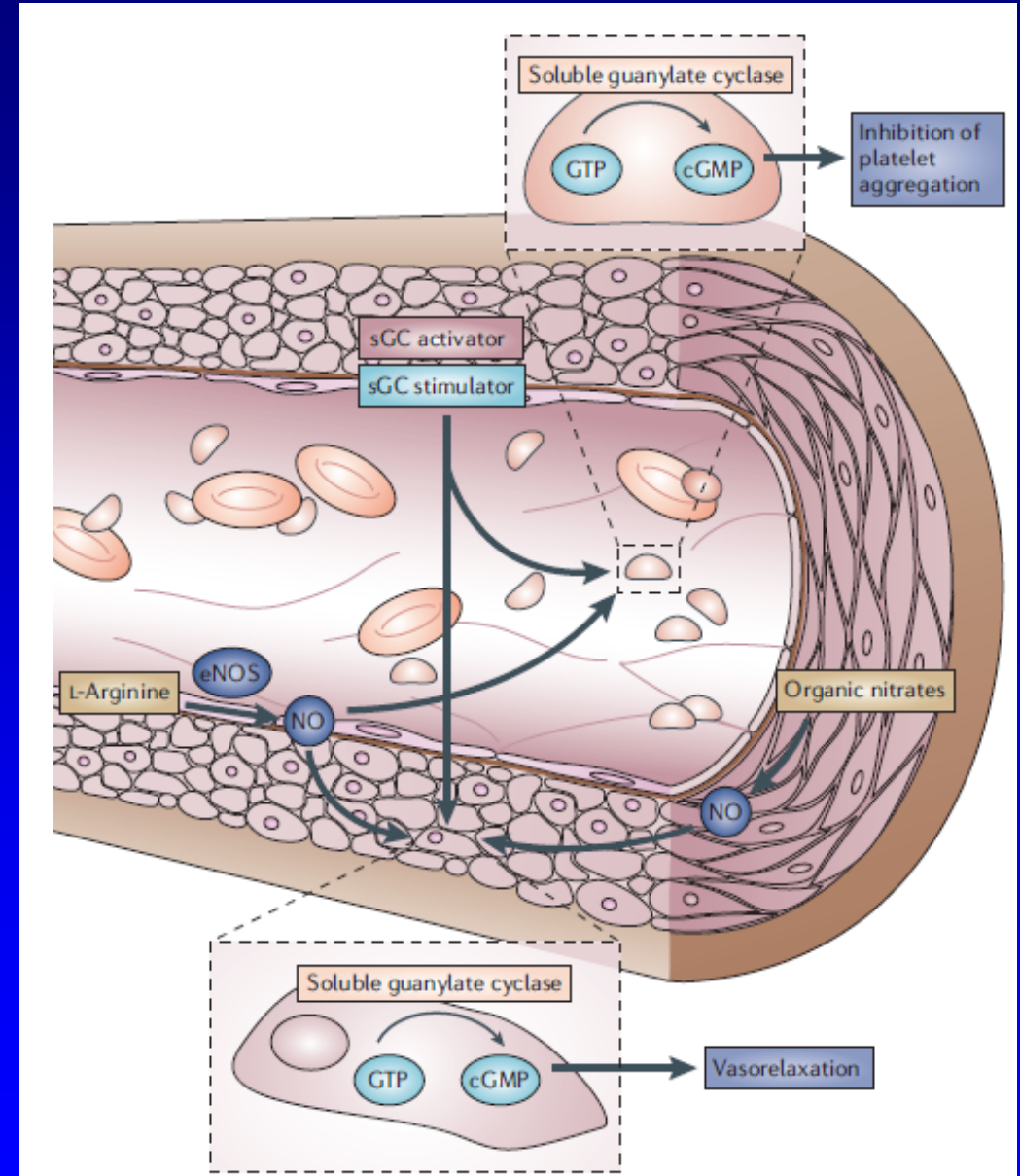
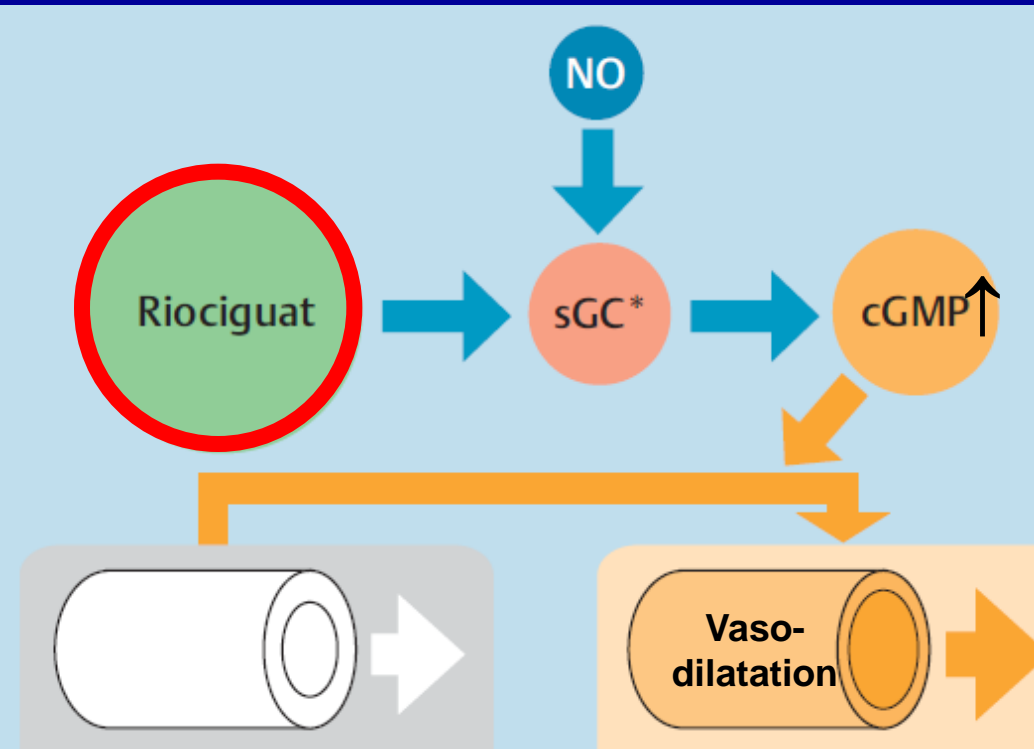
Key findings from IMPRES*

- **Placebo-corrected treatment effects at Week 24 vs. baseline:**
 - **Imatinib improved 6MWD by 32m (p=0.002)**
 - **Imatinib improved PVR (-379 dynes.sec.cm⁻⁵, p<0.001), CO (0.88 L/min, p<0.001) and PAP (p<0.001)**
 - **Imatinib improved NT-pro-BNP values (-45.10 pmol/L, p=0.04)**
- **There was no difference between imatinib and placebo for TTCW at Week 24 (hazard ratio 1.16, p=0.563)**
- **Overall incidence of AEs similar for imatinib and placebo (97% vs. 96%, respectively)**
- **SAEs (44% vs. 30%) and discontinuations were more frequent with imatinib. There were 3 deaths in each group**

Hoeper et al. Chest 2011;140:1045A;

<http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1549437.shtml>

NO-sGC-cGMP-Signalkette im Blutgefäß



Neue Therapieoptionen bei der präkapillären PH

PH der Gruppen V (seltene Ursache) und Gr. III (Lungenerkr.)

ø zugelassene Therapieoptionen

PH der Gruppe IV (CTEPH)

operabel: PEA

inoperabel: aktuell keine zugelassene Therapie zukünftig Riociguat ?

PH Gruppe I (PAH)

3 etablierte therapeut. Interventionsmöglichkeiten

Endothelin-Rezeptor-Blocker

Phosphodiesterase- 5-Hemmer

Prostazyklinanloga

neue vielversprechende Interventionsmöglichkeiten

Tyrosinkinasehemmer

zykl. Guanylatzyklase Stimulatoren (Aktivatoren)