

# Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie

Hossein Ardeschir Ghofrani, Robert Voswinckel, Frank Reichenberger, Friedrich Grimminger, Werner Seeger<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Trotz aller Fortschritte in der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie gibt es bisher keine Aussicht auf Heilung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Mit der Einführung effektiver und nonparenteraler Medikamente (z.B. orale Endothelin-Rezeptor-Antagonisten [ERA], inhalative Prostanoiden) haben sich jedoch die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Prognose der Patienten in den letzten Jahren erheblich verbessern lassen. Die Anwendbarkeit dieser Medikamente ist aber durch die z.T. gravierenden Nebenwirkungen und/oder aufwendigen Applikationsformen eingeschränkt. Ob selektive ERA aufgrund ihrer Spezifität für den A-Rezeptor Vorteile gegenüber dem nichtselektiven ERA Bosentan im Hinblick auf Nebenwirkungen, aber auch in Bezug auf die Effektivität haben, wird erst nach Auswertung der derzeit laufenden zulassungsrelevanten Studien mit Ambrisentan und Sitaxsentan zu eruieren sein. Inhaliertes Treprostinil könnte aufgrund seiner hohen Selektivität für die pulmonale Zirkulation sowie auf-

grund der längeren Wirkung einen Vorteil gegenüber dem bereits zugelassenen inhalierten Iloprost haben. Bisher stehen jedoch noch Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie aus, die die Wirksamkeit dieser Therapie in der chronischen Anwendung dokumentieren. Der selektive Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Inhibitor Sildenafil ist im Vergleich zu den vorgenannten Substanzen bereits am nächsten zur klinischen Zulassung. Sildenafil erwies sich bei verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie als starker pulmonal selektiver Vasodilatator. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie zur Anwendung von Sildenafil bei pulmonalarterieller Hypertonie bestätigen die hervorragende Wirksamkeit dieses Medikaments bei exzellenter Verträglichkeit. Kombinationstherapien stellen bei allen noch zu erwartenden Fortschritten in der Entwicklung einzelner Substanzen die aussichtsreichste zukünftige Therapieoption dar. Kontrollierte Studien zur Überprüfung dieser Option, unter Berücksichtigung verschiedener Medikamentenkombinationen, befinden sich bereits in Planung.

**Schlüsselwörter:** Pulmonale Hypertonie · Vasodilatative Therapie · Stickstoffmonoxid · Prostacyclin · Endothelinantagonist · Phosphodiesteraseinhibitoren · Kombinationstherapien

Herz 2005;30:296–302

DOI 10.1007/s00059-005-2695-4

## Emerging Therapies for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

### Abstract

Besides all progress in the therapy of pulmonary arterial hypertension over the past years, there is still no cure for this devastating disease. By introducing effective and nonparenteral medications (e.g., oral endothelin receptor antagonists [ERAs], inhaled prostanoids), quality of life, exercise tolerance and prognosis of patients have substantially improved. However, applicability of these therapies can be hampered by serious side effects and/or the necessity for elaborate application techniques. Whether selective ERAs – due to their specificity for the A-type receptor – have potential benefits over the nonselective ERA bosentan remains to be answered by

the analysis of pivotal trials recently carried out with ambrisentan and sitaxsentan. Inhaled treprostinil can potentially have benefits over the already approved inhaled iloprost, related to its higher pulmonary selectivity as well as to the longer biological half-life. However, this has yet to be proven in long-term randomized controlled trials. In comparison to the previously mentioned substances, the selective phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor sildenafil approached approval closest as new therapy for pulmonary arterial hypertension. Oral sildenafil has proven its efficacy as a selective pulmonary vasodilator in various forms of pulmonary hypertension. The results of the pivotal phase III trial have confirmed the

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II, University Giessen Lung Center (UGLC), Justus-Liebig-Universität Gießen.

strong efficacy and excellent tolerability of this substance. Combination therapies, despite all progress seen for single agents, can be regarded as the most promising therapeutic

approach for the future. However, controlled randomized trials that are currently under consideration have to confirm this notion.

**Key Words:** Pulmonary hypertension · Vasodilative therapy · Nitric oxide · Prostacyclin · Endothelin antagonist · Phosphodiesterase inhibitors · Combination therapies

### Einleitung

Im Beitrag von Hoepfer in diesem Heft wurde bereits ausführlich auf die leitliniengerechte Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) eingegangen. Leitliniengerecht bedeutet in diesem Fall die Bezugnahme auf zugelassene Medikamente oder Substanzen, die aufgrund einer eindeutigen Publikationslage Eingang in die evidenzbasierten Therapieempfehlungen gefunden haben. Inhalt dieses Beitrags wird die Darstellung neuer, z.T. noch in Entwicklung befindlicher Therapieansätze sein, die in naher Zukunft Eingang in die Therapieleitlinien finden können oder die bereits aufgrund eines eindeutigen Wirksamkeitsnachweises im sog. „off-label use“ zum Einsatz kommen. Im Einzelnen werden wir auf die Therapie mit inhalierten Prostanoiden, selektiven Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten (Sitaxsentan und Ambrisentan) sowie Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Hemmern (hier insbesondere Sildenafil) eingehen. Des Weiteren werden Kombinationstherapien als möglicher zukünftiger Therapiestandard diskutiert.

### Vasoaktive Therapie

Angriffspunkte einer vasoaktiven Therapie sind die potentiell reversiblen Komponenten der Gefäßobstruktion. Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten, durch pharmakologische Intervention den Gefäßquerschnitt zu erweitern:

- Aufhebung eines dauerhaft erhöhten Vasotonus durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (unmittelbarer Effekt von Vasodilatoren);
  - Beeinflussung des strukturellen Gefäßbaus (vasculäres Remodeling) durch Nutzung von antiinflammatorischen und antiproliferativen Wirkstoffen.
- Eine Vielzahl vasodilatativer Agenzien ist in der Behandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie klinisch getestet worden. Bezüglich der Anwendung von Calciumantagonisten, Prostanoiden und nichtselektiven Endothelinantagonisten sei nochmals auf den Artikel von Hoepfer in diesem Heft hingewiesen. Obwohl in

dem genannten Artikel auch schon auf inhaliertes Iloprost (Ventavis®) eingegangen wurde, sei diese Therapieform hier noch einmal kurz erwähnt, da sie zur Erläuterung der neuen Therapie mit inhaliertem Treprostinil den theoretischen und klinischen Hintergrund liefert.

### Inhalatives Iloprost

Die Inhalation aerosolierter Prostanoiden umgeht wirkungsvoll einen Großteil der Nachteile der Infusionstherapie: Durch die alveoläre Deposition des Wirkstoffs wird eine pulmonal und intrapulmonal selektive Wirkung erzielt. Die Therapie der pulmonalen Hypertonie mit wiederholten Inhalationen des lang wirksamen Prostacyclinanalogons Iloprost hat in einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie ihre Effektivität bei gleichzeitig guter Sicherheit bewiesen [1]. In der mit Iloprost behandelten Gruppe zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der 6-min-Gehstrecke (als Maßstab der Belastbarkeit) als auch der NYHA-Klasse (New York Heart Association) im Vergleich zur plazebobehandelten Gruppe. Dieser zulassungsrelevanten Studie waren bereits mehrere, nicht kontrollierte Studien an Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie vorausgegangen [2–4]. Im Wesentlichen konnte die Phase-III-Studie hierbei die früheren positiven Erfahrungen bestätigen. Nachteile dieser Therapie sind jedoch neben der aufwendigen Aerosoltechnologie die relativ kurze Wirkdauer der einzelnen Gabe (60–90 min) mit der Notwendigkeit häufiger Inhalationen (sechs- bis neunmal täglich) und die therapeutische Pause während der Nacht.

### Inhaliertes Treprostinil

Treprostinil ist ein lang wirksames Prostacyclinanalogon, welches aufgrund seiner langen Plasmahalbwertszeit und chemischen Stabilität in Lösung potentielle Vorteile gegenüber Epoprostenol bietet und somit zunächst als Substitut für die Infusionsbehandlung entwickelt wurde. Zur Vermeidung katheterassoziiierter

Komplikationen wird die Treprostinilinfusion subkutan über eine (der Insulindauertherapie entnommene) Spezialkanüle infundiert. Die zulassungsrelevante Studie zu diesem Therapieprinzip hat eine Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit PAH erbracht [5]. Nachteil dieser Behandlungsform ist jedoch, dass es bei bis zu 80% der Patienten zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommt, welche eine dauerhafte Therapie erschweren. Erste Untersuchungen aus Gießen haben den Wirksamkeitsnachweis von *inhaliertem* Treprostinil zur effektiven Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) erbracht [6]. In dieser ersten Untersuchung wurde bei 17 Patienten mit schwerer präkapillärer pulmonaler Hypertonie inhaliertes Treprostinil (15 µg/Inhalation) verabreicht. Dies führte zu einer starken pulmonal selektiven Druck- und Widerstandsenkung mit einer Gesamtwirkdauer von > 180 min. Im direkten Vergleich mit inhaliertem Iloprost zeigte inhaliertes Treprostinil eine stärkere pulmonale Selektivität, so dass eine Dosissteigerung auf bis zu 90 µg (absolute inhalierte Dosis pro Inhalationsmanöver), ohne Auftreten von unerwünschten Wirkungen, möglich ist [6]. Aufgrund dieser einzigartigen Eigenschaften (ausgeprägte pulmonale Selektivität und lange Wirkdauer nach einzelner Inhalation) ist es möglich, die Anzahl notwendiger Inhalationen auf bis zu vier pro Tag zu reduzieren; die Inhalationsdauer lässt sich bei geeigneter Geräteauswahl auf < 1 min senken. Erste Daten zeigen zudem, dass eine Anwendung in nur ein bis zwei Atemzügen technisch realisierbar sein wird. Eine multizentrische, plazebokontrollierte Studie soll nun die Wirksamkeit dieser neuen Therapie auch in der Langzeitanwendung untersuchen.

#### Selektive Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten

Die Aktivierung von Endothelin-A-(ET<sub>A</sub>-)Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion und Gefäßproliferation in der Lunge, während der ET<sub>B</sub>-Rezeptor zirkulierendes Endothelin bindet (und eliminiert) und zu einer Steigerung der endogenen Prostacyclin- und Stickstoffmonoxid-(NO-)Produktion führt. Außerdem wird angenommen, dass die für Bosentan beschriebene Lebertoxizität vornehmlich mit der ET<sub>B</sub>-hemmenden Wirkung im Zusammenhang steht. Vor dem Hintergrund dieser vermutlich nachteiligen Teilkomponente des nichtselektiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) sind selektive ET<sub>A</sub>-Antagonisten in die klinische Erprobung gekommen. Hierzu liegen aktuell Erfahrungen für zwei Substanzen vor, die im Einzelnen aufgeführt sind.

*Sitaxsentan.* Der selektive ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonist Sitaxsentan (Thelin®) hat eine vielfach höhere Bindungsaffinität für den ET<sub>A</sub>- als den ET<sub>B</sub>-Rezeptor. Präklinische Daten haben bereits auf eine mögliche Wirksamkeit zur Behandlung der PAH hingewiesen. Publierte klinische Phase-II-Daten zeigen, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit mit Bosentan die Inzidenz von Lebertoxizität in der mit 100 mg Sitaxsentan (einmal tägliche Tabletteneinnahme) behandelten Gruppe bei 0% und in der mit 300 mg behandelten bei 10% lag [7]. Bei der derzeit noch in Auswertung befindlichen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie kamen sowohl 50 mg als auch 100 mg Sitaxsentan im Vergleich zu Plazebo oder Bosentan (125 mg zweimal täglich) zum Einsatz. Die zurzeit nur per Pressemitteilung veröffentlichten Daten signalisieren, dass erneut die 100-mg-Dosis von Sitaxsentan bei vergleichbarer Wirksamkeit (Verbesserung der Gehstrecke im 6-min-Gehtest um 31,4 m [Sitaxsentan] vs. 29,5 m [Bosentan]) im Trend weniger Lebertoxizität aufwies als Bosentan (3% vs. 11%). Wann und für welches Patientenkollektiv es zu einer Zulassung dieser Medikation kommen wird, ist derzeit nicht bekannt. Für Sitaxsentan ist eine Interaktion mit Warfarin vorbeschrieben, die eine Dosisanpassung des oralen Antikoagulans erfordert.

*Ambrisentan.* Ebenso wie Sitaxsentan handelt es sich bei Ambrisentan um einen selektiven ET<sub>A</sub>-Antagonisten [8]. Eine Phase-II-Studie zu dieser Substanz ist bereits abgeschlossen, jedoch liegen die Ergebnisse zurzeit nicht in publizierter Form vor. Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie rekrutiert derzeit noch Patienten und wird voraussichtlich Ende 2005 zum Abschluss kommen.

#### Phosphodiesteraseinhibitoren

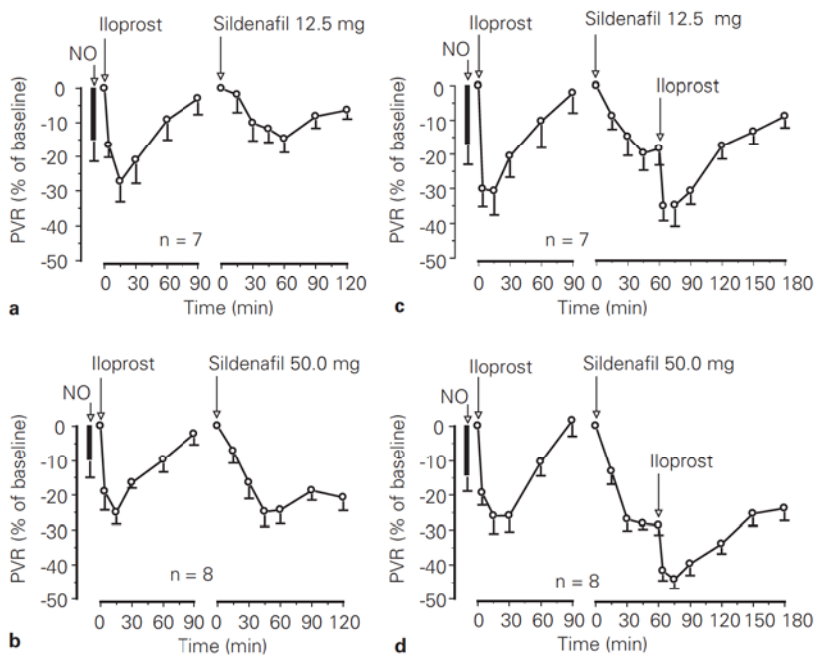
Die gemeinsame Endstrecke in der Wirkungssequenz der endogenen vasodilatativen Mediatoren (z.B. NO, Prostanoiden und atriales natriuretisches Peptid [ANP]) ist die intrazelluläre Freisetzung zyklischer Nucleotide (zyklisches Adenosinmonophosphat [cAMP], zyklisches Guanosinmonophosphat [cGMP]). Diese sog. Second Messenger werden in erster Linie durch eine Aktivierung von Adenylat- und Guanylatcyclase gebildet [9]. Der Abbau zyklischer Nucleotide durch Phosphodiesterasen (PDE) limitiert die Wirkintensität und -dauer der vasodilatativen Agonisten [9, 10]. PDE zeigen z.T. organ- bzw. zellspezifische Verteilungsmuster [10, 11]. So ist die PDE5 sowohl im Corpus cavernosum des Mannes als auch in der Lunge schon unter physiolo-

gischen Bedingungen hoch exprimiert [10]. Darüber hinaus sind PDE gerade bei verschiedenen proliferativen und konstriktiven Gefäßerkrankungen überexprimiert. PDE-Inhibitoren können, abhängig von ihrem Selektivitätsprofil, in den Abbau von cAMP oder cGMP oder beiden Systemen gleichzeitig eingreifen.

Therapeutische Ansätze ergeben sich vor dem Hintergrund dieser pathophysiologischen Überlegungen somit in zweierlei Hinsicht: 1. können PDE-Inhibitoren den basalen Abbau von zyklischen Nucleotiden hemmen und somit per se vasodilatative Effekte erzielen, und 2. können PDE-Inhibitoren die Wirksamkeit von Vasodilatoren wie NO und Prostanoiden verlängern.

**Sildenafil.** Sildenafil ist ein selektiver PDE5-Inhibitor und zur Therapie der erektilen Dysfunktion zugelassen. In dieser Indikation zeigte das Medikament bisher ein ausgesprochen gutes Sicherheitsprofil, insbesondere ohne Nachweis relevanter systemischer Blutdrucksenkung [12]. Bei Patienten, die aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung mit Nitropräparaten therapiert werden, sollte jedoch zur Vermeidung unerwünschter schwerer Hypotonien von einer kombinierten Anwendung mit Sildenafil abgesehen werden.

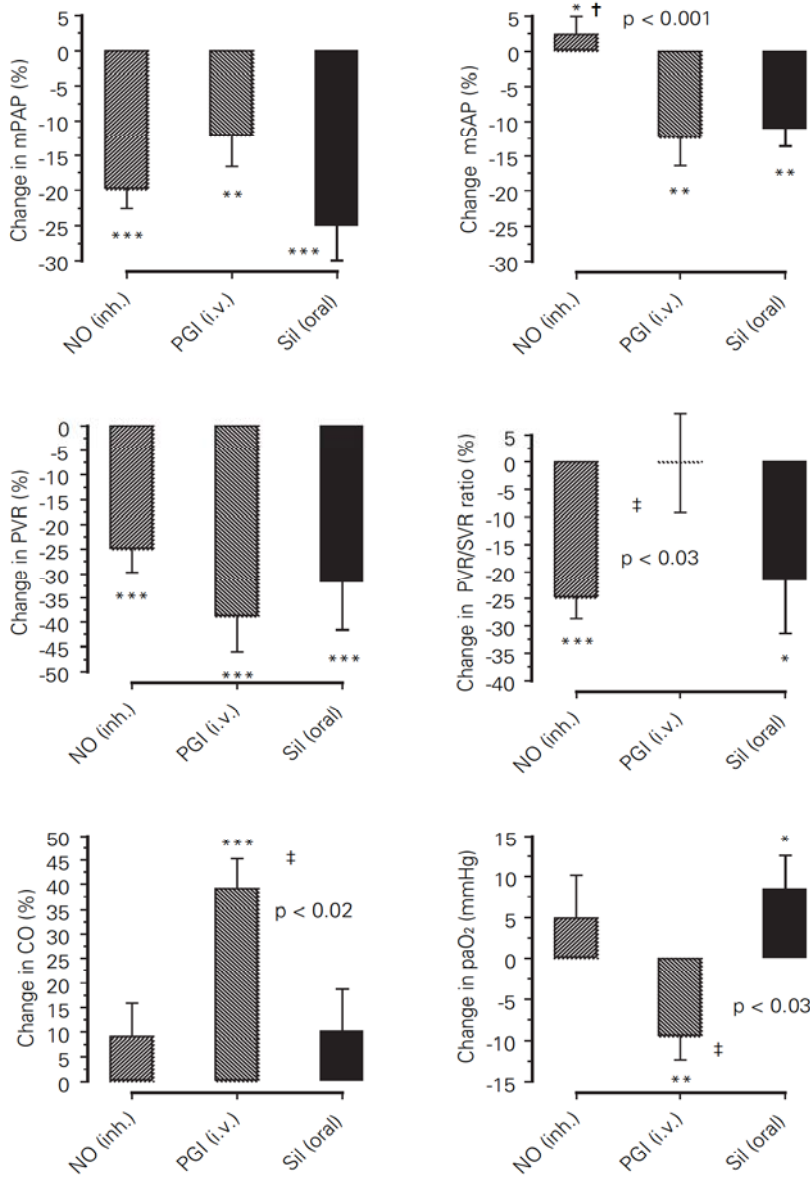
Basierend auf experimentellen Vorkenntnissen lag es nahe, PDE-Inhibitoren zur Verlängerung und/oder Verstärkung der Wirkung von Prostanoiden einzusetzen. Zwei klinische Studien haben hierbei eindrucksvoll belegen können, dass Sildenafil per se ein potenter pulmonaler Vasodilatator ist, der trotz systemischer Applikation eine überraschende pulmonale Selektivität aufweist [13, 14]. Des Weiteren konnte eine deutliche synergistische Wirkung von oralem Sildenafil mit inhaliertem Iloprost dokumentiert werden. An 30 Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie wurde hierbei ein Vergleich der Wirksamkeit mit dem bekanntermaßen pulmonal selektiven Vasodilatator inhaliertes NO durchge-



**Abbildungen 1a bis 1d.** Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) und Iloprost sowie oralem Sildenafil auf den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR; modifiziert nach [14]). Die prozentuale Reduktion des PVR unter NO-Inhalation, Iloprostinhalation und nach oralem Sildenafil ist hier dargestellt. a, b) Untersuchung einzelner Anwendungen der Medikamente. c, d) Zusätzliche Darstellung der kombinierten Gaben von Sildenafil – c) 12,5 mg, d) 50 mg – mit inhaliertem Iloprost (Ilomedin®).

**Figures 1a to 1d.** Comparison of pulmonary vasodilative potency of oral sildenafil, inhaled nitric oxide (NO) and inhaled iloprost (adapted from [14]). Comparative vasodilator testing was performed in 30 patients with precapillary pulmonary hypertension. The relative reduction (in %) of PVR subsequent to inhaled NO, inhaled iloprost, and oral sildenafil is presented. a, b) Investigation of the effects of each single substance. c, d) Combinations of inhaled iloprost with 12,5 mg (c) and 50 mg (d) oral sildenafil are displayed.

führt [14]. Hierbei zeigte sich, dass 50 mg orales Sildenafil eine signifikant stärkere pulmonale Vasodilatation bewirkte als inhaliertes NO (PVR-Reduktion: ~ 25% [50 mg Sildenafil] vs. ~ 15% [~ 20 ppm NO]; Abbildung 1). Im Hinblick auf mögliche kombinierte Anwendungen von PDE-Inhibitoren und Prostanoiden zeigten beide Substanzen in dieser Studie einen eindrucksvollen Synergismus der Wirksamkeit (> 45% PVR-Reduktion), bei erhaltener pulmonal selektiver Wirkweise und somit sehr guter Verträglichkeit. Auch bei pulmonaler Hypertonie als Begleiterkrankung einer interstitiellen Lungenerkrankung zeigte Sildenafil ein einzigartiges Wirkprofil. Obwohl Patienten mit Lungenfibrose und pulmonaler Hypertonie eine Prädisposition zu Oxygenierungsstörungen unter der Gabe von nichtselektiven Vasodilatoren haben, zeigte Sildenafil bei diesen Patienten (trotz oraler Gabe) nicht nur eine Se-



**Abbildung 2.** Hämodynamische und Gasaustauschveränderungen bei Patienten mit Lungenfibrose und schwerer pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach [15]).

Relative Veränderungen der Messparameter nach Inhalation mit Stickstoffmonoxid [NO (inh.)], intravenösem Prostacyclin [PGI (i.v.)] und oralem Sildenafil [Sil (oral)] sind hier dargestellt. CO: Herzzeitvolumen; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; mSAP: mittlerer systemisch-arterieller Druck; paO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck; PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; PVR/SVR: Relation von pulmonal- zu systemisch-vaskulärem Widerstand.

**Figure 2.** Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide [NO (inh.)], infused prostacyclin [PGI (i.v.)], and oral sildenafil [Sil (oral)] in patients with lung fibrosis and pulmonary hypertension (adapted from [15]).

Deviations from pre-intervention baseline are displayed for inhaled NO, infused prostacyclin, and oral sildenafil. CO: cardiac output; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; mSAP: mean systemic arterial pressure; paO<sub>2</sub>: partial pressure of arterial oxygen (changes given in mm Hg); PVR: pulmonary vascular resistance index; PVR/SVR ratio: ratio of pulmonary to systemic vascular resistance.

ektivität im Sinne einer bevorzugten Senkung des PVR, sondern auch im Sinne einer intrapulmonalen Selektivität, welche sich in einer Verbesserung des Gasaustauschs ausdrückte [15] (Abbildung 2).

In einer kürzlich publizierten Untersuchung konnte durch Sildenafil erstmalig eine Leistungssteigerung bei hypoxieinduzierter pulmonaler Hypertonie dokumentiert werden, welche nicht nur mit einer Drucksenkung im kleinen Kreislauf, sondern auch mit einer verbesserten Oxygenierung einherging [16].

Mittlerweile ist die zulassungsrelevante Phase-III-Studie zur Behandlung der PAH mit Sildenafil zum Abschluss gekommen. Die Ergebnisse wurden 2004 auf der Konferenz der ACCP (American College of Chest Physicians) in Seattle, WA, USA, vorgestellt. Hierbei zeigte sich Sildenafil in allen drei getesteten Dosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg (jeweils dreimal täglich verabreicht) hochsignifikant wirksamer in Bezug auf das Erreichen des primären Endpunkts (Verbesserung der 6-min-Gehstrecke; bis zu 50 m in der 80-mg-Gruppe) als Placebo. Auch sekundäre Parameter, wie die Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik sowie Parameter der Lebensqualität, waren signifikant verbessert. Zwischenzeitlich ist die Zulassung des Medikaments bei den US-amerikanischen und europäischen Behörden beantragt.

### Kombinationstherapien

In der klinischen Realität von Patienten mit schwerer chronischer pulmonaler Hypertonie ergibt sich leider häufig die Situation, dass es trotz chronischer Therapie mit Prostanoiden oder Endothelinantagonisten zu einer progredienten Verschlechterung des klinischen Zustands der

# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.