PAH: Up Front Combination?

Prof. Michael Tamm
Chefarzt Klinik für Pneumologie
Leiter Lungenzentrum Basel

Geschichte der PAH Therapie

1960	Appotit-Zügler-Epidemie
TOO	Appetit-Zügler-Epidemie

1960-80 Empirisch Vasodilatatoren

1980 Antikoagulation, Ca-Antagonisten,

(Herz)-Lungentransplantation

1990 Prostacyclin intravenös, atriale Septostomie,

Thrombendarterektomie

2000 kontrollierte Studien

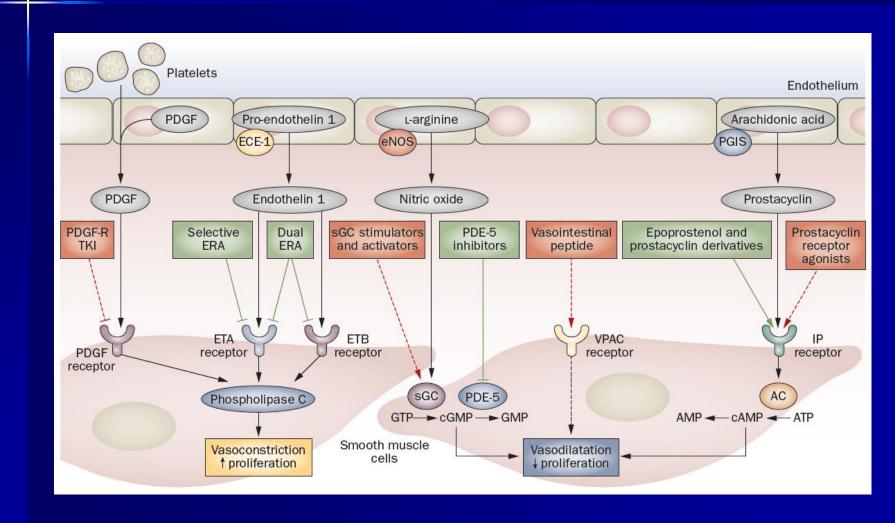
Endothelinantagonisten

inhalatives Prostacyclin

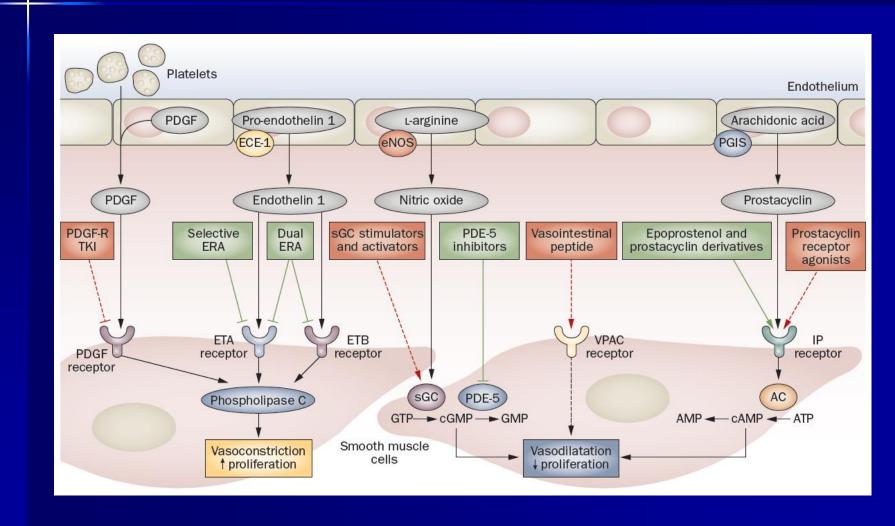
PDE-Inhibitoren, GC Blocker

orale Prostacyclinanaloga

Was wählen wir zuerst?



Was können wir kombinieren?



Therapietyp und Kombinationstherapie nach "Tradition"

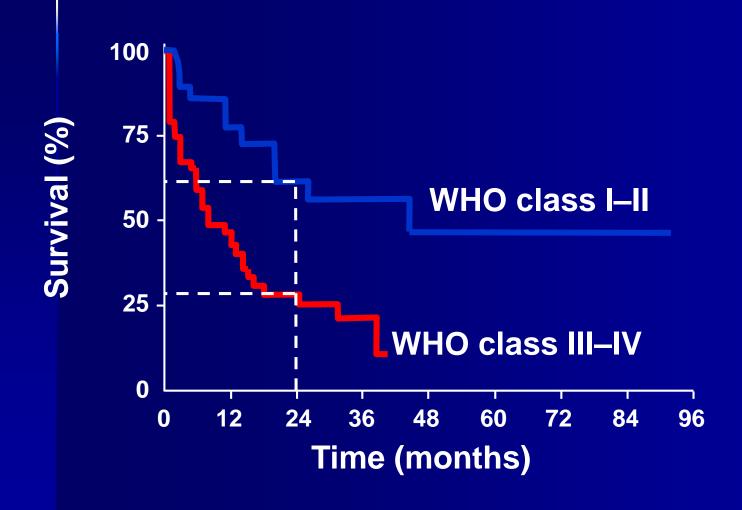
- Paris: Start intravenös mit RHK Verlauf
- Wien: viele subkutane Prostazyklintherapien
- Schweiz: früher primär Start Bosentan (Schweizerfirma)
- Giessen: früher primär Start Sildenafil (1. Autorschaft)
- Hannover: früher primär Start inhaliertes Prostazyklin (deutsche Firma)

Indikation für intravenöse Prostazykline Upfront ?!

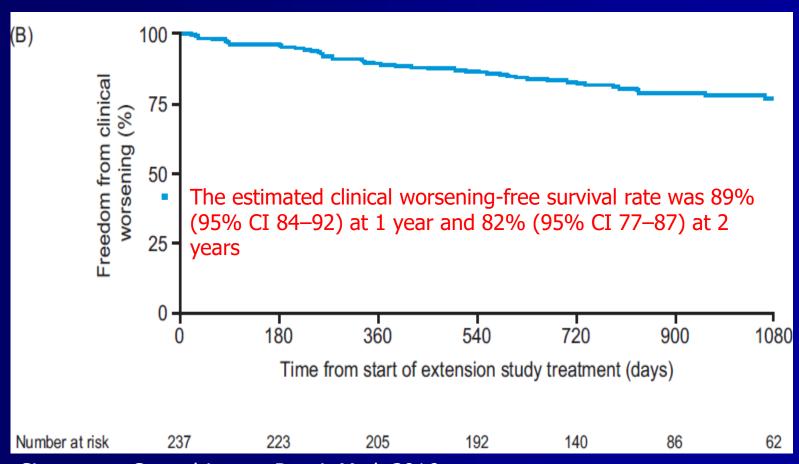
- PAH WHO Klasse IV
- Zeichen eines Rechtsherzversagens
- Synkopen
- Cardiac output < 2.2 , tiefe gemischtvenöse Sättigung
- 6 Minuten-Gehstrecke < 200 Meter?

Verschlechterung unter kombinierter Therapie

PAH Prognose nach WHO Klasse: aber was ist II und was III (gleicher mPAP ?!)



Prognose der PAH in den Studien immer besser als in den Registries!



Spielt die diagnostische Gruppe eine Rolle? JA aber!

1. Pulmonary arterial hypertension

- 1.1 Idiopathic
- 1.2 Heritable
- 1.2.1 BMPR2 mutation
- 1.2.2 Other mutations
- 1.3 Drugs and toxins induced
- 1.4 Associated with:
- 1.4.1 Connective tissue disease
- 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection
- 1.4.3 Portal hypertension
- 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6)
- 1.4.5 Schistosomiasis

I'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis

- 1'.1 Idiopathic
- 1'.2 Heritable
- 1'.2.1 EIF2AK4 mutation
- 1'.2.2 Other mutations
- 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced
- 1'.4 Associated with:
- 1'.4.1 Connective tissue disease
- 1'.4.2 HIV infection

I". Persistent pulmonary hypertension of the newborn

2. Pulmonary hypertension due to left heart disease

- 2.1 Left ventricular systolic dysfunction
- 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
- 2.3 Valvular disease
- 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
- 2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis

3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia

- 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
- 3.2 Interstitial lung disease
- 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
- 3.4 Sleep-disordered breathing
- 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
- 3.6 Chronic exposure to high altitude
- 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III)

4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions

- 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions
- 4.2.1 Angiosarcoma
- 4.2.2 Other intravascular tumors
- 4.2.3 Arteritis
- 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses
- 4.2.5 Parasites (hydatidosis)

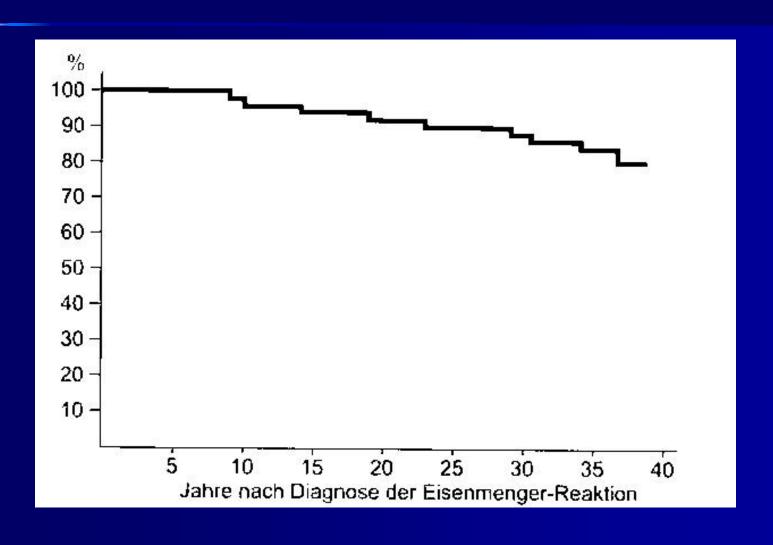
5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms

- Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
- 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis neurofibromatosis
- 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
- 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombothic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension

Upfront Kombinationstherapie nach Diagnosegruppe

- Gruppe 1 klar ja: idiopathisch/connective
- Gruppe 2 mit präkapillärer Dominanz jein
- Gruppe 3 eigentlich nein
- Gruppe 4 zögerlich ja
- Gruppe 5 nobody knows

Prognose der PAH bei Eisenmengersyndrom



Kombinationstherapie bei PAH bei COPD und ILD: nein

Verschlechterung des Gasaustausches unter Bosentan

D. Stolz*.[#], H. Rasch¹, A. Linka⁺, M. Di Valentino⁵, A. Meyer*, M. Brutsche* and M. Tamm*

A randomised, controlled trial of bosentan

Was ist dysproportional: vielleicht doch zu therapieren oder eben doch nicht?

in severe COPD

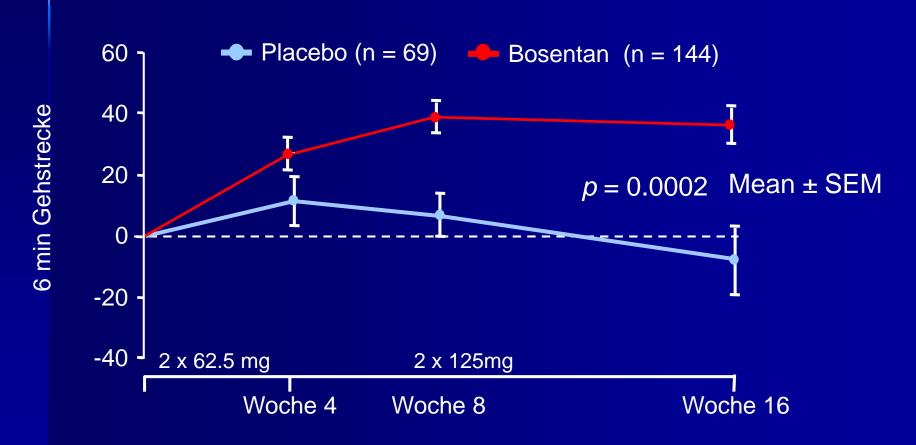
- neu eine positive Studie bei ILD und PAH mit inhaliertem Trepostinil
- Inhalationsstudie mit Riociguat bei COPD in Planung

Ueberlebens-Prognose definiert die Kombination

Table 13 Risk assessment in pulmonary arterial hypertension

Determinants of prognosis ^a (estimated I-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%	
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present	
Progression of symptoms	No Slow		Rapid	
Syncope	No	No Occasional syncope ^b Repeat		
WHO functional class	I, II	III	IV	
6MWD	>440 m	165-440 m	40 m <165 m	
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ > 15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO2 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO2 slope 36–44.9	Peak VO2 < 11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO2 slope ≥45	
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l	
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion RA area >26 cm ² Pericardial effusion		
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m² SvO ₂ 60–65%	RAP > 14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%	

6 Minuten Gehtest: das Mass aller Dinge?



Cave: 6 Minuten Gehtest

- 6 Min Gehstrecke bei jungen idiopathischen PAH Patienten trotz hohem Druck und massivem Widerstand im RHK "falsch" gut
- 6 Min Gehstrecke bei älteren Patienten falsch tief wegen Komorbiditäten
- Z.T. in Studien nur geringes Meter plus bei Kombinationstherapie, obwohl overall Benefit (zB. messbare pro BNP Abnahme)
- Ausmass Entsättigung korreliert mit Prognose (unberücksichtigt)

Cave: Echo

- sPAP sagt wenig über Prognose
- Septumshift und insbesondere Perikarderguss sprechen für Upfront Kombination
- Rechtsherzkather ist ein ausgezeichneter Verlaufsparameter für Entscheide der raschen Eskalation (underused ?)
- Spiroergometrie ist ein sehr sensitiver Parameter der Prognose, wird aber national und international trotz Guidelines massiv underused (wird in Studien nie benützt)

Spielt die Diffusionskapazität eine Rolle ob man kombinieren soll?

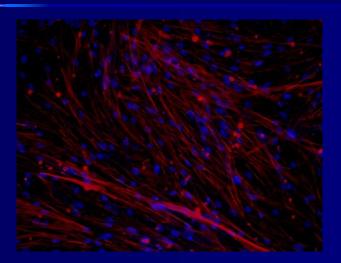
VC MAX	[L]	3.58	3.72	103.8
FVC	iLi	3.48	3.50	100.6
	• •			
FEV 1	[L]	2.99	2.61	87.1
FEV 1 % VC I	MAX [%]		70.08	
PEF	[L/s]	6.91	6.91	100.0
MEF 75	[L/s]	5.94	5.41	91.1
MEF 50	[L/s]	4.17	2.39	57.2
	<u>.</u>			
MEF 25	[L/s]	1.72	0.63	36.7
DI 00 0D		0.00	4 77	50.4
DLCO SB	[mmol/min/kPa]	8.98	4.77	53.1
DLCOc SB	[mmol/min/kPa]	8.98	4.54	50.5
DLCO/VA	[mmol/min/kPa/L]	1.61	1.07	66.6
DLCOc/VA	[mmol/min/kPa/L]	1.61	1.02	63.3
VA		5.41	4.44	82.0
٧٨	[L]	0.71	7.74	02.0

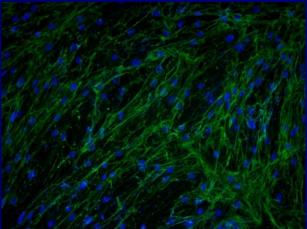
Spielt die Hypoxämie eine Rolle ob man kombinieren soll?

pH-Wert		7.45
PaO2	[kPa]	7.20
PaCO2	[kPa]	4.40
Basenüberschuss	[[mmol/L]	-0.30
Standard Bicarb	[mmol/L]	24.00
HbO2 dir	[%]	88.40
HbCo	[%]	1.80
Hämoglobin	[g/L]	143.00
a.O2-Sättigung	[%]	
Insp. O2-Fraktion		0.21
BEEC	[mmol/L]	

Vascular Smooth Muscle Cell hyperproliferation under hypoxic conditions

Am J Respir Cell Biol 1998 (!)

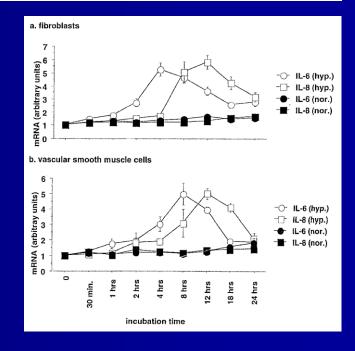




Hypoxia-Induced Interleukin-6 and Interleukin-8 Production Is Mediated by Platelet-Activating Factor and Platelet-Derived Growth Factor in Primary Human Lung Cells

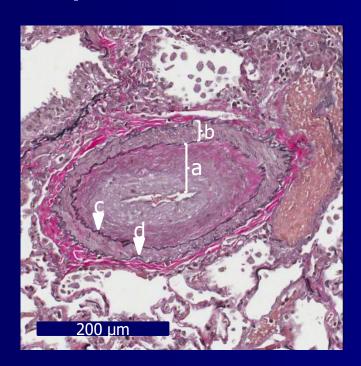
Michael Tamm, Michel Bihl, Oliver Eickelberg, Peter Stulz, André P. Perruchoud, and Michael Roth

Division of Pneumology, Department of Internal Medicine, Department of Research, and Department of Thoracic Surgery, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

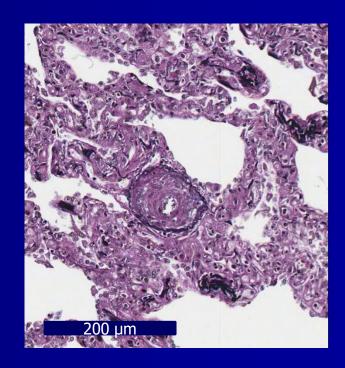


Sollte man rascher kombinieren um die Histologie zu «verbessern»

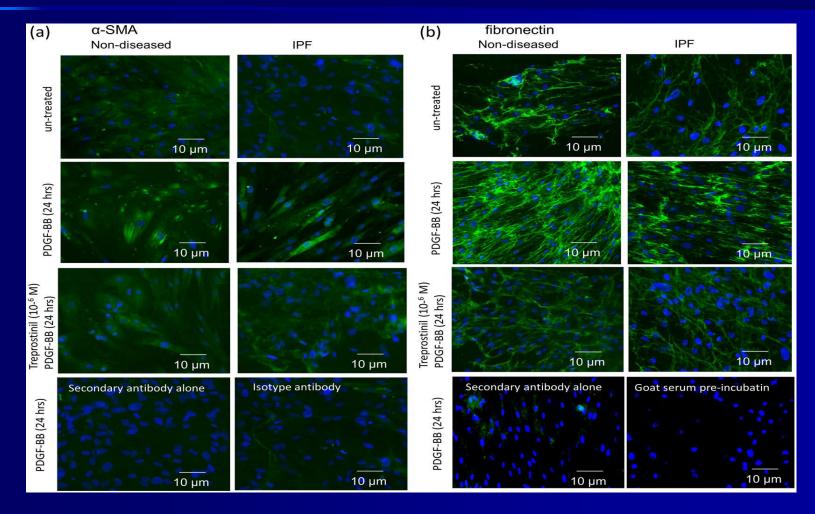
Fibroelastic intimal hyperplasia [a) Intima; b) Muscularis media; c) Elastic interna; d)Elastica externa]



Concentric medial hyperplasia



Prostazykline und Endothelinantagonisten reduzieren die Fibroblastendifferenzierung in Myofibroblasten



Inzidenz der PAH bei "Rheumaerkrankungen" hoch

- Systemische Sklerose 5-60%
- MCT bis 50% (Anti-centromer-AK)
- Sjögren bis 10%
- SLE 15% (>50% Anticardiolipin-AK)
- Myositis, rheumatoide Arthritis gelegentlich
- Kombination rasch inklusive antifibrotisch/ antiinflammatorisch

43 - jährige Patientin (JG 1948)

- seit 20 jährig Raynaudsyndrom
- CREST Syndrom ED 1982
- ab 1992 chronischer trockener Husten und zunehmend Anstrengungsdyspnoe sowie Refluxbeschwerden
- ANA 1: 640 centromer; andere neg insbesondere Anticardiolipin AK
- typische Kapillarmikroskopie
- Leberenzyme erhöht; Hepatitisserologien neg

- normales CT Thorax
- Lungenfunktion normal ausser DLCO 69%
- BAL: Lymphozytose von 32%; CD4/CD8 3.5
- Spiroergometrie: VO2 max 20.6 ml/kg/min = 72%
- Echo: sPAP 28mmHg
- 8 Wochen Steroide 0.5mg KgKG: Verbesserung der Symptome wegen NW abgebrochen
- Omeprazol; Felodipin
- 9 Monate stabil

- 1993 zunehmende Dyspnoe und Husten
- Echo: sPAP 60mmHg
- Spiroergometrie: VO2 max 8,9ml/kG/min = 31 % Soll
- Prednison 40mg; 3 Cyclophosphamid Infusionen (750mg); Antikoagulation; Diuretika
- Keine wesentliche Verbesserung

- Rechtsherzkatheter: sPAP 88 mmHg; mPAP 49mmHg; PVR 1199; 20% Reduktion unter Prostazyklininfusion und unter Gabe von 120 mg Nifedipin
- Prednison 10mg; hochdosiert Nifedipin
- Nach 8 Wochen subjektiver
 Verbesserung weitere Verschlechterung
 (WHO IV) mit Rechtsherzinsuffizienz, AP-Beschwerden und Pleuraerguss

- Erhöhung der Steroide; Nitrate
- Lungentransplantation abgelehnt wegen Systemerkrankung
- Diskussion ob autologe SCT aufgrund anektotischer Berichte der Verbesserung von Autoimmunerkrankungen, falls die Patienten wegen Leukämie eine SCT erhielten; einzelne Tierversuche
- Besprechung Ethikkomission

- Autologe Stammzelltransplantation
 Dezember 1995
- Komplikationen:
 - hypotoner Kollaps Tag 6 nach Nifedipin stop
 - Cholecystitis mit Chlecystektomie Tag 9
 - Pleuraergusspunktion 1200 ml rechtsTag 14

- Entlassung nach 22 Tagen; subjektive deutliche Verbesserung innert 2 Monaten
- Virusinfekt nach 8 Wochen
- Nach 9 Wochen: plötzliche Atemnot; Hypoxämie; sPAP im 120mmHg; rechtsventrikuläre Thromben
- Antikoagulation; 10mg Prednison

- Massive Verbesserung der Dyspnoe im Verlaufe des Jahres 1996
- Abfall der antizentromer AK von 1:10'240 auf 1:640; Wiederanstieg innert 12 Monaten auf 1:5'120
- Rechtsherzkatheter 12/1996: mPAP 36mmHg
- Rechtsherkatheter 12/2001: mPAP 34mmHg
- Rechtsherkatheter 12/2005: mPAP 41mmHg; PVR 372

- Autoimmunhepatitis Biopsie 2007
- Multiple Gelenkbeschwerden; Plaquenil;
- Spondylolisthesis mit Spinalkanalstenose OP
- Persistierende Refluxproblematik
- GI Blutung bei Polyp
- Rezidivierende pulmonale virale Infekte: Influenza, H1N1, Coronavirus etc

- 2009 langsame Zunahme der PAH
- Rechtsherzkatheter
 - mPAP 46mmHg; PVR 618
 - Ambrisentan später Macitentan
- 2010 Alveolitis
 - CT: groundglas
 - BAL: Lymphozytose
 - niedrig dosiert Mycophenolat; 10mg Prednison
- Spiroergometrie 2011: VO2 max 17.9ml/kgMin = 80%
- Rechtskatheter 2012: mPAP 30mmHg; PVR 322

- 2012: Diskushernien OP
- 2015: Rituximab wegen erosiver Arthritis
- Seit 2015: zunehmende Anstrengungsdyspnoe, Beinoedeme
- Macitentan auf Riociguat umgestellt ohne substantielle Verbesserung
- 2016: zunehmende Alveolitis im CT mit Lymphozytose in der BAL und Abnahme der Diffusionskapazität: MMF und vorübergehend Steroide erhöht

- 2016: mehrere plastische Eingriffe an den Beinen; MMF pausiert; weiter 10mg Prednison
- 2017: Mammakarzinom OP links
- 2018: Spinalkanalstenosen OP
- 2019: Mammakarzinom OP rechts
- 2019: chronische Eisenmangelanämie bei riesigen Magenpolypen

- 2017/2018: Zunahme Dyspnoe, Abnahme DLCO
- Rechtsherzkatheter 1/2019: mPAP 36; PVR 711: Macitentan/Tadalafil
- LUFU 8/2019: Abnahme der DLCO bis 33%;
 Hypoxämie; Zunahme der interstitiellen
 Veränderungen mit fibrotischen Anteilen
- erneuter Einsatz von MMF und vorübergehende Erhöhung der Steroide
- LUFU 12/2019: DLCO 47%, pO2 normal in Ruhe

Verlauf (25 Jahre überlebt nach SCT)

- 2021 zunehmende Dyspnoe (nach COVID 19 Impfung ?)
- Echo: keine Zunahme des sPAP
- CT Mai 2021: weisse Lunge /ARDS
- BAL: kein Infekt
- Steroidpulse und Antibiotika ohne Effekt
- IPS high flow: nach einigen Tagen Resignation

Zusammenfassung: upfront Kombinationstherapie

- Idiopathische und connective tissue disease assozierte PAH
- WHO Klasse III (IV)
- Hoher Widerstand, tiefe gemischtvenöse Sättigung, reduzierter CI, hoher Vorhofdruck im RHK
- Echo, Gehstrecke, BNP als zusätzliche Parameter aber nicht matchentscheidend
- Alter und Komorbiditäten nicht vergessen, obwohl in keinen Guidelines
- Antiproliferative Therapien werden als add on kommen