

Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie

Hossein Ardeschir Ghofrani, Robert Voswinckel, Frank Reichenberger, Friedrich Grimminger, Werner Seeger¹

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

¹ 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 Hoeper 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 Gefäßumbaus (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 Hoeper 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 Prostacyclinanalogs Iloprost hat in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten 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 placebobehandelten 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_A-)Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion und Gefäßproliferation in der Lunge, während der ET_B-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_B-hemmenden Wirkung im Zusammenhang steht. Vor dem Hintergrund dieser vermutlich nachteiligen Teilkomponente des nichtselektiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) sind selektive ET_A-Antagonisten in die klinische Erprobung gekommen. Hierzu liegen aktuell Erfahrungen für zwei Substanzen vor, die im Einzelnen aufgeführt sind.

Sitaxsentan. Der selektive ET_A-Rezeptor-Antagonist Sitaxsentan (Thelin®) hat eine vielfach höhere Bindungsaffinität für den ET_A- als den ET_B-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 Placebo 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_A-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

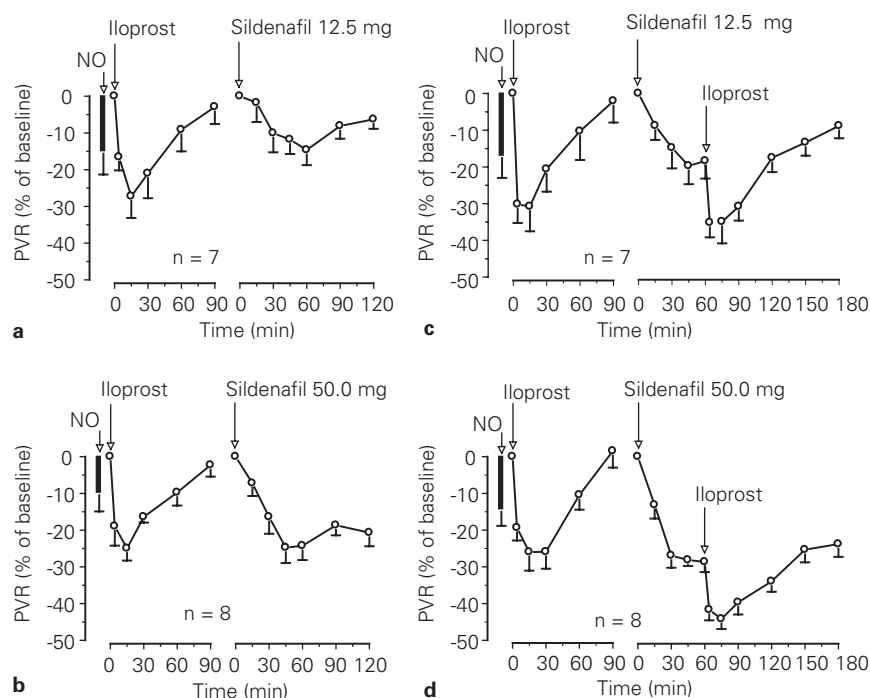
Die gemeinsame Endstrecke in der Wirkungssequenz der endogenen vasodilatativen Mediatoren (z.B. NO, Prostanoid und atriales natriuretisches Peptid [ANP]) ist die intrazelluläre Freisetzung zyklischer Nukleotide (zyklisches Adenosinmonophosphat [cAMP], zyklisches Guanosinmonophosphat [cGMP]). Diese sog. Second Messenger werden in erster Linie durch eine Aktivierung von Adenylat- und Guanylatcyclase gebildet [9]. Der Abbau zyklischer Nukleotide 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 Nukleotiden 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-

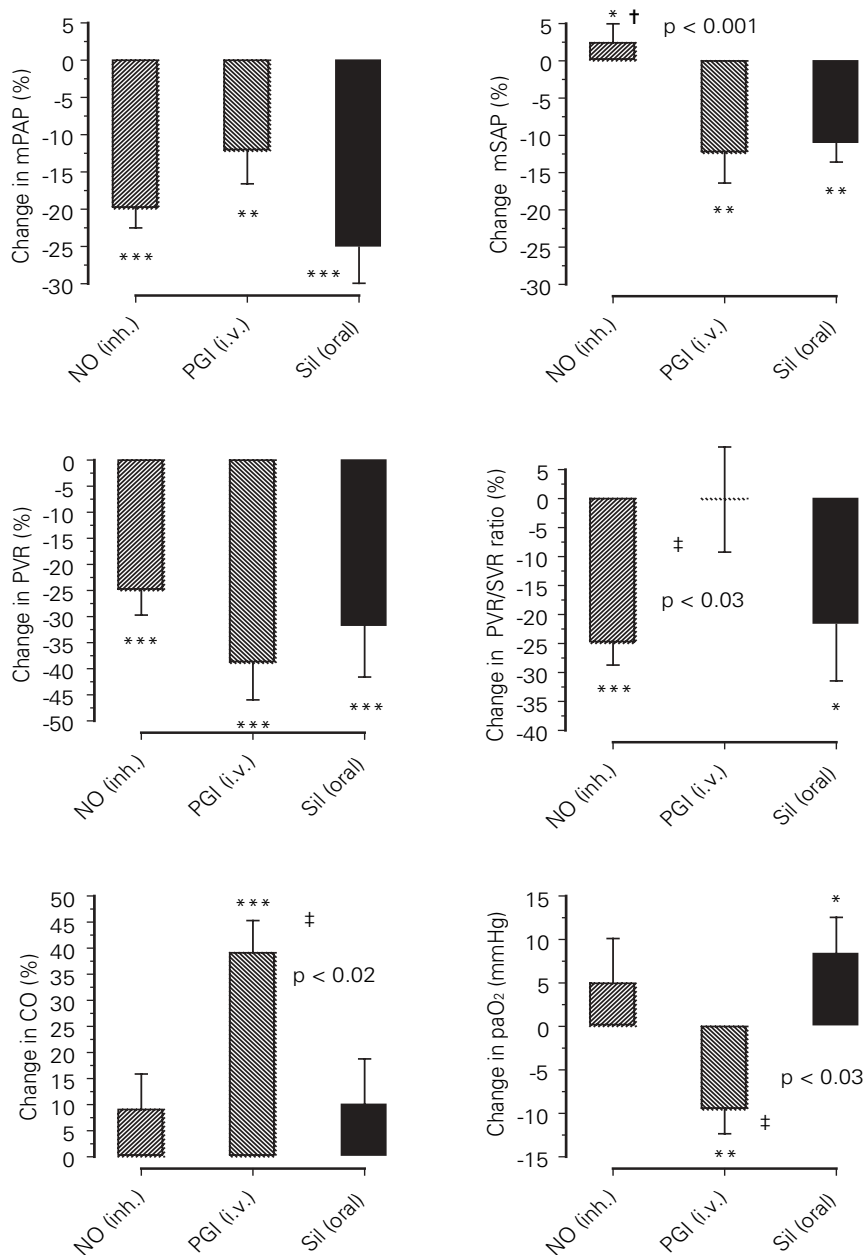


Abbildung 2. Hämodynamische und Gasaustauschveränderungen bei Patienten mit Lungenfibrose und schwerer pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach [15]).

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; paO₂: 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; paO₂: 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

Patienten kommt. Bisher wurden Patienten in einer solchen Konstellation einer atrialen Septostomie als überbrückende Maßnahme oder direkt einer Lungentransplantation zugeführt (mit allen Einschränkungen, bedingt durch lange Wartezeiten auf Spenderorgane und bisher unbefriedigende Langzeitergebnisse nach Transplantation). Wie erwähnt, zeigt Sildenafil auch in der Kombination mit z.B. inhaliertem Iloprost ein ausgesprochen gutes Wirkprofil bei dosisabhängig erhaltener pulmonaler Selektivität [14]. Eigene Erfahrungen bezüglich der kombinierten Langzeitanwendung von Sildenafil mit inhaliertem Iloprost im Rahmen klinischer Heilversuche erbrachten hierbei sehr ermutigende Ergebnisse im Sinne einer Rekompensation von Patienten, die trotz laufender Inhalationstherapie mit Iloprost zu dekompensieren drohten [17]. Eine weitere Untersuchung zur kombinierten Anwendung von Sildenafil und Bosentan zeigte ebenfalls einen Synergismus beider Therapien in Bezug auf eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit [18]. Größere, plazebokontrollierte Studien sind notwendig, um abschließend die Fragen zu klären, 1. ob die Initiierung einer medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie mit mehreren Substanzen (z.B. PDE-Inhibitoren + Prostanoiden oder PDE-Inhibitoren + ERA oder Prostanoiden + ERA) einer einzelnen Therapie überlegen ist, 2. ob sich Patienten, die sich unter einer Monotherapie verschlechtern, durch Hinzunahme einer weiteren aktiven Substanz verbessern lassen, und 3. welche Medikamentenkombination im Hinblick auf Effektivität und Verbesserung der Prognose am wirksamsten ist. Die Optimierung der funktionellen Belastbarkeit bei Patienten mit chronischen pulmonalen Hypertonien sollte jeweils im Zentrum der therapeutischen Anstrengungen stehen, da diese von prognostischer Relevanz ist [19, 20]. Möglicherweise werden in Zukunft Kombinationen aus drei oder gar mehr Medikamenten zum Standardregime in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gehören, um dieses Ziel zu realisieren.

Behandlung von Frühformen der pulmonalen Hypertonie

Derzeit gibt es keine generelle Empfehlung zur Therapie von Frühformen der pulmonalen Hypertonie mit Vasodilanzien. Die Rationale für den frühzeitigen Einsatz solcher Substanzen ergibt sich aus der Vorstellung, sekundäre chronische (irreversible) Umbauprozesse der Lungengefäße zu verhindern, die sich im Gefolge dauerhafter Vasokonstriktion (prinzipiell noch

reversibel) ausbilden können. Die bisherige Zurückhaltung bezüglich einer frühzeitigen medikamentösen Therapie ist sicherlich zum einen durch die hohen Kosten der etablierten Medikamente in Verbindung mit dem hohen apparativen Aufwand und zum anderen mit den teils erheblichen therapieassoziierten Nebenwirkungen zu erklären. Außerdem zeigte sich in Bezug auf einen therapeutischen Nutzen für infundierte Prostanoiden, dass nur Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen, während diejenigen mit milderen Formen sogar tendenziell nachteilige Langzeitergebnisse durch die Therapie aufwiesen [21].

Aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils, der hohen Wirksamkeit und der verhältnismäßig niedrigen Therapiekosten könnte zukünftig dem oralen Sildenafil in der frühzeitigen Therapie latenter oder milder pulmonaler Hypertonien eine wichtige Rolle zukommen, zumal auch in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie mit dieser Substanz ein hoher Anteil von Patienten mit funktioneller NYHA-Klasse II erfolgreich behandelt werden konnte. Ebenso könnte dies für inhalierte Prostanoiden bei weiterer Vereinfachung der Inhalationstechnologie zutreffen. Studien zu diesen Fragen stehen jedoch noch aus.

Literatur

1. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
2. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820–4.
3. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:435–43.
4. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866–70.
5. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–4.
6. Voswinckel R, Kohstall M, Enke B, et al. Inhaled treprostinil is a potent pulmonary vasodilator in severe pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:22.
7. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–7.
8. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:625–75.
9. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725–48.
10. Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol* 1991;308:191–7.
11. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994;266:L536–43.

12. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999;99:168–77.
13. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218–22.
14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515–22.
15. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
16. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169–77.
17. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158–64.
18. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007–10.
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh 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 Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
20. Wensel R, Opitz CF, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;101:2388–92.
21. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–5.

Korrespondenzanschrift

Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani
Medizinische Klinik II
Klinikstraße 36
35392 Gießen
Telefon (+49/641) 99-42351, Fax -42359
E-Mail: ardeschir.ghofrani@innere.med.uni-giessen.de

English Translation

New therapies in the treatment of pulmonary hypertension

[bilingual text]

Hossein Ardeschir Ghofrani, Robert Voswinckel, Frank Reichenberger, Friedrich Grimminger, Werner Seeger¹

[bilingual text:]

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

¹ Medical Clinic and Outpatient Clinic II, University of Giessen Lung Center (UGLC), Justus Liebig University in 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

Herz 2005;30:296–302

DOI 10.1007/s00059-005-2695-4

Introduction

The therapy pursuant to the guidelines for pulmonary arterial hypertension (PAH) was already discussed extensively in the contribution from Hoeper in this issue. In this case, pursuant to the guidelines means referencing approved medications or substances that have found their way into evidence-based therapy recommendations due to clear status in publications. The content of this contribution is the presentation of new therapy approaches, which are partially still under development, and that can find their way into the therapy guidelines in the near future or that are already being employed in so-called “off label use” due to clear evidence of efficacy. Specifically, we will discuss therapy with inhaled prostanoids, selective endothelin A receptor antagonists (sitaxsentan and ambrisentan) and phosphodiesterase-5-(PDE5-) inhibitors (especially sildenafil). Furthermore, combination therapies will be discussed as a possible future therapy standard.

Vasoactive therapy

The points of attack for a vasoactive therapy are the potentially reversible components of vascular obstruction. In principle, there are two possibilities to expand the vessel diameter with pharmacological intervention:

- Elimination of permanently increased vasotone by relaxing the smooth vessel musculature (direct effect of vasodilators);
- Influence of the vessel structure (vascular remodeling) by using anti-inflammatory and anti-proliferative substances.

A number of vasodilating agents have been clinically tested in the treatment of chronic pulmonary hypertension. With respect to the application of calcium antagonists, prostanoids and non-selective endothelin antagonists, we refer once again to the article by Hoeper in this issue. Although

inhaled iloprost (Ventavis®) was also discussed in this article, this therapy form will be briefly mentioned here again since it provides the theoretical and clinical background for explaining the new inhaled treprostinil therapy.

Inhaled iloprost

The inhalation of aerosolized prostanoids avoids a large part of the disadvantages of infusion therapy while providing efficacy: due to the alveolar deposition of the active substance, pulmonary and intrapulmonary selective action is achieved. Therapy for pulmonary hypertension with repeated inhalations of the long-acting prostacyclin analog iloprost has proven its efficacy with simultaneous good safety in a multi-centric, randomized, placebo-controlled study [1]. In the group that was treated with iloprost, there was both a significant improvement in the 6-min. walk test (as a benchmark for stamina) and in the NYHA class (New York Heart Association) in comparison to the group treated with placebo. This study that is relevant for approval of the drug was already preceded by several, non-controlled studies in patients with various forms of pulmonary hypertension [2-4]. The phase III study was predominately able to confirm the earlier positive experiences. However, in addition to the expensive aerosol technology, a disadvantage of this therapy is the relatively short duration of action for a single dose (60-90 min.), which makes frequent inhalations necessary (six to nine times per day) and there is a therapeutic pause during the night.

Inhaled treprostinil

Treprostinil is a long-acting prostacyclin analog, which offers potential benefits versus epoprostenol due to its long plasma half life and chemical stability in solution, and therefore was initially developed as a substitute for infusion treatment.

In order to avoid complications related to catheters, the treprostinil infusion is administered subcutaneously via a special cannula (taken from long-term insulin therapy). The study for this therapy concept that is relevant for approval of the drug showed efficacy in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension [5]. However, the downside of this form of treatment is that up to 80% of the patients have pain at the injection site, which makes a long-term therapy more difficult. Initial trials in Giessen have shown proof of efficacy of *inhaled* treprostinil for the effective reduction of the pulmonary vascular resistance (PVR) [6]. In this first study, 17 patients with severe pre-capillary pulmonary hypertension were administered inhaled treprostinil (15 mcg/inhalation). This led to a major reduction in pulmonary selective pressure and resistance with an overall duration of action of > 180 min. In direct comparison with inhaled iloprost, inhaled treprostinil showed a stronger pulmonary selectivity, so that it is possible to increase the dosage to up to 90 mcg (absolute inhaled dose per inhalation exercise) without adverse effects occurring [6]. Due to these unique properties (pronounced pulmonary selectivity and long duration of action after an individual inhalation), it is possible to reduce the number inhalations necessary to up to four per day; the inhalation period can be reduced to < 1 min. by selecting a suitable device. Additionally, the initial data shows that it is technically feasible for there to be only one to two breaths in an application. A multi-centric, placebo-controlled study shall now also study the efficacy of this new therapy during long-term use.

Selective endothelin A receptor antagonists

The activation of endothelin A (ET_A) receptors leads to vasoconstriction and vascular proliferation in the lung, while the ET_B receptor binds (and eliminates) circulating endothelin and leads to an increase in the endogenous prostacyclin and nitrogen monoxide (NO) production. In addition, it is assumed that the liver toxicity described for bosentan is mainly related to the ET_B-inhibiting effect. Against the backdrop of these presumably risky partial components of the non-selective endothelin receptor antagonist (ERA), selective ET_A antagonists have made their way into clinical testing. There are currently experiences with two substances in this regard, which are discussed in detail below.

Sitaxsentan. The selective ET_A receptor antagonist sitaxsentan (Thelin®) has a much higher binding affinity for the ET_A receptor than for the ET_B receptor. Preclinical data have already indicated a possible efficacy for PAH treatment. Published clinical phase II data show that at a comparable efficacy to bosentan, the incidence of liver toxicity in the group treated with 100 mg sitaxsentan (tablet taken once per day) is 0% and is 10% in the group treated with 300 mg [7]. In the phase III study that is relevant for drug approval, which is still being evaluated, both 50 mg and 100 mg sitaxsentan were used in comparison to a placebo or bosentan (125 mg twice a day). The data that has so far only been published by press release indicates again that 100 mg dose of sitaxsentan showed a trend of lower liver toxicity than bosentan (3% vs. 11%) while having comparable efficacy (improvement in walking distance in the 6-min. walk test by 31.4 m [sitaxsentan] vs. 29.5 m [bosentan]). It is currently not known when and for what patient cohort this medication will be approved. For sitaxsentan, an interaction with warfarin is described, which requires a dosage adjustment of the oral anti-coagulant.

Ambrisentan. Just as with sitaxsentan, ambrisentan is a selective ET_A antagonist [8]. A phase II study on this substance has already been completed, however, the results are currently not available in published form. The phase III study that is relevant for the drug approval is currently still recruiting patients and is expected to be completed at the end of 2005.

Phosphodiesterase inhibitors

The mutual end segment in the sequence of action of the endogenous vasodilating mediators (e.g. NO, prostanoids and atrial natriuretic peptide [ANP]) is the intracellular release of cyclic nucleotides (cyclic adenosine monophosphate [cAMP], cyclic guanosine monophosphate [cGMP]). These so-called second messengers are mainly formed by an activation of adenylate and guanylate cyclase [9]. The decomposition of cyclic nucleotides by phosphodiesterase (PDE) limits the intensity and duration of action of the vasodilating agonists [9, 10]. PDEs partially show organ-specific or cell-specific distribution patterns [10, 11]. Thus, PDE5 is highly expressed in both the corpus cavernosum in

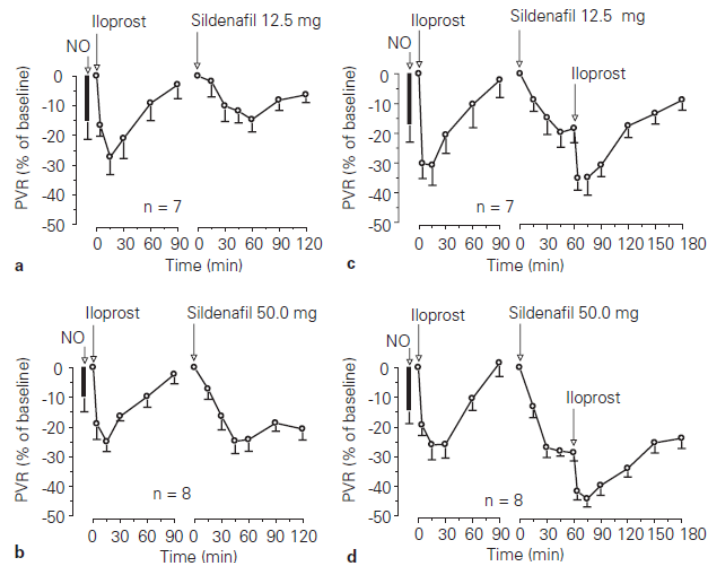
males and the lungs under physiological conditions [10]. In addition, PDEs are overexpressed in the case of various proliferative and constrictive vascular diseases. PDE inhibitors can interfere with the decomposition of cAMP or cGMP or both systems simultaneously, depending on their selectivity profile.

Therefore, therapeutic approaches are seen in two respects in the context of these pathophysiological considerations:

1. PDE inhibitors can inhibit the basal decomposition of cyclic nucleotides and therefore achieve vasodilating effects per se, and
2. PDE inhibitors can extend the effects of vasodilators such as NO and prostanooids.

Sildenafil. Sildenafil is a selective PDE5 inhibitor and has been approved for erectile dysfunction therapy. In this indication, the medication has shown an extraordinarily good safety profile so far, especially without detection of a relevant decrease in systemic blood pressure [12]. In patients that are treated with nitro preparations due to a cardiovascular disease, however, a combined application with sildenafil should be avoided in order to prevent undesired severe hypotension.

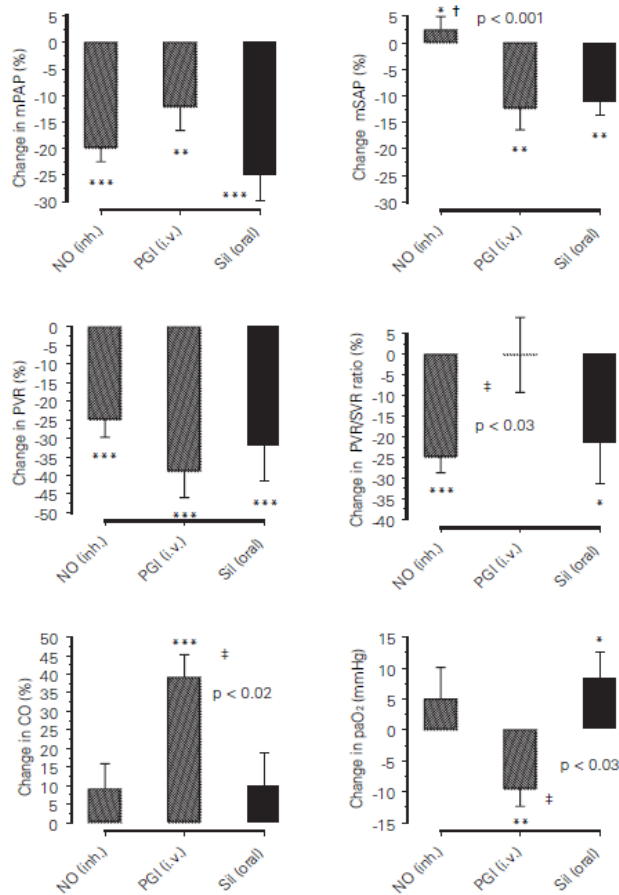
Based on experimental preliminary results, it was obvious to employ PDE inhibitors for the prolongation and/or increase in the action of prostanooids. Two clinical studies have been able to impressively prove that sildenafil is a potent vasodilator per se, which exhibits a surprising pulmonary selectivity despite systemic application [13, 14]. In addition, a clear synergistic action of oral sildenafil with inhaled iloprost was able to be documented. A comparison of the efficacy with the known pulmonary selective vasodilator inhaled NO was performed on 30 patients with



[bilingual text:]

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.

severe pulmonary hypertension [14]. This showed that 50 mg of oral sildenafil caused significantly stronger pulmonary vasodilation than inhaled NO (PVR reduction: ~25% [50 mg sildenafil] vs. ~15% [~20 ppm NO]; Figure 1). With respect to possible combined applications of PDE inhibitors and prostanooids, both substances in this study showed an impressive synergism of efficacy (>45% PVR reduction), with preserved pulmonary selective method of action, and therefore very good tolerability. Also in the case of pulmonary hypertension as a secondary disease of an interstitial lung disease, sildenafil showed an excellent action profile. Although patients with pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension have a predisposition for oxygenation disorders while being administered non-selective vasodilators, sildenafil not only showed selectivity in these patients (despite oral administration)



[bilingual text:]

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; paO₂: 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.

in the sense of preferred reduction of the PVR, but also in the sense of intrapulmonary selectivity, which was expressed in improvement in the gas exchange [15] (Figure 2).

In a recently published study, it was able to be documented for the first time that sildenafil increased performance in the case of hypoxia-induced pulmonary hypertension, which was not only associated with a reduction in pressure in the lesser circulation, but also with an improvement in oxygenation [16].

In the meantime, the phase III study for the treatment of PAH with sildenafil that is relevant for drug approval has been completed. The results were presented in 2004 at the ACCP (American College of Chest Physicians) conference in Seattle, WA, USA. This showed that sildenafil is more effective at attaining the primary endpoint (improvement in the 6-min. walk test; up to 50 m in the 80 mg group) than the placebo with a high degree of significance at all three tested doses of 20 mg, 40 mg and 80 mg (each administered three times per day). Secondary parameters such as improvement in pulmonary hemodynamics and life quality parameters were significantly improved as well. The approval of the medication has been requested from the US and European authorities in the meantime.

Combination therapies

Unfortunately, the clinical reality of patients with severe chronic pulmonary hypertension is often the situation that there is a progressive deterioration of the clinical condition of the patient despite chronic therapy with prostanoids or endothelin antagonists.

Previously, patients in such a situation were given an atrial septostomy as a bridging measure or were directly given a lung transplant (with all the restrictions due to the long wait times for donor organs and the previously unsatisfactory long-term results after transplantation). As mentioned, sildenafil also shows an extraordinarily good action profile even in combination with e.g. inhaled iloprost with preserved pulmonary selectivity regardless of dosage [14]. Some experiences with respect to combined long-term application of sildenafil with inhaled iloprost as part of clinical healing attempts have shown very encouraging results with regard to patient re-compensation, who were at risk of decompensation despite ongoing iloprost inhalation therapy [17]. A further study on the combined application of sildenafil and bosentan also showed a synergy of both therapies with respect to improvement in physical stamina [18]. Larger, placebo-controlled studies are necessary in order to finally clarify the questions of 1. whether the initiation of a multi-substance medicinal therapy for pulmonary hypertension (e.g. PDE inhibitors + prostanoids or PDE inhibitors + ERA or prostanoids + ERA) is superior to an individual therapy, 2. whether patients that become worse under a monotherapy can become better by adding another active substance, and 3. which medication combination is the most effective with respect to efficacy and improvement in the prognosis. The optimization of the functional stamina of patients with chronic pulmonary hypertension should be at the center of any therapeutic endeavor, since this is of prognostic relevance [19, 20]. Possibly, in the future combinations of three or even more medications could be part of a standard regimen for the treatment of pulmonary hypertension in order to achieve this goal.

Treatment of early forms of pulmonary hypertension

Currently there is no general recommendation for therapy with vasodilators for early forms of pulmonary hypertension. The rationale for the early use of such substances is to prevent the presentation of secondary chronic (irreversible) remodeling processes of the pulmonary vessels, which can form as a result of long-term vasoconstriction (which are still reversible in

principle). The previous reticence with respect to initiating an early medicinal therapy is surely due to the high costs of the established medications in conjunction with the costly equipment needs on the one hand, and on the other due to the partially considerable therapeutic adverse effects. In addition, with respect to a therapeutic benefit of infused prostanoids, it is shown that only patients with a far advanced stage of the disease exhibit a significant survival benefit, while those with milder forms even show a tendency for worse long-term results with the therapy [21].

Due to the very good safety profile, the high efficacy and the relatively low costs of therapy, in the future oral sildenafil could play an important role in the early therapy for latent or mild pulmonary hypertension, especially as a large number of patients with functional NYHA class II were able to be successfully treated with this substance in the phase III study that is relevant for drug approval. Likewise, this could be true of inhaled prostanoids with further simplification of the inhalation technology. However, studies that answer these questions are still outstanding.

Literature

1. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
2. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820–4.
3. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:435–43.
4. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866–70.
5. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–4.
6. Voswinckel R, Kohstall M, Enke B, et al. Inhaled treprostinil is a potent pulmonary vasodilator in severe pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:22.
7. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–7.
8. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:625–75.
9. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725–48.
10. Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol* 1991;308:191–7.
11. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994;266:L536–43.

12. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999;99:168–77.
13. Wilkens H, Guth A, Konig J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218–22.
14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515–22.
15. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
16. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169–77.
17. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158–64.
18. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007–10.
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh 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 Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
20. Wensel R, Opitz CF, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;101:2388–92.
21. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–5.

Correspondence address

Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani
Medical Clinic II
Klinikstrasse 36
35392 Giessen
Telephone (+49/641) 99-42351, fax -42359
E-mail: ardeschir.ghofrani@innere.med.uni-giessen.de

I, Brooke Hampshire, declare that:

1. I am fluent in both German and English. To the best of my knowledge and belief, the attached document is a true and correct translation of an article titled Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie from German to English.

2. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. 1001.

Date: 6/20/2017

Brooke Hampshire

BROOKE HAMPSHIRE