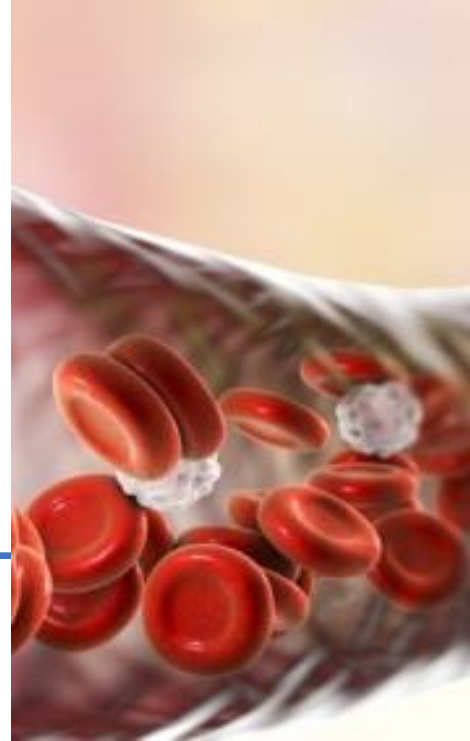




Pulmonale Hypertensie



WOENSDAG 09-04-2025

P.P. CHANDOESING, LONGARTS

Na dit praatje weet u:

- De definitie van pulmonale hypertensie
- De verschillende oorzaken van pulmonale hypertensie
- De meest voorkomende klachten bij pulmonale hypertensie
- Het diagnostisch traject van pulmonale hypertensie
- De huidige behandelingen van pulmonale (arteriële) hypertensie





CASUS

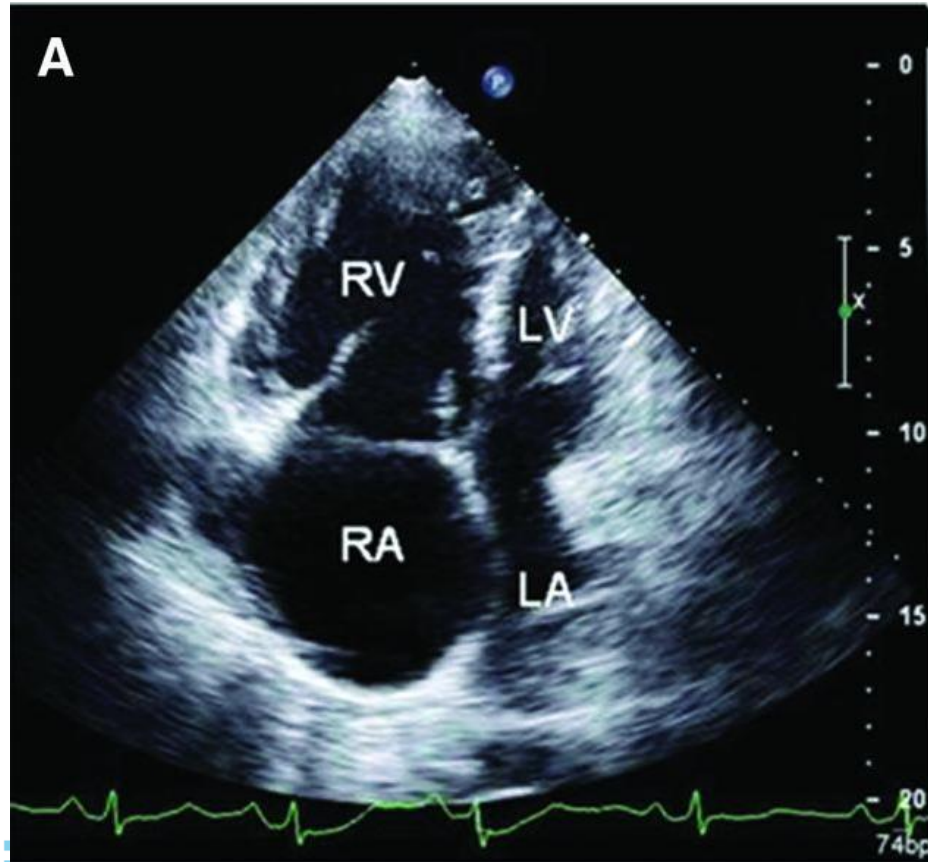
Mw 65 jaar

Verwezen via cardiologie ivm verhoogde rechtsdrukken gezien op echo cor

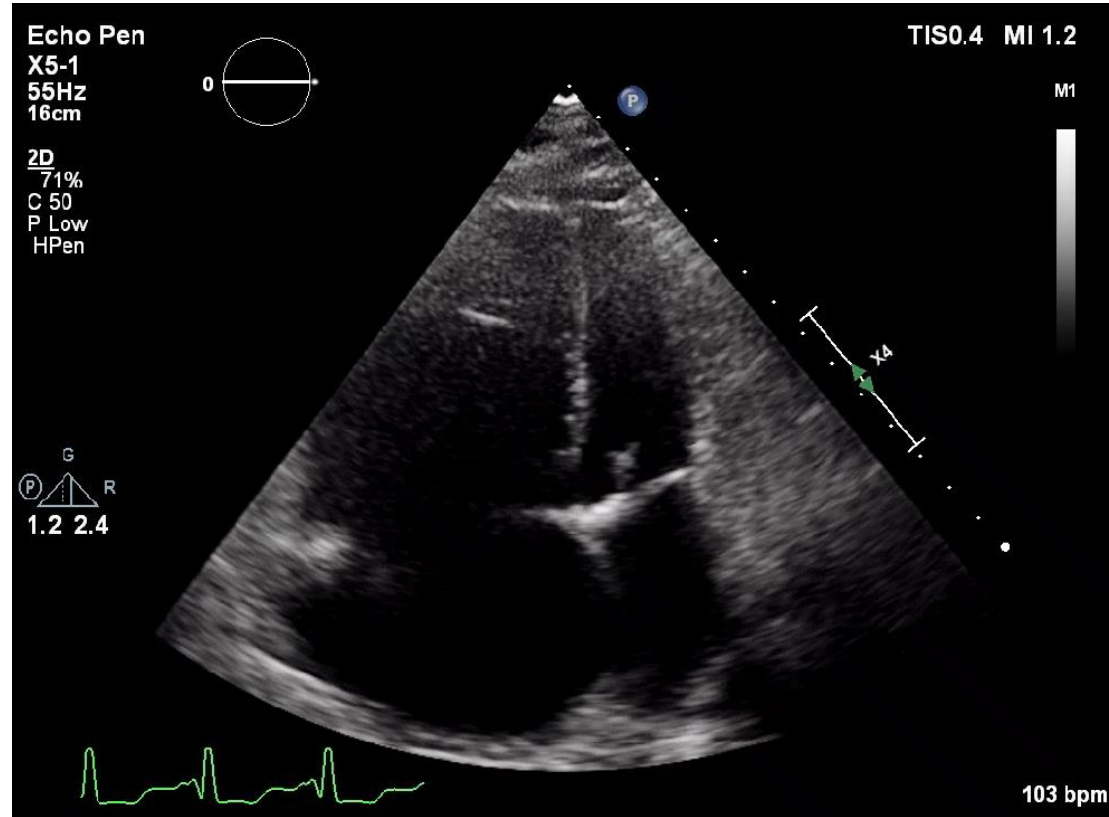
Gaarne analyse naar de gevonden pulmonale hypertensie



Echografie van het hart



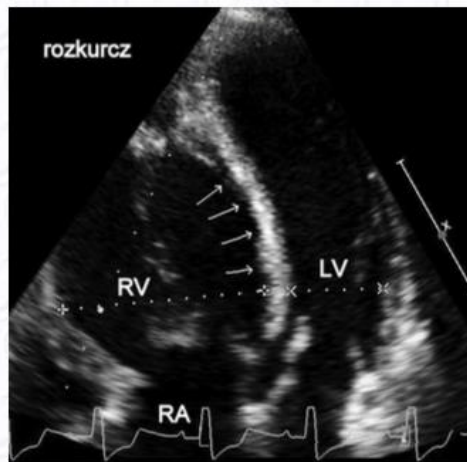
Aanvullend onderzoek



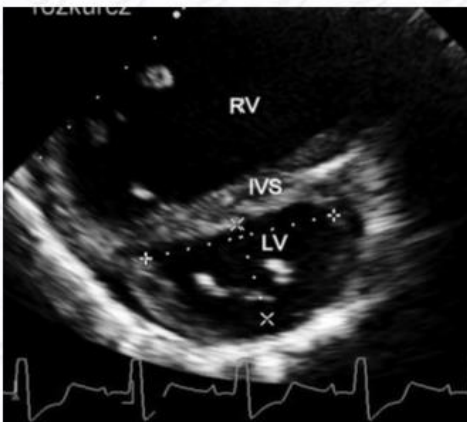
Echografie cor

RV>LV domination

Right ventricle/left ventricle basal diameter ratio > 1.0



Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index > 1.1 in systole and/or diastole)



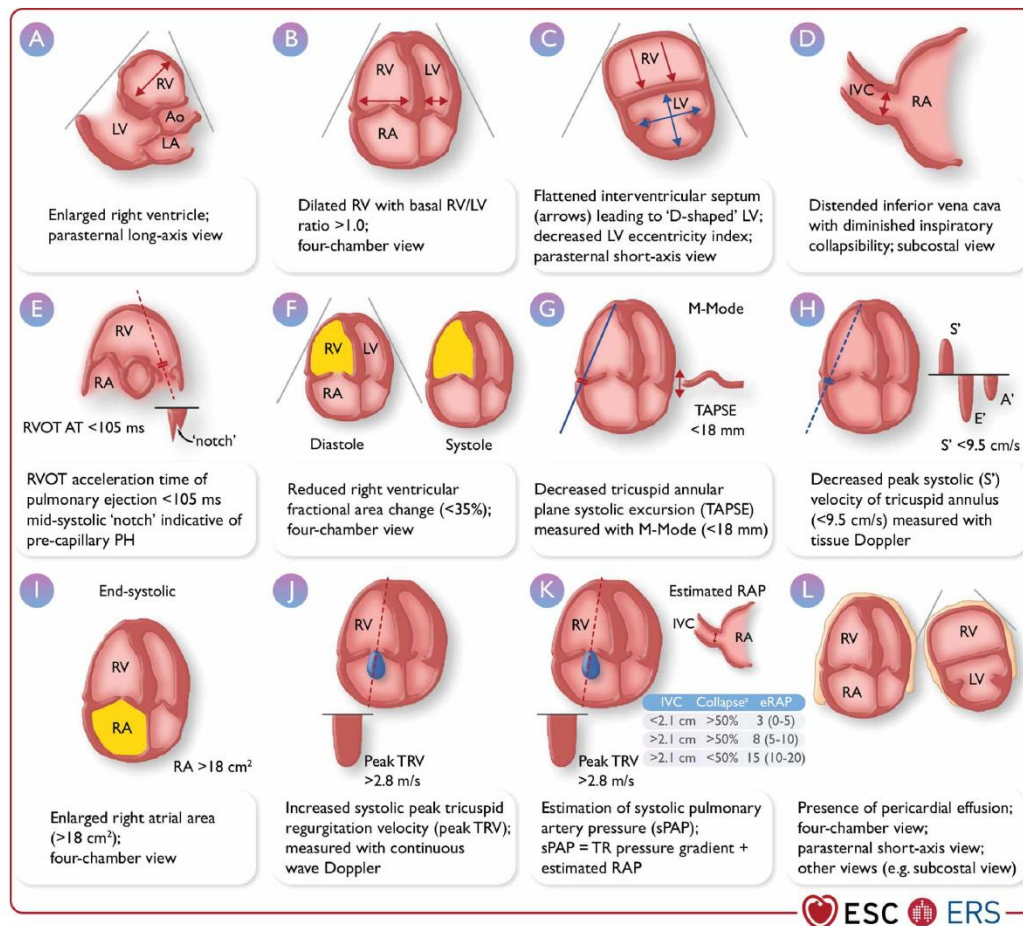


FIGURE 4 Transthoracic echocardiographic parameters in the assessment of pulmonary hypertension. Ao, aorta; IVC, inferior vena cava; LA, left atrium; LV, left ventricle; PH, pulmonary hypertension; RA, right atrium; RAP, right atrial pressure; RV, right ventricle; RVOT AT, right ventricular outflow tract acceleration time; sPAP, systolic pulmonary artery pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TR, tricuspid regurgitation; TRV, tricuspid regurgitation velocity. ^aRefers to collapse on inspiration.

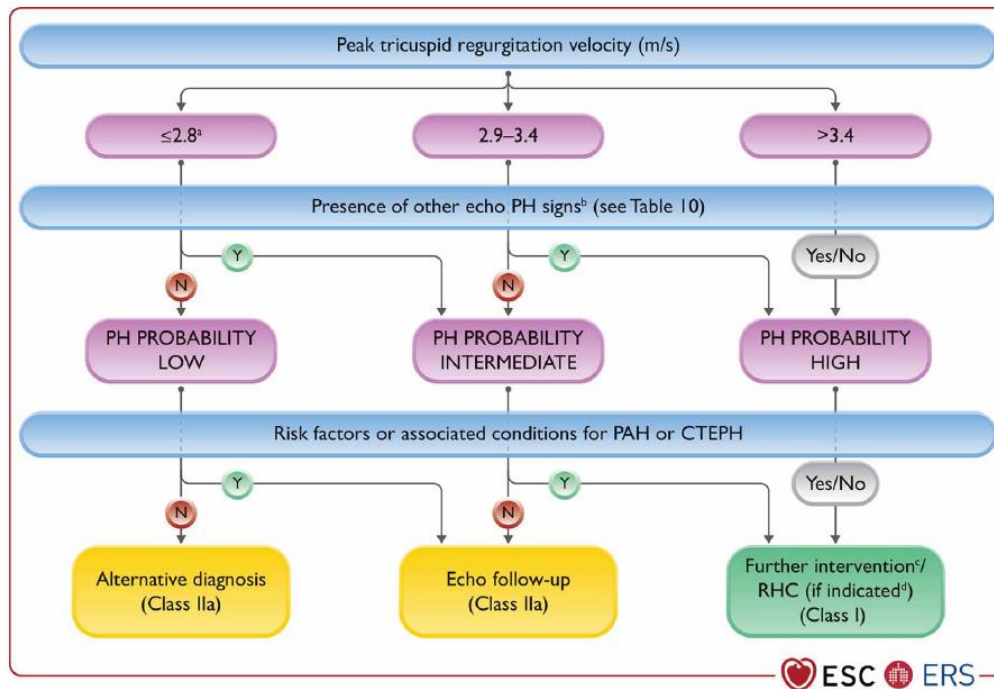


FIGURE 5 Echocardiographic probability of pulmonary hypertension and recommendations for further assessment. CPET, cardiopulmonary exercise testing; CTEPH, chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension; echo, echocardiography; LHD, left heart disease; N, no; PAH, pulmonary arterial hypertension; PH, pulmonary hypertension; RHC, right heart catheterization; TRV, tricuspid regurgitation velocity; Y, yes. ^aOr unmeasurable. The TRV threshold of 2.8 m/s was not changed according to the updated haemodynamic definition of PH. ^bSigns from at least two categories in Table 10 (A/B/C) must be present to alter the level of echocardiographic probability of PH. ^cFurther testing may be necessary (e.g. imaging, CPET). ^dRHC should be performed if useful information/a therapeutic consequence is anticipated (e.g. suspected PAH or CTEPH), and may not be indicated in patients without risk factors or associated conditions for PAH or CTEPH (e.g. when mild PH and predominant LHD or lung disease are present).

Wat is pulmonale hypertensie?

Pulmonale hypertensie (PH) is een aandoening met een verhoogde druk in de A. Pulmonalis

De normale druk gemiddeld 14 ± 3 mm Hg



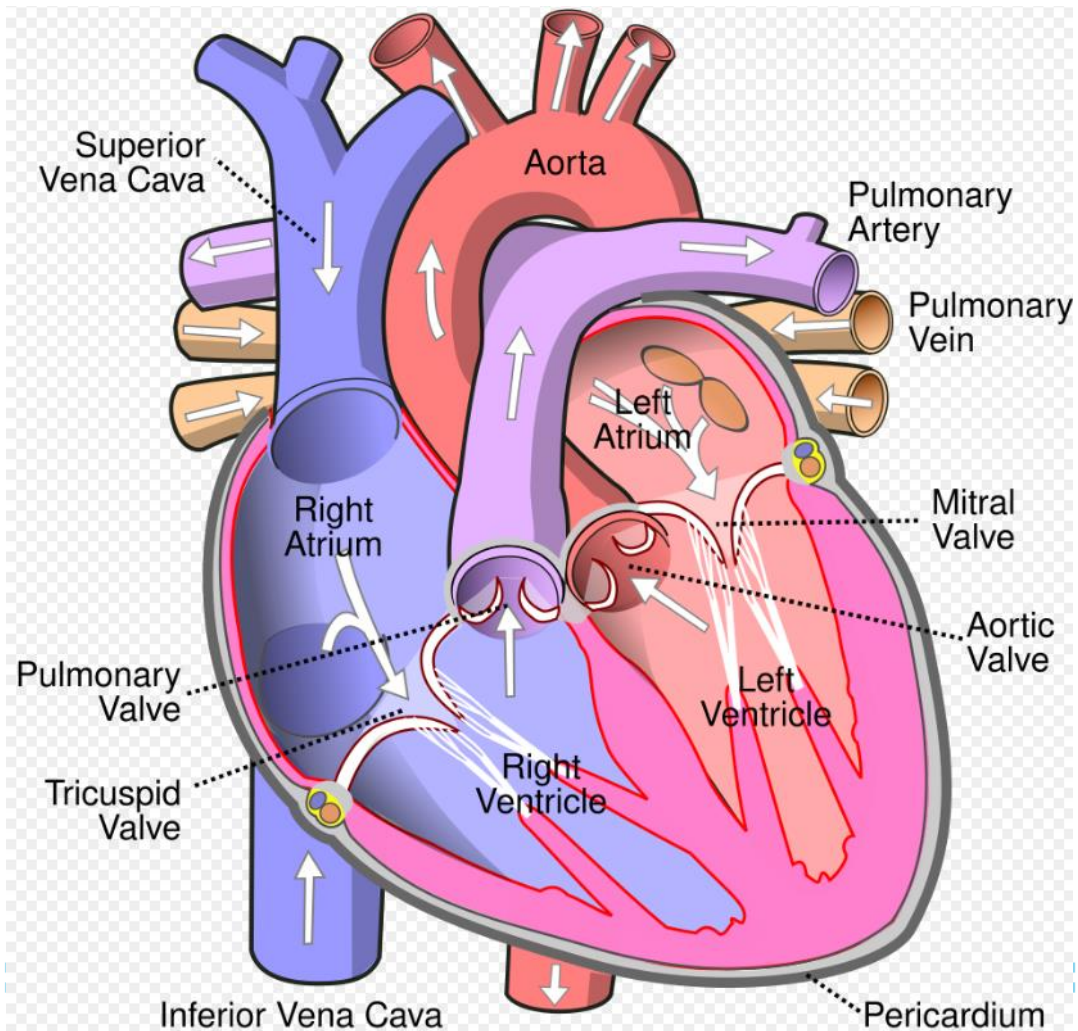
Hemodynamische definitie pulmonale hypertensie

Gemiddelde druk in de A. pulmonalis (mPAP) van 20 mm Hg of hoger

Gemeten middels rechter hartkatheterisatie in rust

Vaak eerst vermoeden van bestaan van pulmonale hypertensie op echografie van het hart





Anamnese

Voorgeschiedenis

Depressie, 2x heupoperatie, Macula degeneratie

Klachten

- > 1 jaar progressieve klachten kortademigheid bij lichte inspanning
- Geen hoesten
- POB -, palpaties + , oedemen: ++, licht in hoofd tijdens inspanning
- Niet bekend met DVT of longembolien
- Vingers verkleuren soms wit en voelen koud aan
- Droge mond en ogen, verder geen gewrichtsklachten

- Ex rookster (15 PY)

New York Heart Association Classification NYHA
Classificatie

I	Geen beperking in fysieke activiteit
II	Alleen beperking bij zware inspanning
III	Beperking bij lichte inspanning
IV	Klachten in rust

Lichamelijk onderzoek

Gewicht	97kg	BMI	36 kg/m ²
HR	89 p/min		
SpO2	84% , koude vingers		
RR	132/84 mm Hg		
CVD	verhoogd		

Cor: S1, S2, 3de harttoon (wordt veroorzaakt door snelle vulling van de linker ventrikel)

Longen: normaal ademgeruis bdz, geen bijgeluiden

Extremiteten: forse perifere oedemen boven steunkousen, koude vingers, witte vingertop



Lichamelijk onderzoek



Waar denk je aan?



Oorzaken van pulmonale hypertensie

Oorzaken van pulmonale hypertensie

Momenteel zijn meer dan **40** oorzaken van PH bekend.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft een indeling gemaakt in **5 groepen** obv oorzaak

1. **Pulmonale arteriële hypertensie:** Dit is een verzamelnaam voor een aantal vormen van PH, waarbij de PH het gevolg is van een abnormale proliferatie van de endotheelcellen en de gladde spiercellen van de kleine longslagaders.
2. Pulmonale hypertensie ten gevolge van pathologie van de **linkerharthelft**
3. Pulmonale hypertensie ten gevolge van **longaandoeningen en/of hypoxemie**
4. Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie: **CTEPH**.
5. Restgroep: overige aandoeningen waarbij PH vaker voorkomt en PH op basis van **multifactoriële mechanismen**.

Oorzaken van pulmonale hypertensie

Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
• Idiopathic PAH • Hereditary PAH • Drug induced PAH • Connective tissue disease associated PAH (e.g. scleroderma) • Congenital heart disease associated PAH	• Due to left heart disease • Risk factors for this type of PH include coronary artery disease, hypertension, diabetes, high cholesterol etc.)	• PH due to lung disease or hypoxia (low oxygen) • This can be caused by advanced lung disease including COPD, Interstitial lung diseases (e.g. IPF) or obstructive sleep apnoea	• Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is the most common cause of Group 4 PH.	• This is a 'miscellaneous' group that includes causes of PH that are unclear or have multiple mechanisms such as sarcoidosis.

Wat voor aanvullend onderzoek zou je willen doen?



Work up van pulmonale hypertensie

Anamnese

Lichamelijk onderzoek

Aanvullend onderzoek

X thorax

Laboratoriumonderzoek

Echografie hart

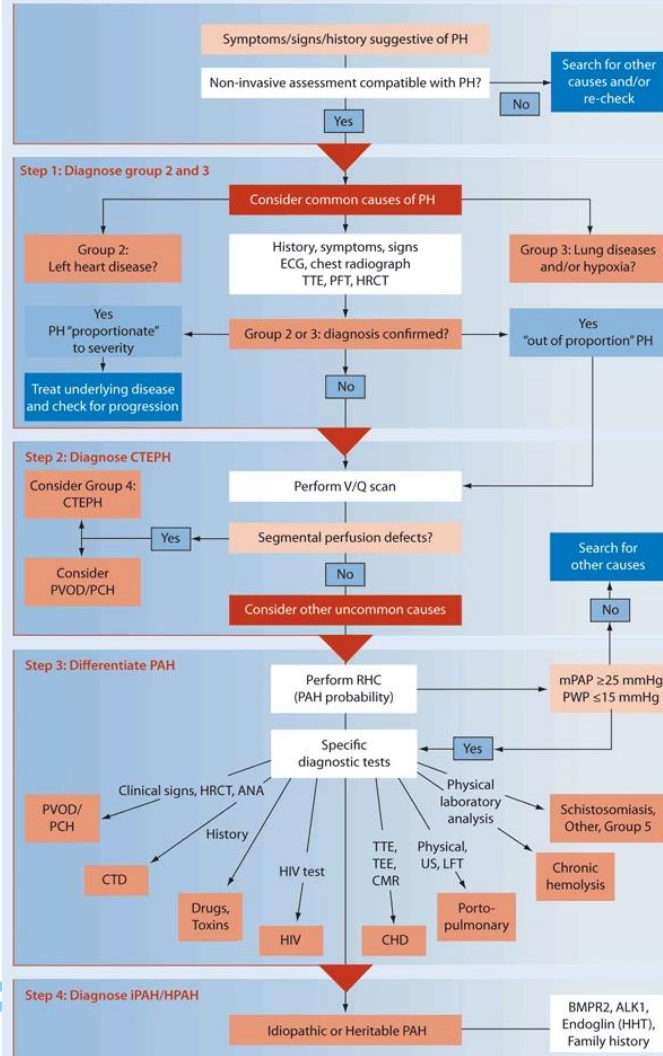
ECG

HRCT thorax

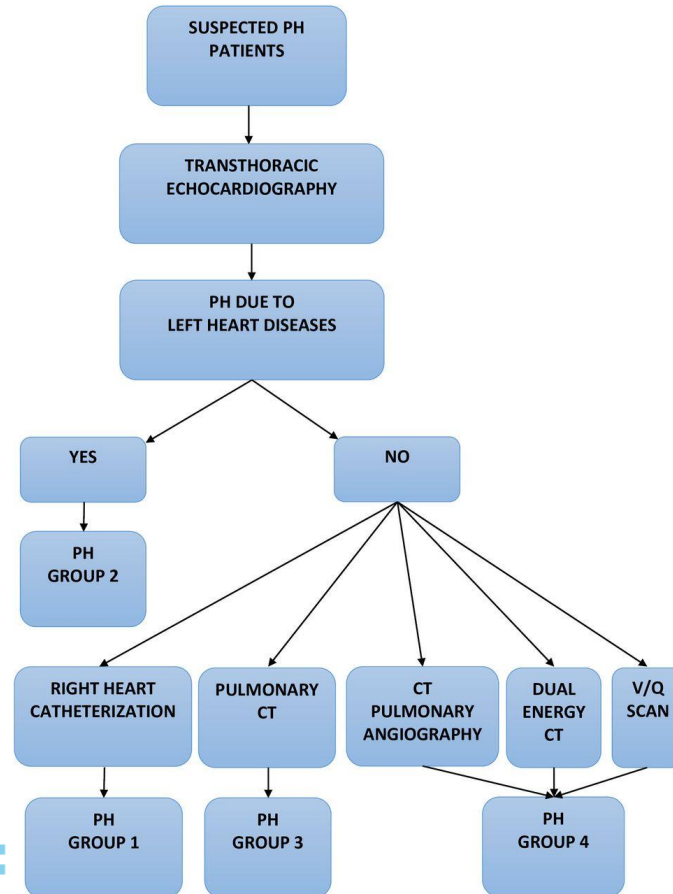
Perfusie scan

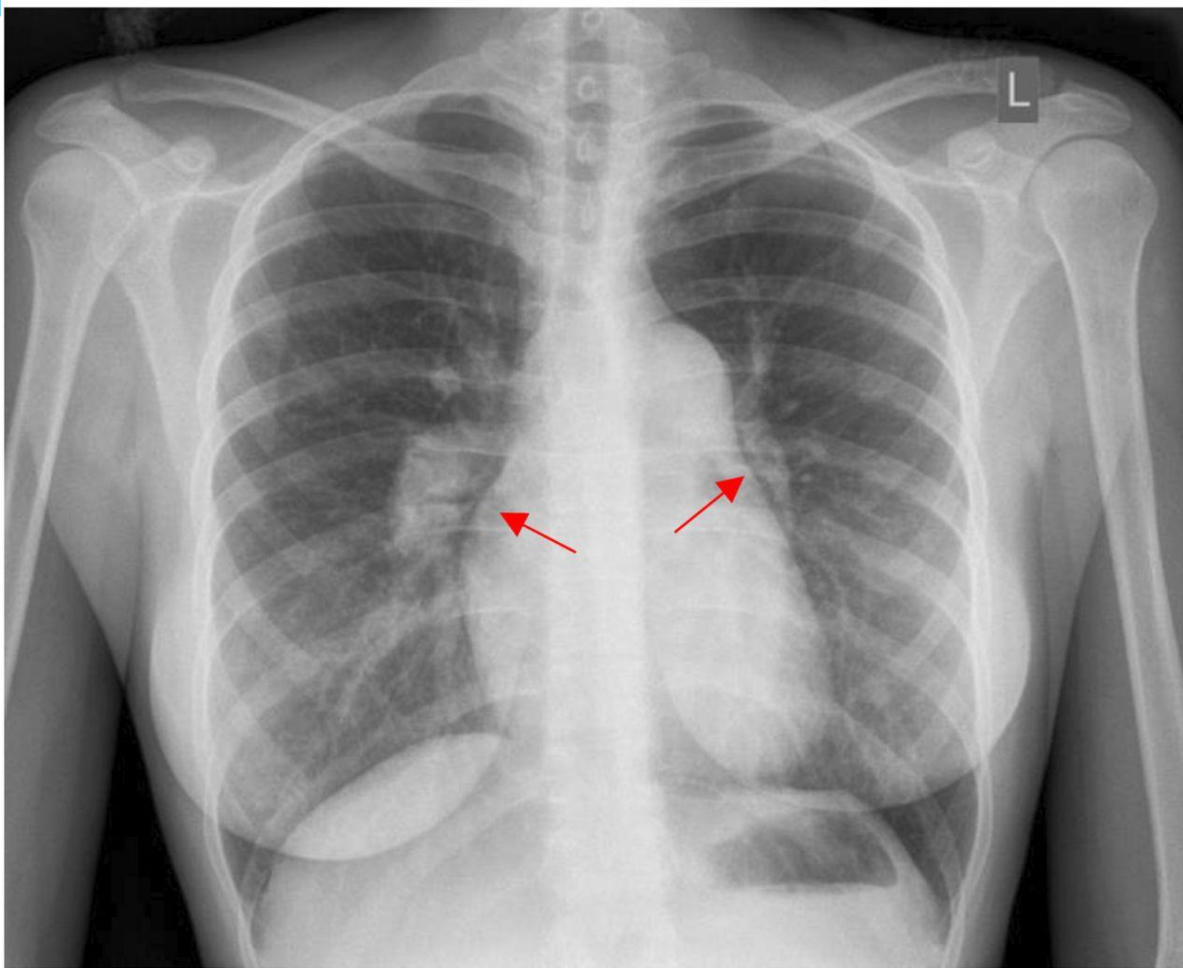
Spirometrie en 6 minuten looptest

Rechter hart katheterisatie, onderzoek om diagnose te bevestigen



Imaging diagnostic algorithm for patients with suspected PH.





Aanvullend onderzoek

ECG:

Sinusritme 103/min, met frequent PACs, mogelijk ook korte stukje SVTs, PR interval 170 ms, QRS duur 99 ms, incompleet RBTB, mogelijk RV hypertrofie, normale repolarisatie

Lab

Bloedbeeld, nier en leverfuncties normaal, NT pro BNP 510

ANA positief, anti SSA positief, anti centromeren positief

Longfunctie

FEV1 1.89 L (90%) , FVC 2,6 L (95%), tiff 72%, DLCOc 40%

CT thorax:

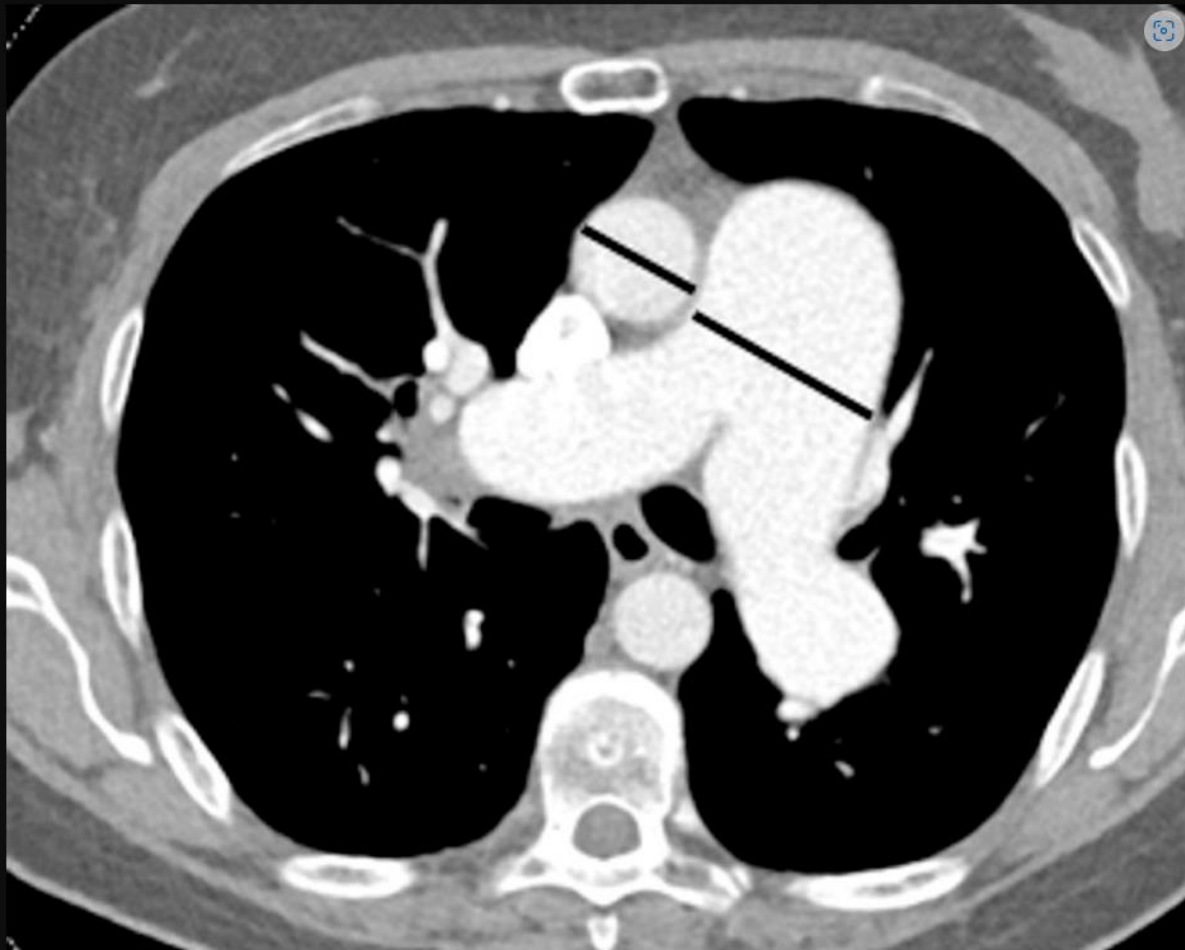
Geen aanwijzingen voor longembolieën

Gedilateerd rechteratrium en rechterventrikel

Geen aanwijzingen voor ILD

Verwijde truncus pulmonalis en rechterventrikel hypertrofie





Aanwijzingen voor PH op CT thorax

- Centrale dilatatie van A. Pulmonalis (measured at pulmonary artery bifurcation on an axial slice vertical to its long axis) >29 mm
- Rechterventrikel hypertrofie/ vergroting



Perfusiescan

Homogeen, geen aanwijzingen voor chronische longembolieën



Oorzaak PH bij onze patiënt?

Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
• Idiopathic PAH • Hereditary PAH • Drug induced PAH • Connective tissue disease associated PAH (e.g. scleroderma) • Congenital heart disease associated PAH	• Due to left heart disease • Risk factors for this type of PH include coronary artery disease, hypertension, diabetes, high cholesterol etc.)	• PH due to lung disease or hypoxia (low oxygen) • This can be caused by advanced lung disease including COPD, Interstitial lung diseases (e.g. IPF) or obstructive sleep apnoea	• Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is the most common cause of Group 4 PH.	• This is a 'miscellaneous' group that includes causes of PH that are unclear or have multiple mechanisms such as sarcoidosis.

Werkdiagnose

PAH bij Systemische Sclerose



Systeem Sclerose (SSc)

- SSc is een zeldzame chronische multisysteem ziekte, met als kenmerk immuundysregulatie met progressieve fibrose
Incidentie 10-50 cases per miljoen
- De ziekte begint meestal tussen het 30ste en 50ste levensjaar en komt iets vaker voor bij vrouwen dan bij mannen
- Typisch is de huid aangedaan: scleroderma → beschrijft aanwezigheid van verdikking/verharding van de huid (vanuit het Grieks “ Scleros”)
- *Scleroderma is een van de typische kenmerken van SSc*
- SSc is een heterogene aandoening, waarbij er meerdere orgaansystemen betrokken kunnen zijn
- De diagnose van SSc is gebaseerd op aanwezigheid van karakteristieke klinische bevindingen, ondersteund met specifieke auto- antilichamen

Diagnose obv criteria opgesteld door de European League Against Rheumatism (EULAR)

	Score
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximally to the metacarpophalangeal joints	9
Telangiectasia	2
Abnormal nailfold capillaries	2
Pulmonary arterial hypertension or interstitial lung disease, or both	2
Raynaud's phenomenon	3
Skin thickening of the fingers (only count highest score)	
Puffy fingers	2
Sclerodactyly of the fingers	4
Fingertip lesions (only count highest score)	
Digital tip ulcers	2
Fingertip pitting scars	3
Scleroderma-related autoantibodies (eg, anticentromere, anti-topoisomerase 1, or anti-RNA polymerase 3)	3

Patients with a total score greater than 9 are classified as having definite systemic sclerosis.

Table 1: Criteria for the classification of Systemic Sclerosis according to the European League Against Rheumatism and the American College of Rheumatology²



Stelsiem Sclerose (SSc)

Pulmonale arteriele hypertensie

- Prevalentie van PAH: 15-30 % in grote PH registratie studies ^{5,6}
- Overleving is slecht, mediane overleving van 3 jaar

Slechtere prognose dan bv IPAH, minder responsief op therapie

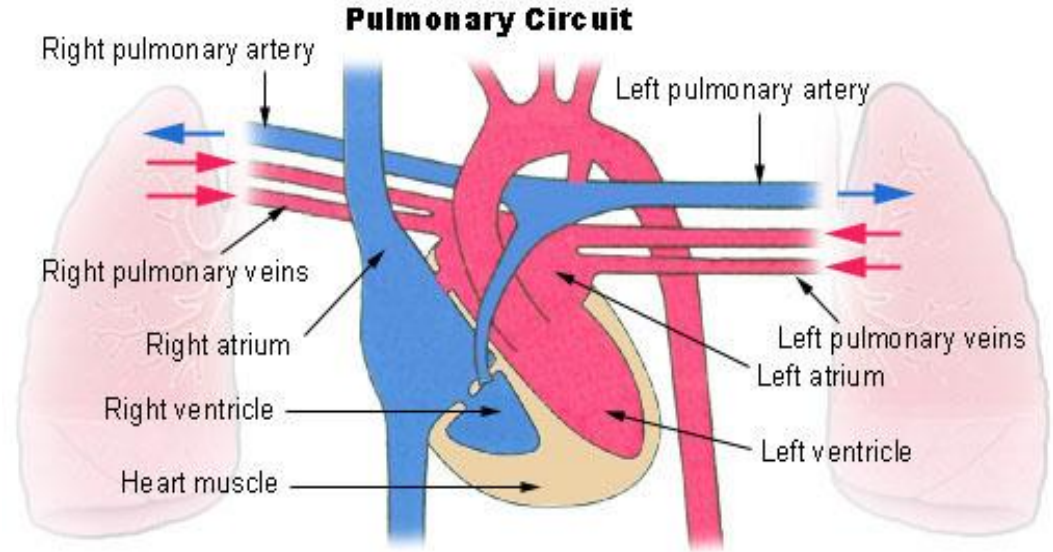
- Patienten met anti centromeer antilichamen → vaker geassocieerd met PAH

5. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 25 Suppl, D51–D59.

6.. Coghlan JG, , et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis 2014; **73**: 1340–1349.

Rechts catheterisatie

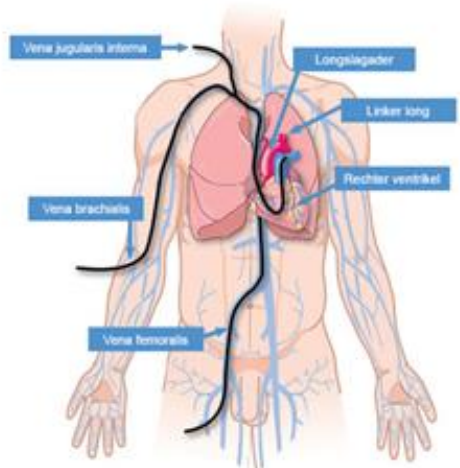
Systolische PAP 81 mmHg
Diastolische PAP 30 mmHg
Mean PAP **47 mmHg**
RA 10 mmHg
Wedge **10** mmHg
CO 3.7 L/min
PVR **10** wood units



Rechter hartkatheterisatie

Rechterhartcatheterisatie

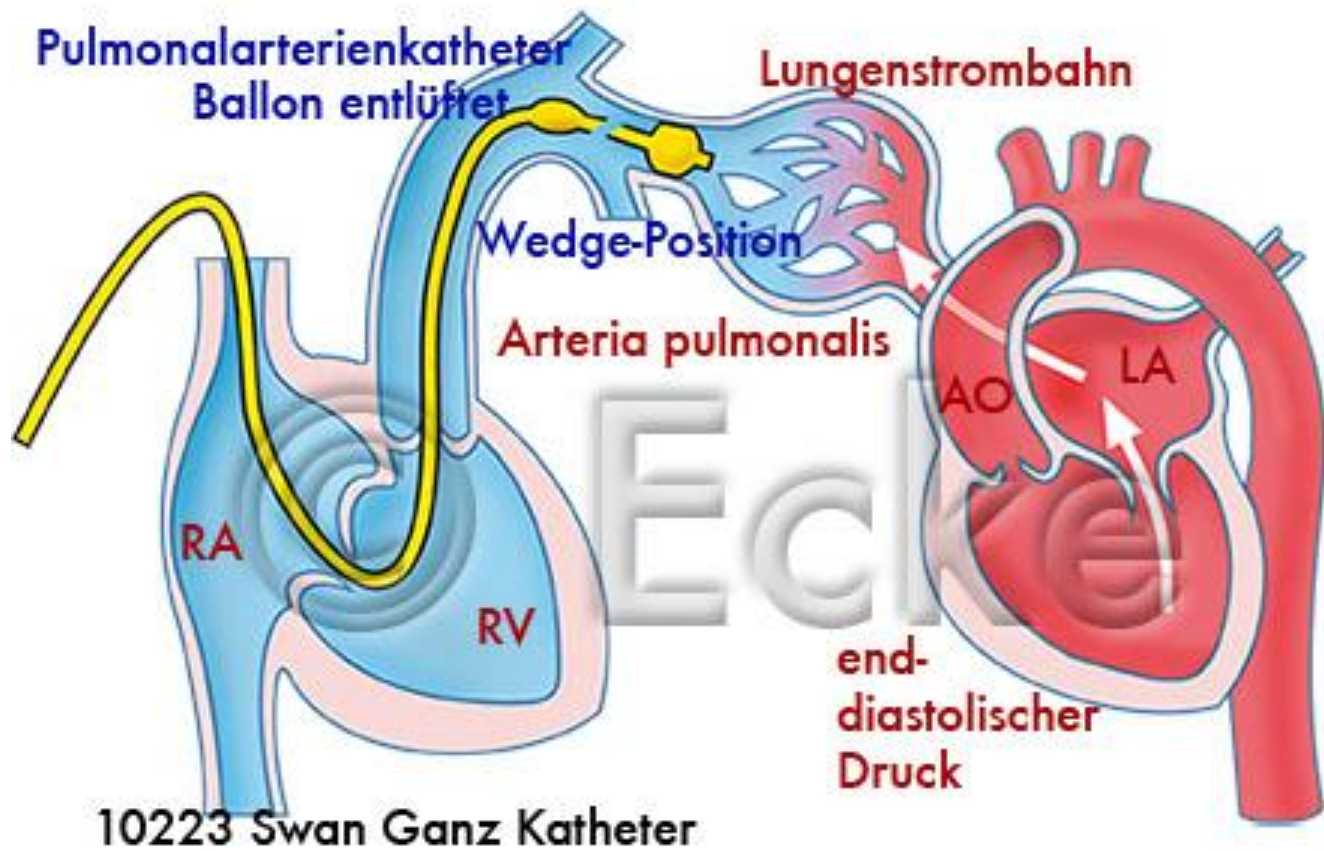
Rechterhartcatheterisatie
is nodig voor de bevestiging
van PAH

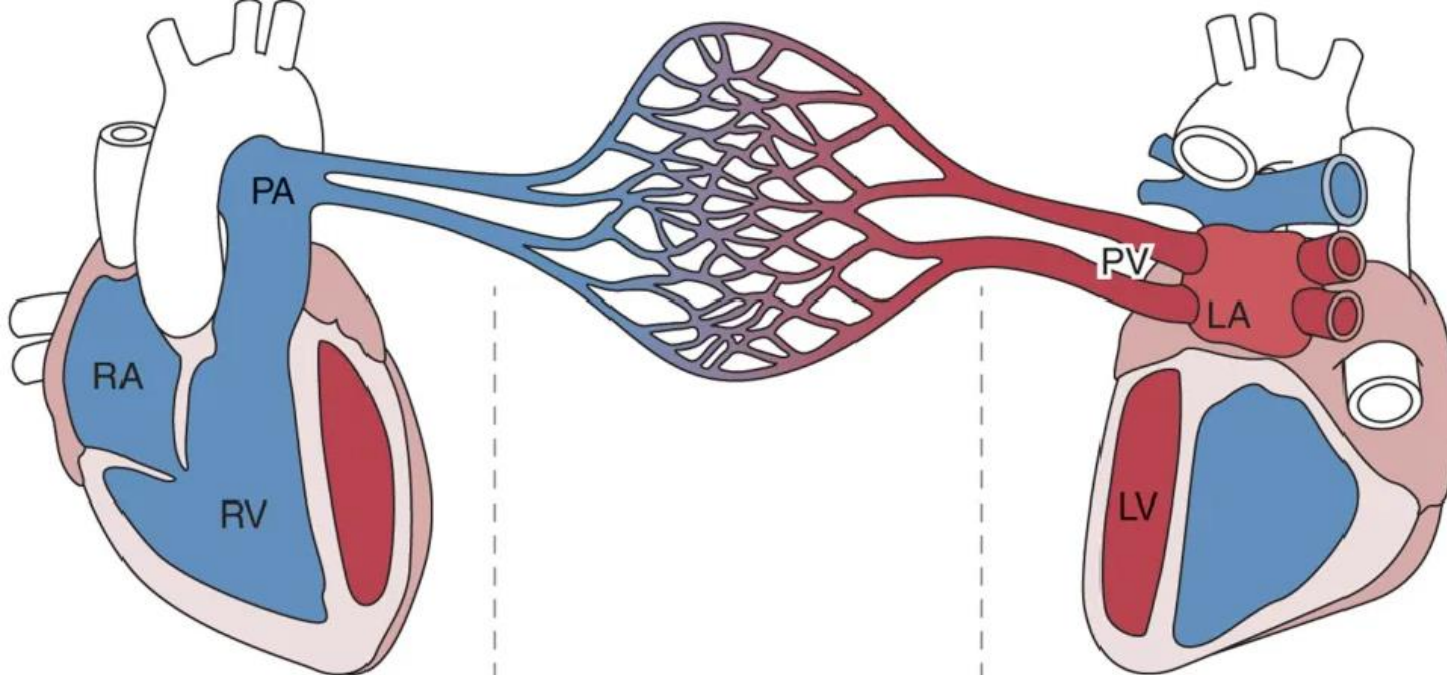


Standaard toegangswegen voor catheterisatie

Oake et al. Eur Heart J 2009.







PH

mPAP > 20 mm HG

lpcPH

mPAP > 20 mm Hg
PCWP > 15 mm Hg

Precapillary PH

mPAP > 20 mm Hg
PCWP ≤ 15 mm Hg

TABLE 5 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg PVR >2 WU
lpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR $\leq$ 2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise >3 mmHg/L/min

CO, cardiac output; CpcPH, combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension; lpcPH, isolated post-capillary pulmonary hypertension; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PH, pulmonary hypertension; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood units. Some patients present with elevated mPAP (>20 mmHg) but low PVR ($\leq$ 2 WU) and low PAWP ($\leq$ 15 mmHg); this haemodynamic condition may be described by the term ‘unclassified PH’ (see text for further details).

Diagnose

PAH bij Systemische Sclerose

WHO 1, NYHA 3

Behandeling

Met wat voor medicatie zou u patiente gaan behandelen?



Pulmonale Arteriële hypertensie

WHO groep 1

Achtergrond

Pulmonaal arteriële hypertensie is zeldzaam

Ziekte van het longvaatbed

Veroorzaakt rechtszijdig hartfalen op termijn

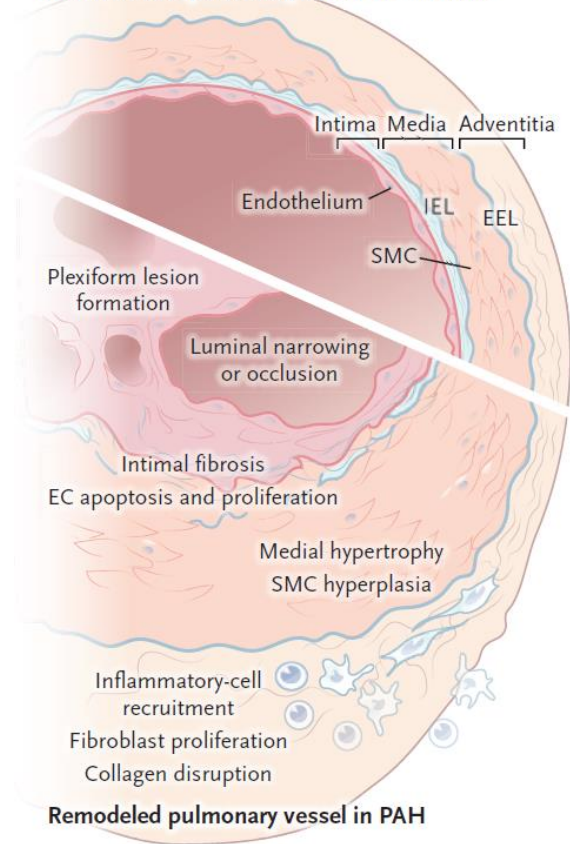
Mediane overleving 5-7 jaar na diagnose

Pathofysiologie

Wat gebeurt er bij PAH?

Hoofdprobleem ligt in de longvaten

Normal distal pulmonary artery (50-500 μm)



Remodeled pulmonary vessel in PAH

Hassoun, Paul M. "Pulmonary arterial hypertension." *New England Journal of Medicine* 385.25 (2021): 2361-2376.

De pulmonale vaatwand bestaat uit 3 lagen:

- *De tunica intima*

Bevat normaal glad endotheel.

Bij PH is dit **verbindweefsel**.

- *De tunica media*

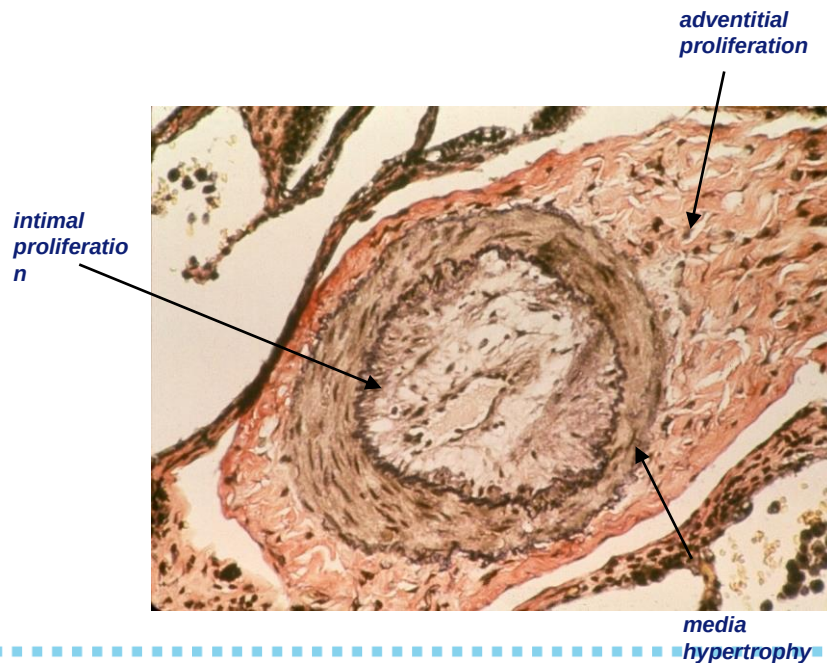
Normaal dikke laag elastisch bindweefsel met gladde spiervezels.

Bij PH wordt dit **hypertrofisch**.

- *De tunica adventitia*

Bestaat normaal uit losmazig bindweefsel.

Bij PH 'woekert' dit.



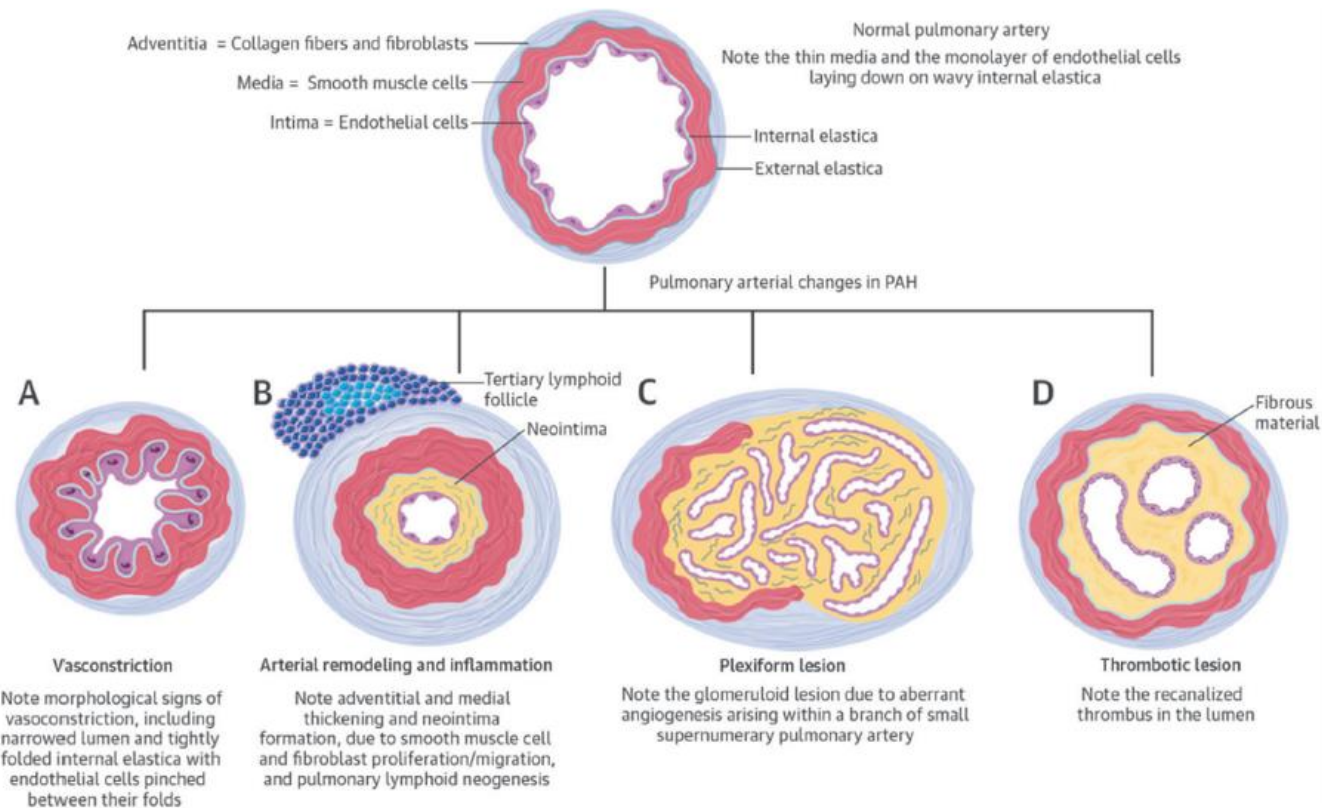
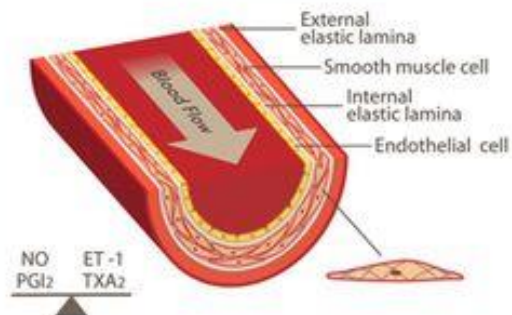
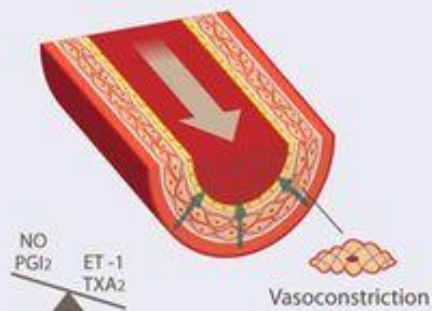


Fig 1. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. The pathophysiology of pulmonary arterial hypertension demonstrating (A) pulmonary arteriole vasoconstriction, (B) arterial remodeling and inflammation, (C) the formation of the plexiform lesion, the hallmark of pulmonary arterial hypertension, and (D) thrombosis in situ.¹⁰⁸

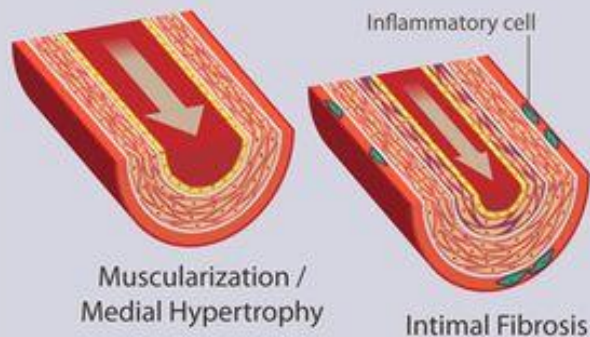
Healthy Artery



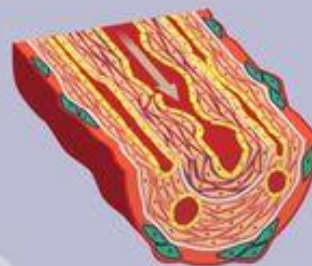
1. Endothelial dysfunction



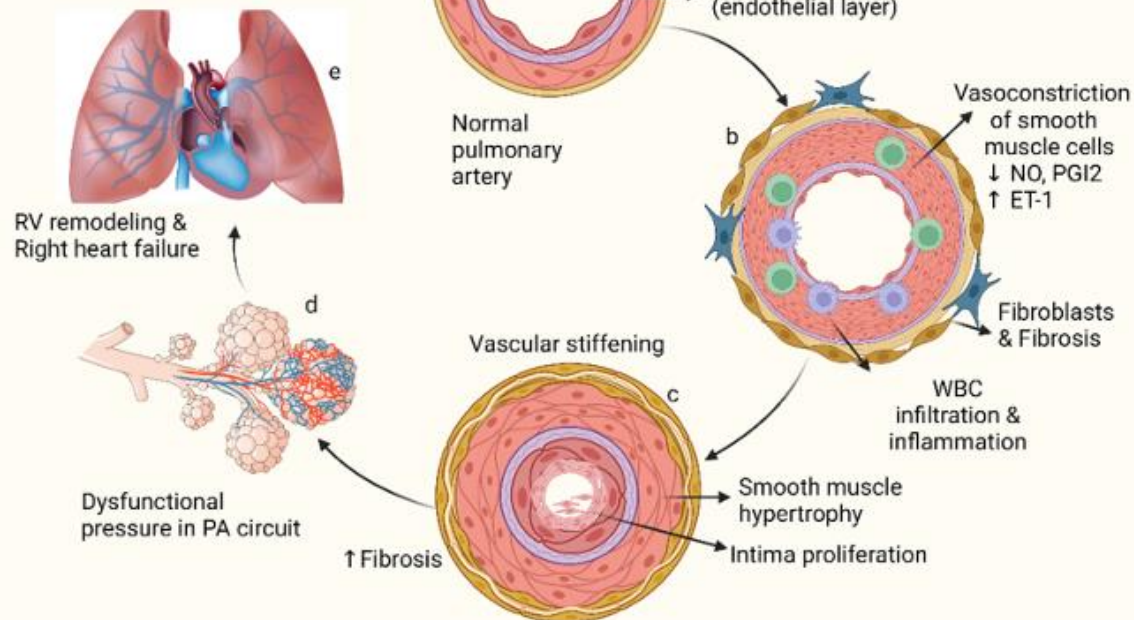
2. Vascular remodeling



3. Plexiform lesion & *In situ* Thrombosis



PULMONARY HYPERTENSION



Gevolgen van pulmonale hypertensie

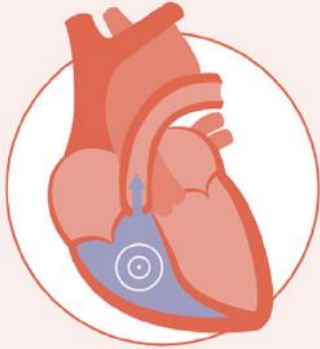
Verhoogde druk in de longvaten is de weerstand waartegen de rechterventrikel het bloed in de longcirculatie moet pompen vergroot



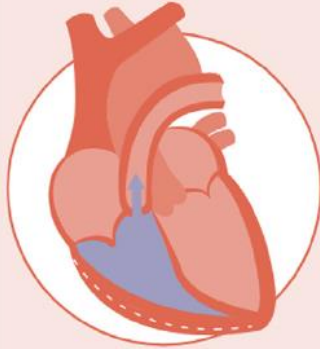
Rechtervenrikel falen (rechter hartfalen)

The Right Ventricle and Its Load in Pulmonary Hypertension

Pulmonary vessel narrowing leads to increased vascular load on right ventricle (RV)



RV adapts by increasing muscle contractility and wall thickness ("coupling")



To maintain cardiac output, RV dilates and heart rate increases
Increase in wall stress and oxygen consumption per gram follow
Leftward septal bowing results



Final stage: Uncoupling occurs with high metabolic demand and reduced output



Fig 2. Pulmonary artery-right ventricular uncoupling.⁵⁵ The effect of increased load on the right ventricle in pulmonary hypertension. Initially, pulmonary vessel narrowing increases vascular load on the right ventricle. The right ventricle adapts to maintain right ventricular-pulmonary arterial coupling but increasing contractility and wall thickness. Eventually, to maintain cardiac output, the right ventricle dilates and the heart rate increases, increasing wall stress and oxygen consumption. At this stage, there is a leftward bowing of the right ventricle into the left ventricle. At the final stage, uncoupling occurs with high metabolic demand and reduced cardiac output.

Prevalentie PAH

15 - 50 patiënten per 1 miljoen inwoners (in Europa)

Vrouwen vaker aangedaan dan mannen

Franse registratiestudie, 674 patiënten
(zonder CTEPH)

39 %	IPAH
4 %	familiale PAH
15 %	connective tissue disease
11 %	aangeboren hart afwijking
10 %	portale hypertensie
9%	eetlustremmers
6 %	HIV
6 %	overige oorzaken



Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie,

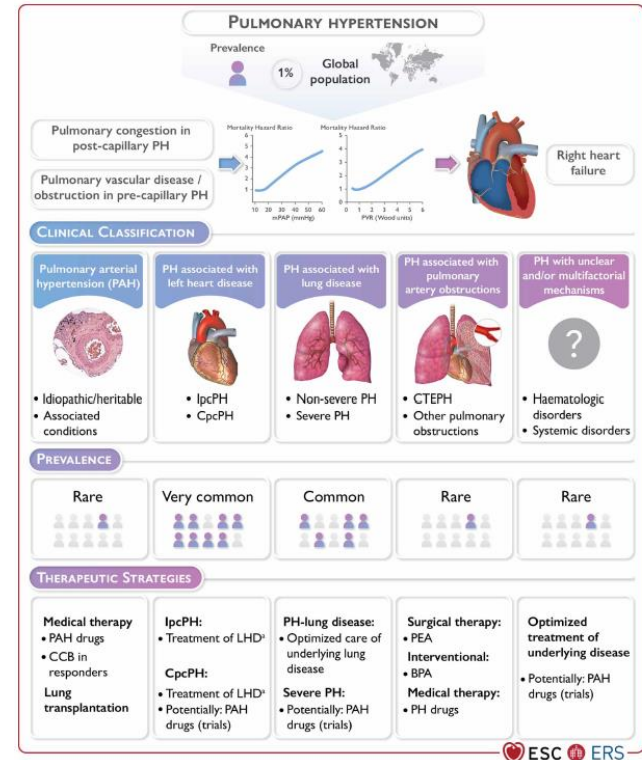


FIGURE 1 Central illustration, BPA, balloon pulmonary angioplasty; CCB, calcium channel blocker; CTEPH, chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension; CpcPH, combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension; lpcPH, isolated post-capillary pulmonary hypertension; LHD, left heart disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; PEA, pulmonary endarterectomy; PH, pulmonary hypertension. *Treatment of heart failure according to the ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [25]. Treatment of left-sided valvular heart disease according to the 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [28].

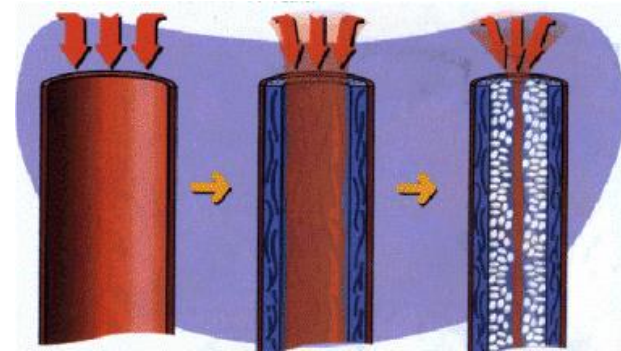
Specifieke PAH medicatie



Doel van de (medicamenteuze) behandeling

- Vasodilatatie en vermindering van remodelling → daling weerstand
A.Pulmonalis → verbetering van RV functie → vermindering klachten

PAH is niet curabel!



3 pathways

1. Endothelin-1

Krachtige **vasoconstrictor**

Levels van endotheline zijn **verhoogd** bij pt met PAH

ERAS blokkeert de endotheline receptor → dus hiermee voorkomen van vasoconstrictie

2. Prostacycline

Hoog potente **vasodilatator**

Remming plaatjes aggregatie en gladde spiercel proliferatie

Geproduceerd door de endotheline cellen

Bij pt met PH zijn deze levels **verlaagd**

Prostacycline receptoragonisten leiden tot vaatverwijdende, anti proliferatieve effecten

3. Nitric oxide (NO)

Endogene **vasodilatator** geproduceerd door endothelium

Remming plaatjes aggregatie en proliferatie gladde spiercellen

NO activeert soluble guanylate cyclase (sGC) voor productie van cyclic guanosine monophosphate (cGMP),

cGMP leidt tot verminderde intracellulair calcium en gladde spiercel relaxatie

Echter bij pt met PAH zijn levels van NO **verminderd** → onvoldoende stimulatie van de NO-sGC-cGMP route

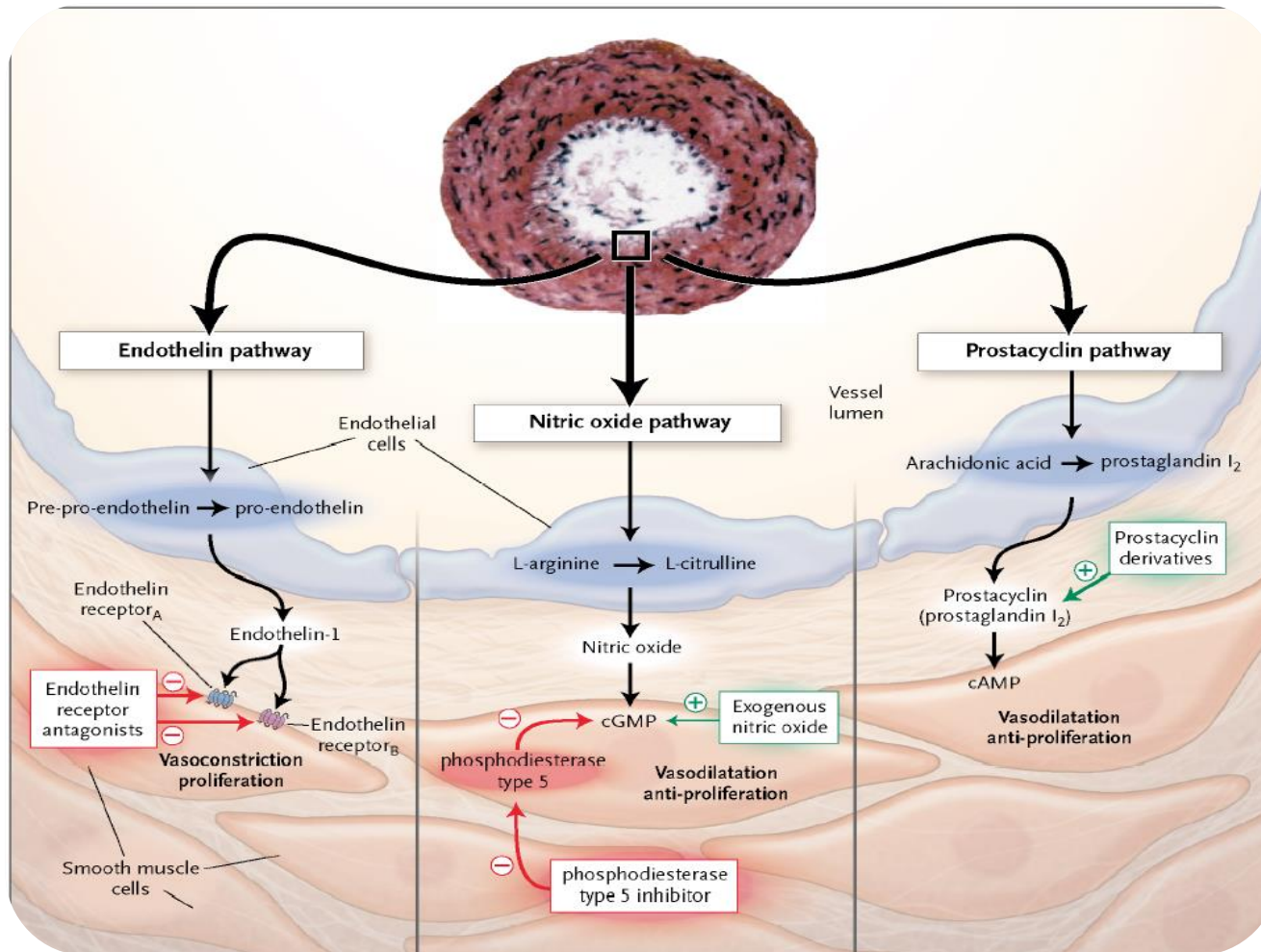


Table 2. Drugs used for treatment of pulmonary arterial hypertension (Group 1).

Drugs used for treatment of pulmonary arterial hypertension (Group 1)		
		Comment
Calcium channel blockers	e.g., Amlodipine	Only iPAH, if vasoreactivity testing is positive
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan	
	Bosentan	Hepatic toxicity; mainly replaced by Macitentan
	Macitentan	
Phosphodiesterase type 5 inhibitors (NO pathway)	Sildenafil Tadalafil	Both: no combination with NO donors and guanylate cyclase stimulators
Guanylate cyclase stimulators (NO pathway)	Riociguat	No combination with NO donors and phosphodiesterase type 5 inhibitors; <i>also approved for Group 4 (CTEPH)</i>
Prostacyclin analogues	Epoprostenol (intravenous)	
	Iloprost (inhaled)	
	Treprostinil (subcutaneous)	Intravenous, if the subcutaneous form is not tolerated
Prostacyclin IP receptor agonists	Selexipag (oral)	Approved in the EU since May 2016

PDE 5 Remmers



Endotheline Receptor Antagonisten (ERA)



Prostacyclines

- Epoprostenol (Flolan®/Veletri®) iv
- Treprostinil (Remodulin®) sc/iv
- Iloprost (Ventavis®) verneveling
- Selexipag (Uptravi ®) oraal

Wanneer een prostacycline:

- Groep 1 en 4 NYHA klasse 3 – 4
- Indien geen / onvoldoende resultaat op duale therapie
- Ter overbrugging naar LOTX



Prostacyclines

Bijwerkingen:

- Flushes
- Hypotensie
- Kaakpijn
- Diarree
- Hoofdpijn
- Trombocytopenie
- Spierpijn

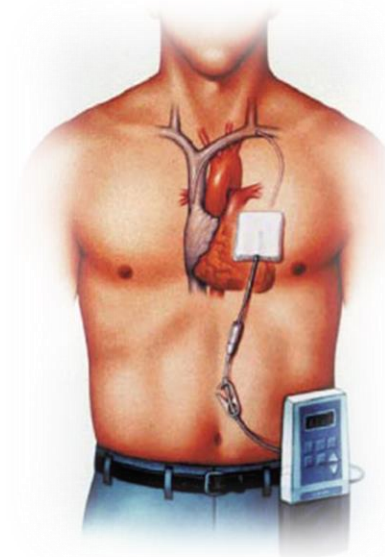


Epoprostenol (Flolan®/Veletri®) prostacycline

Beschikbaar sinds 1998

Toedieningsweg IV

- Centraal veneuze lijn
(hickmann/broviac)
- Port á cath



Epoprostenol

Werking

- Vaatverwijdend en remodellerend
- Remt trombocytenaggregatie

Belangrijk om te weten

- Continue intraveneuze toediening
- Zeer korte halfwaarde tijd (< 6 min)
- Impact op de kwaliteit van leven



Epoprostenol

Mogelijke problemen thuissituatie

- Verstopping CVC/PAC
- Ontsteking CVC of PAC
- Luxatie centrale veneuze catheter (CVC)
- Moeilijk aan te prikken PAC
- Hoge druk alarm
- Losschieten verlenglijn



Treprostinil (Remodulin®) prostacycline

- Beschikbaar sinds 1999
- Toedieningsweg SC en IV



Smiths Medical CADD-MS™ 3



Treprostiniil (Remodulin®) sc

Voordelen:

- Halfwaardetijd (3-4 hr)
- Niet temp gevoelig
- Geen CVC/PAC infecties
- Eenvoudige bereiding



Treprostinil (Remodulin®) sc

Nadelen:

- Bijwerkingen zelfde als bij andere prostacyclines
- Kan véél pijnklachten geven bij insteekopening
- Ontstekingen/ abcessen insteekopening waardoor slechte opname medicatie



Treprostinil (Remodulin®) iv



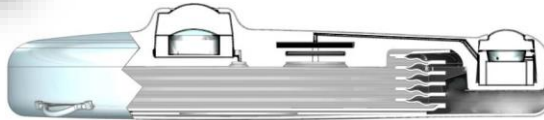
Voordelen:

- Halfwaardetijd (3-4 hr)
- Niet temp gevoelig
- Zelfbereiding mogelijk

Nadelen:

- Operatie en maandelijks vullen
- Oplopende flow rate

*Implanteerbare Lenus
pro pomp*



Iloprost (Ventavis®) inhalatie

Voordeel:

- Geen iv/sc toegang nodig
- Niet ingewikkeld

Nadeel:

- Korte halfwaardetijd
- 6-9x daags vernevelen
- Impact op dagelijks leven
- Geen constante spiegel



TABLE 3] Currently Approved Medications for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Class	Drug	Route of Administration	Dose
Prostacyclin derivatives	Epoprostenol ^a	IV infusion	2 ng/kg/min Increase as tolerated
	Iloprost	Inhaled	2.5 or 5.0 µg 6-9 inhalations/d
	Treprostinil	Oral	0.25 mg bid or 0.125 mg tid Increase 0.125 mg bid every 3-4 d
		Inhaled	18-54 µg (3-9 inhalations) 4 times daily
		Subcutaneous or IV infusion	1.25 ng/kg/min; increase 1.25 ng/kg/min per week based on clinical response; after week 4 increase by 2.5 ng/kg/min per week based on clinical response
Endothelin receptor antagonists	Bosentan	Oral	125 mg twice daily
	Ambrisentan	Oral	5 or 10 mg once daily
	Macitentan	Oral	10 mg once daily
Phosphodiesterase type-5 inhibitors	Sildenafil	Oral IV injection	20 mg every 8 h
	Tadalafil	Oral	40 mg once daily
Soluble cGMP stimulators	Riociguat	Oral	0.5-1.0 mg every 8 h (increase 0.5 mg every 2 wk as tolerated to maximum dose 2.5 mg)
Prostacyclin receptor agonists	Selexipag	Oral	200 µg twice daily Increase as tolerated to maximum dose of 1,600 µg twice daily

^aAvailable in a pH neutral (Flolan) or highly alkaline (Veletri) diluent. The latter provides increased drug stability at room temperature.

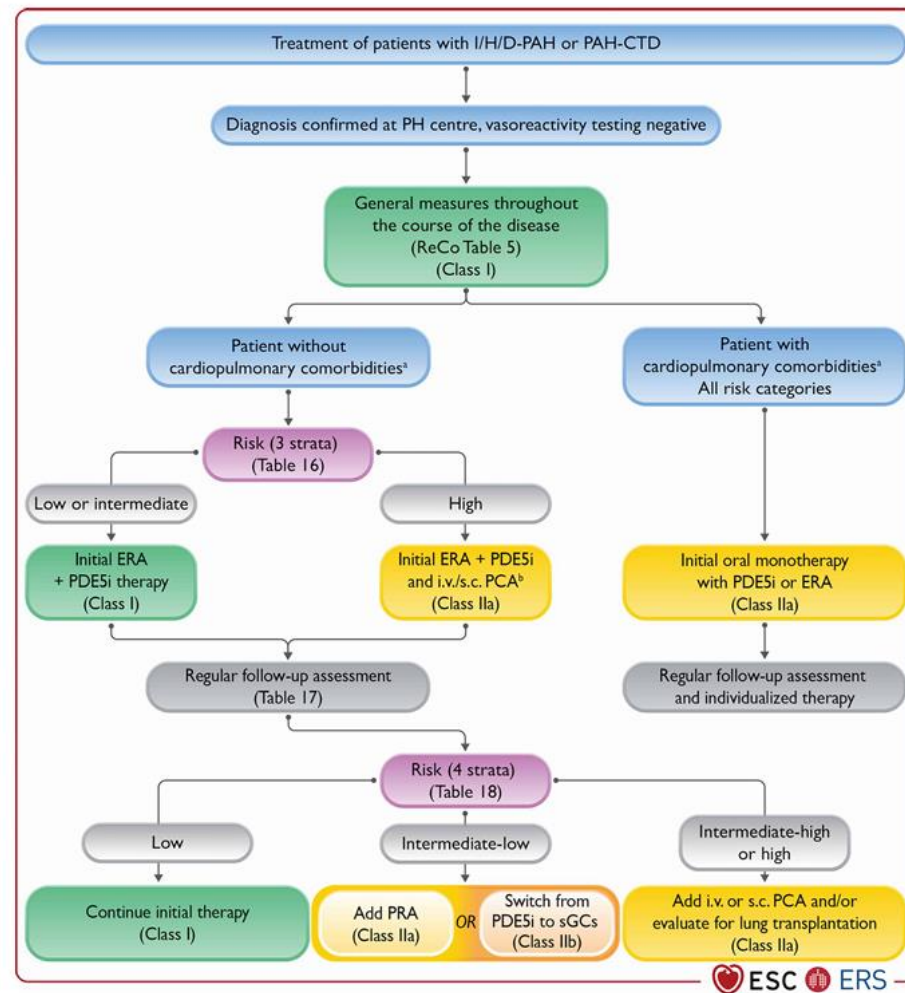


Poliklinsche follow up

TABLE 18 Variables used to calculate the simplified four-strata risk-assessment tool

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II ^a	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	>800 >1100

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer. ^aWHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.



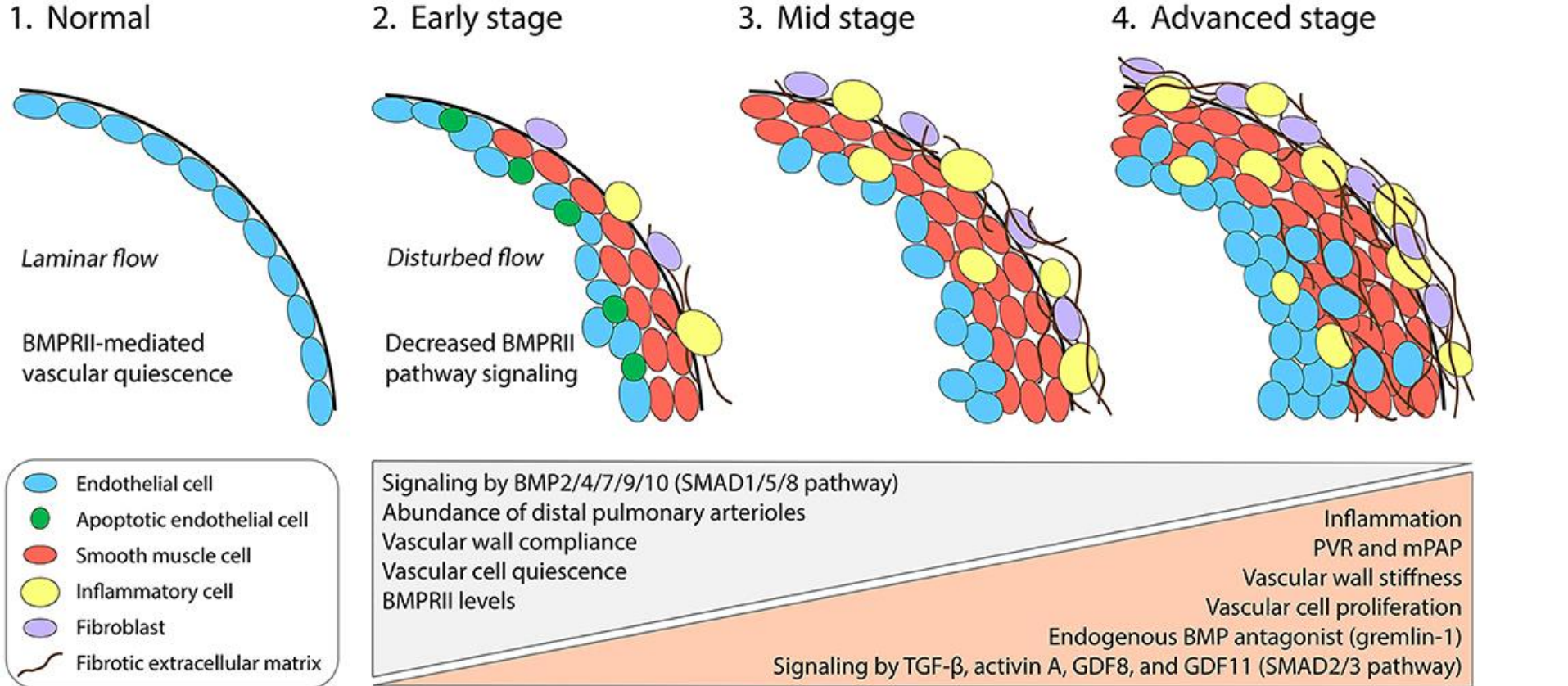
ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

M.M. Hoeper, D.B. Badesch, H.A. Ghofrani, J.S.R. Gibbs, M. Gombert-Maitland, V.V. McLaughlin, I.R. Preston, R. Souza, A.B. Waxman, E. Grünig, G. Kopeć, G. Meyer, K.M. Olsson, S. Rosenkranz, Y. Xu, B. Miller, M. Fowler, J. Butler, J. Koglin, J. de Oliveira Pena, and M. Humbert, for the STELLAR Trial Investigators*

Werkingmechanisme

1. Sotatercept is een (ActRIIA-Fc) fusie-eiwit, en grijpt in op disbalans van groeifactoren
2. Het bindt liganden van de TGF- β -superfamilie (zoals activines en GDF's).
TGF- β → zorgt voor abnormale proliferatie van gladde spiercellen in de vaatwand
3. Remt pro-proliferatieve signalen, herstelt balans in de vaatwand.
4. Vermindert vaatwandremodellering en verlaagt de pulmonale vaatweerstand.



Andre, Patrick, et al. "Therapeutic approaches for treating pulmonary arterial hypertension by correcting imbalanced TGF- β superfamily signaling." *Frontiers in Medicine* 8 (2022): 2901.

Studie opzet

Fase 3, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerde, placebo gecontroleerd.

Placebo vs sotatercept 0,3mg/kg bij start, streef dosis 0,7mg/kg op dag 21.
elke 3 weken

Primaire uitkomst: verandering van 6MWT na 24 weken

Secundair: PVR, NT-proBNP, WHO klasse, tijd tot dood of verslechtering,
French risk score, PAH-SYMPACT score

Inclusiecriteria

Volwassenen met iPAH, fPAH, CTD-PAH, na drugs/toxines of na herstel van congenitale shunt.

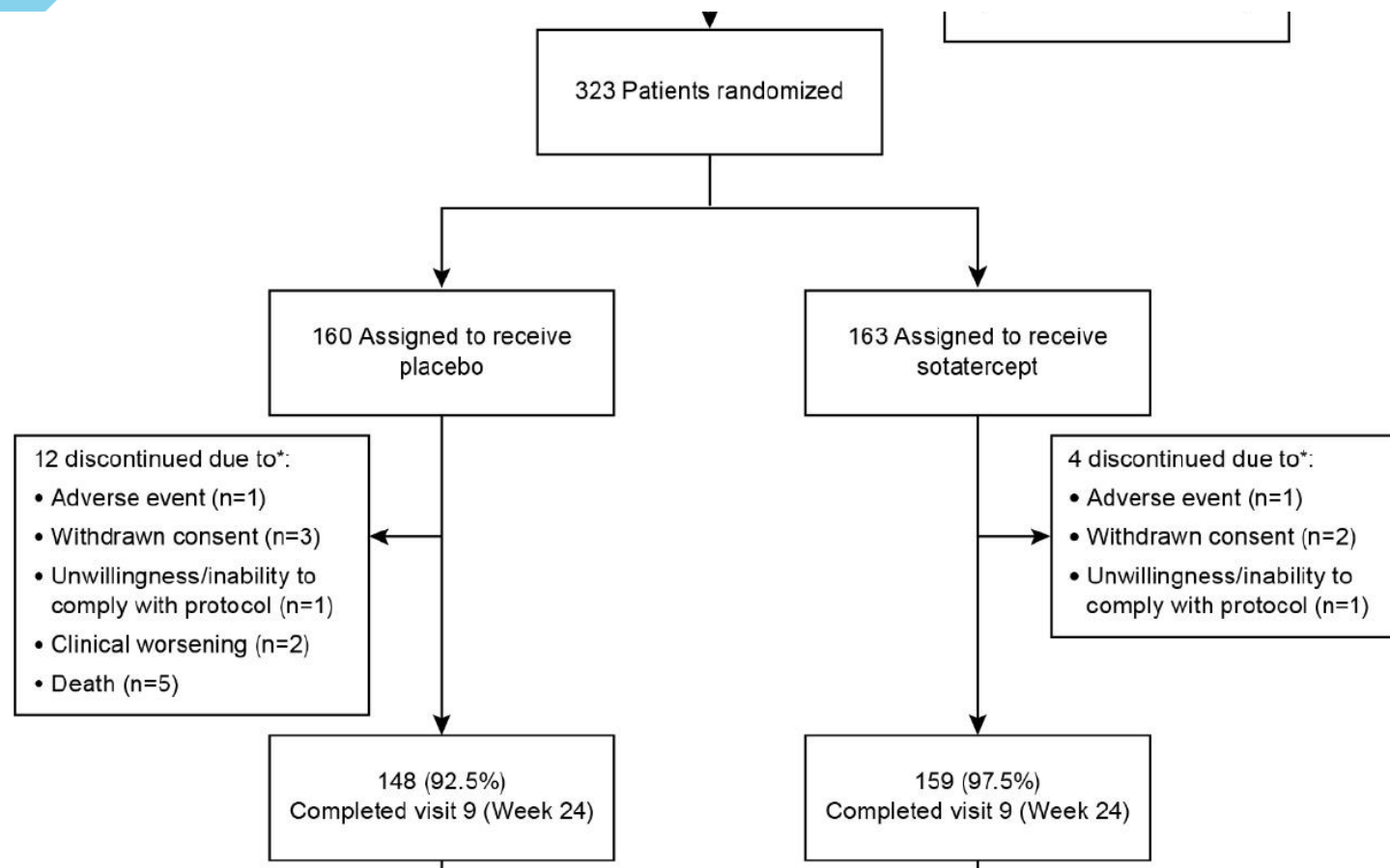
WHO function class II of III

$PVR > 5 \text{ WU}$ en $PCWP \leq 15 \text{ mmHg}$.

Gebruikt al 1, 2 of 3 PAH medicamenten

>90 dagen stabiel ingesteld op PH medicatie, streef dosering behaald

$6\text{MWT} \geq 150\text{m}$ en $\leq 500\text{m}$



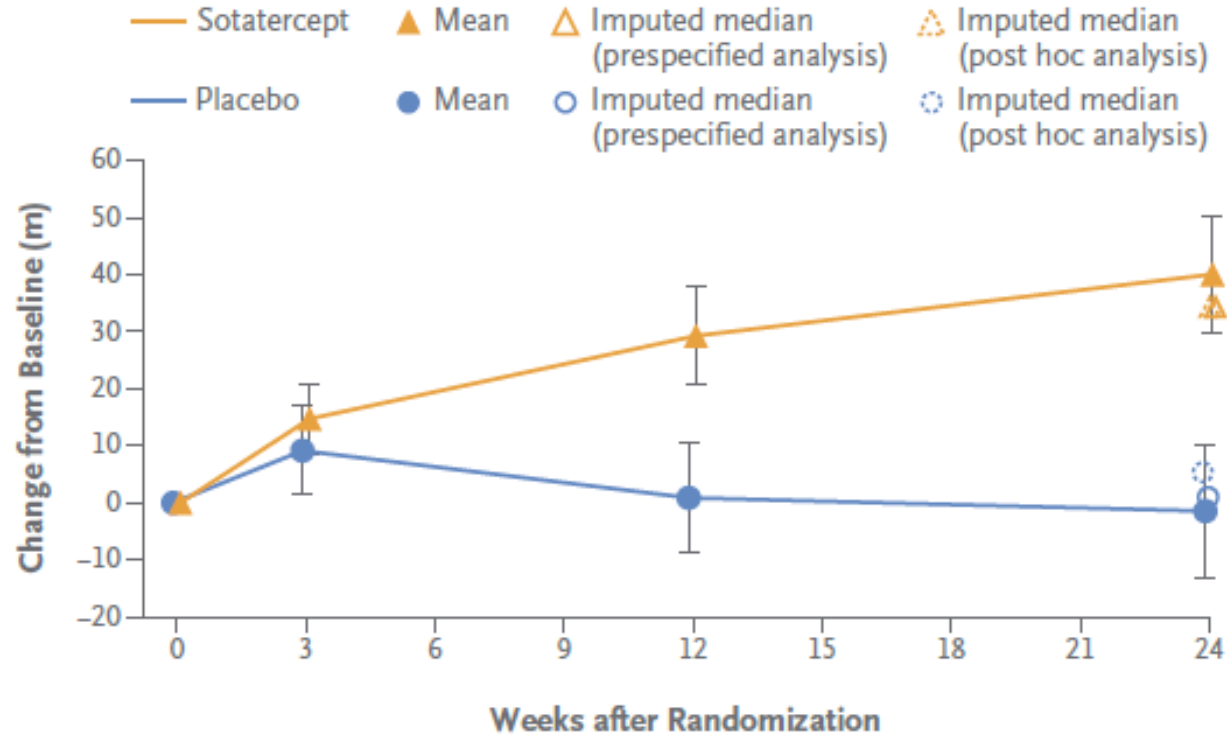
Resultaten

A total of 163 patients were assigned to receive sotatercept and 160 to receive placebo.

The median change from baseline at week 24 in the 6-minute walk distance was **34.4 m** (95% confidence interval [CI], 33.0 to 35.5) in the sotatercept group and 1.0 m (95% CI, -0.3 to 3.5) in the placebo group.

Resultaten

Change in 6-Minute Walk Distance through Week 24



CONCLUSIONS

In patients with pulmonary arterial hypertension who were receiving stable background therapy, sotatercept resulted in a greater improvement in exercise capacity (as assessed by the 6-minute walk test) than placebo

Nine secondary end points, tested hierarchically in the following order, were multicomponent improvement, change in pulmonary vascular resistance, change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level, improvement in WHO functional class, time to death or clinical worsening



Leefregels

- Vocht- natrium beperking
- Grote hoogten vermijden
- Niet duiken
- Goede anticonceptie



