

BOSENTAN = HIPERTENSION PULMONAR

1. Definición de HTP
2. Clasificación HTP
3. Esquema patofisiológico
4. Vía de la Endotelina
5. Farmacocinética de Bosentan
6. Primeros EECC
7. Otros trabajos
8. Tratamiento combinado
9. Indicación de tto médico en HTP grupo IV
10. Trabajos de Bosentan en HTP grupo IV
11. E.C Benefit
12. Algoritmo tratamiento de HTP (Consenso 2009)

Grupo I - Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

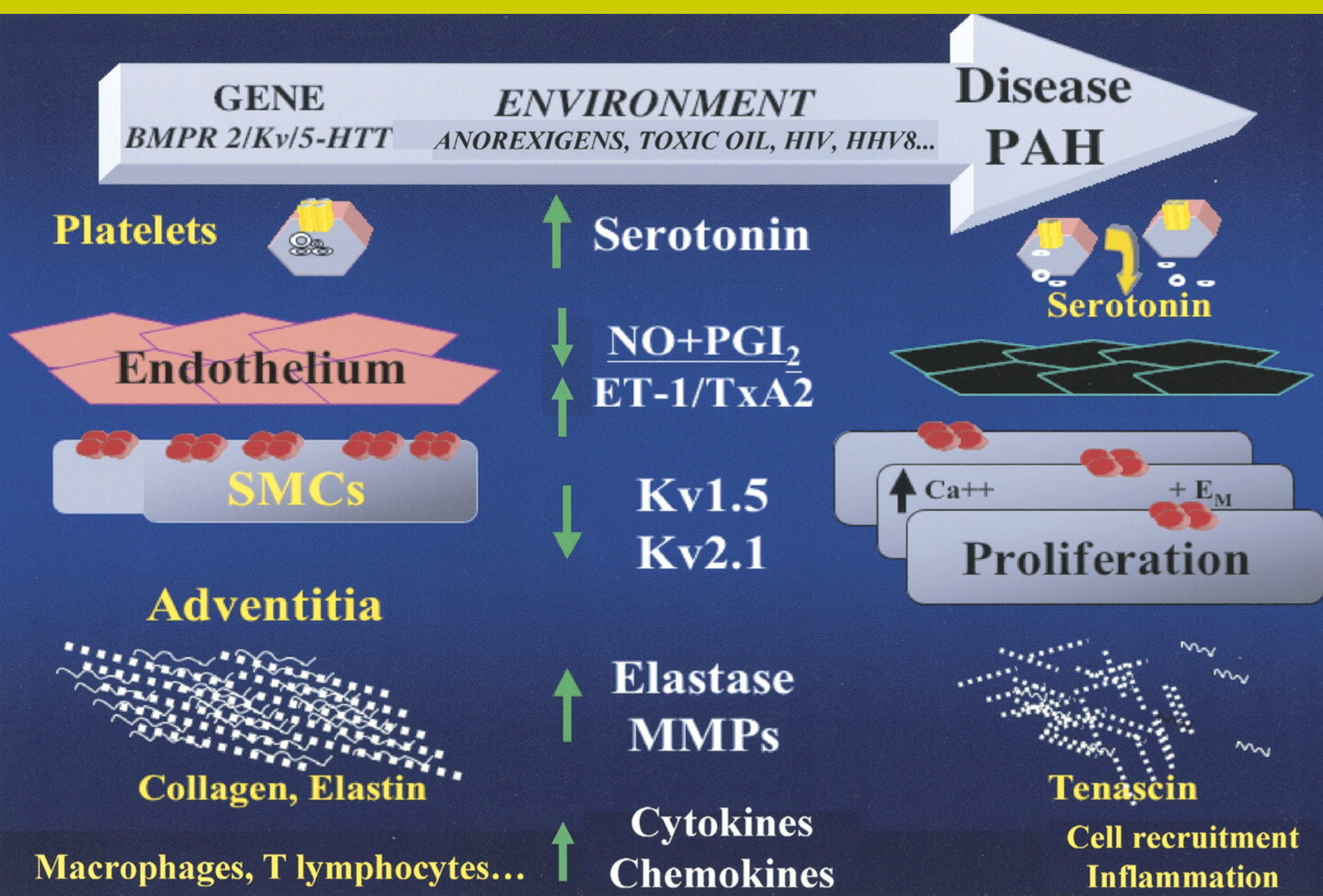
Grupo II - Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad de ventrículo izquierdo

Grupo III - Hipertensión pulmonar asociada con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia

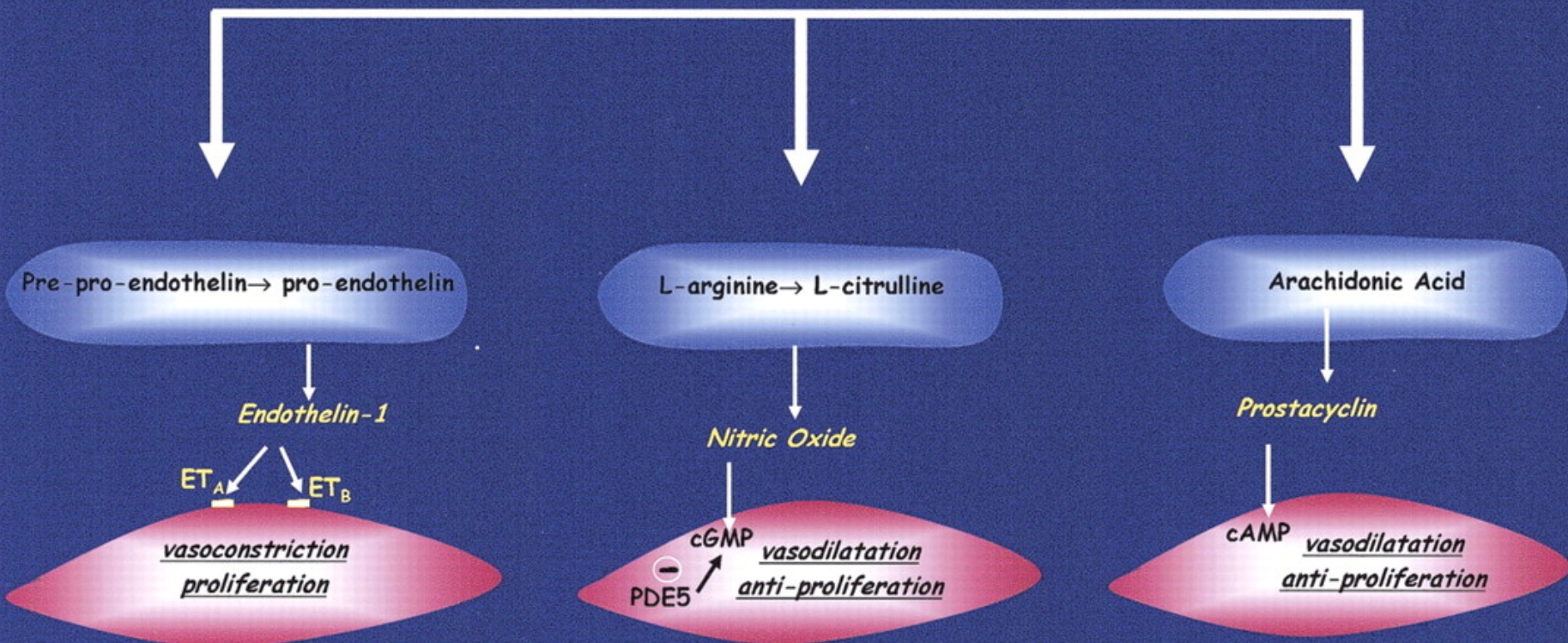
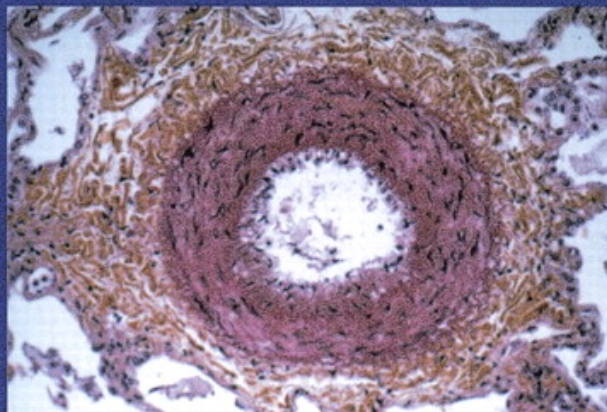
Grupo IV - Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica

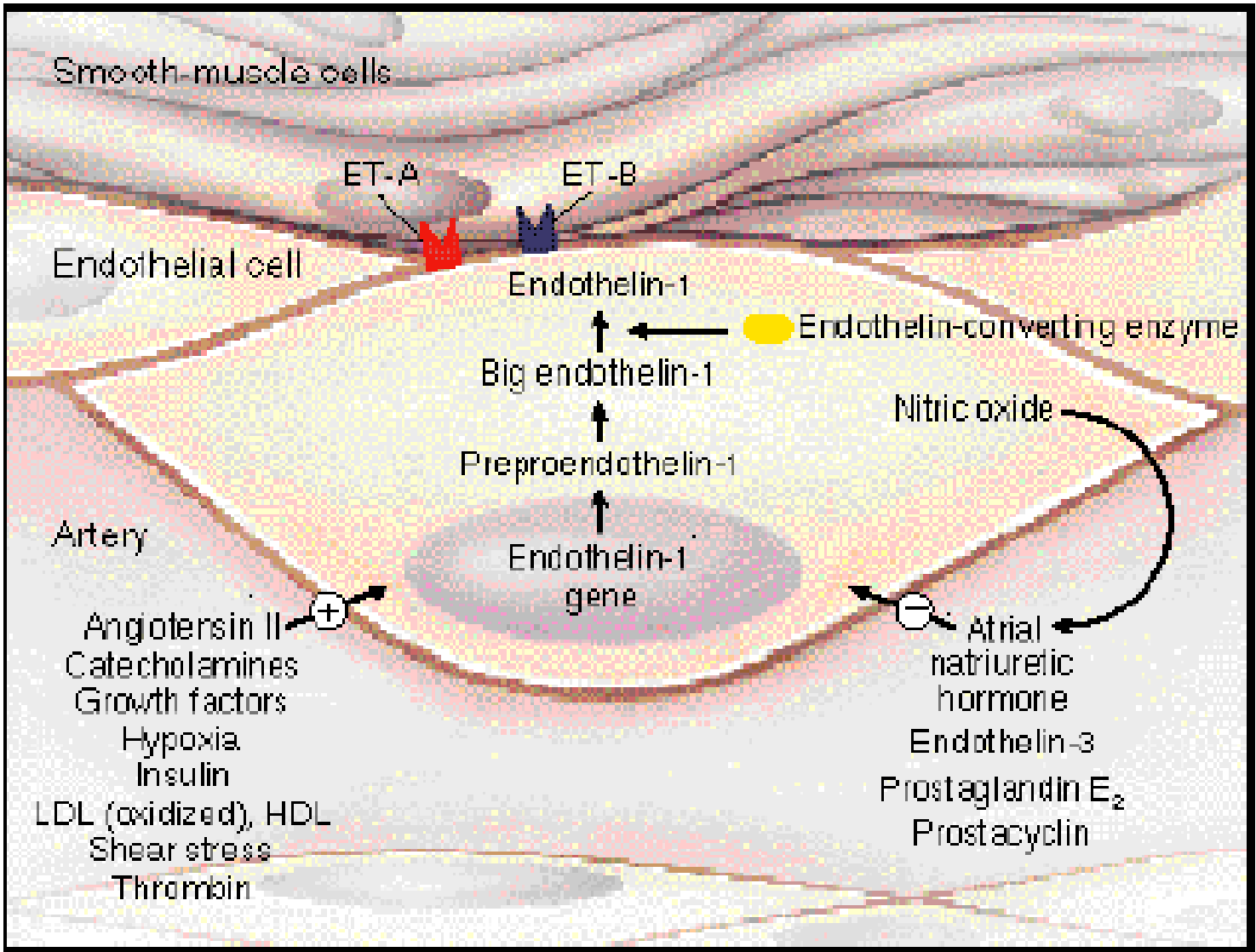
Grupo V - Miscelánea

SCHEMATIC VIEW OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) PATHOPHYSIOLOGY



CONSEQUENCES OF PULMONARY ARTERY ENDOTHELIAL CELL DYSFUNCTION ON PULMONARY ARTERY SMOOTH MUSCLE CELL TONE AND PROLIFERATION





Smooth-muscle cells

ET-A

ET-B

Endothelial cell

Endothelin-1

Endothelin-converting enzyme

Big endothelin-1

Preproendothelin-1

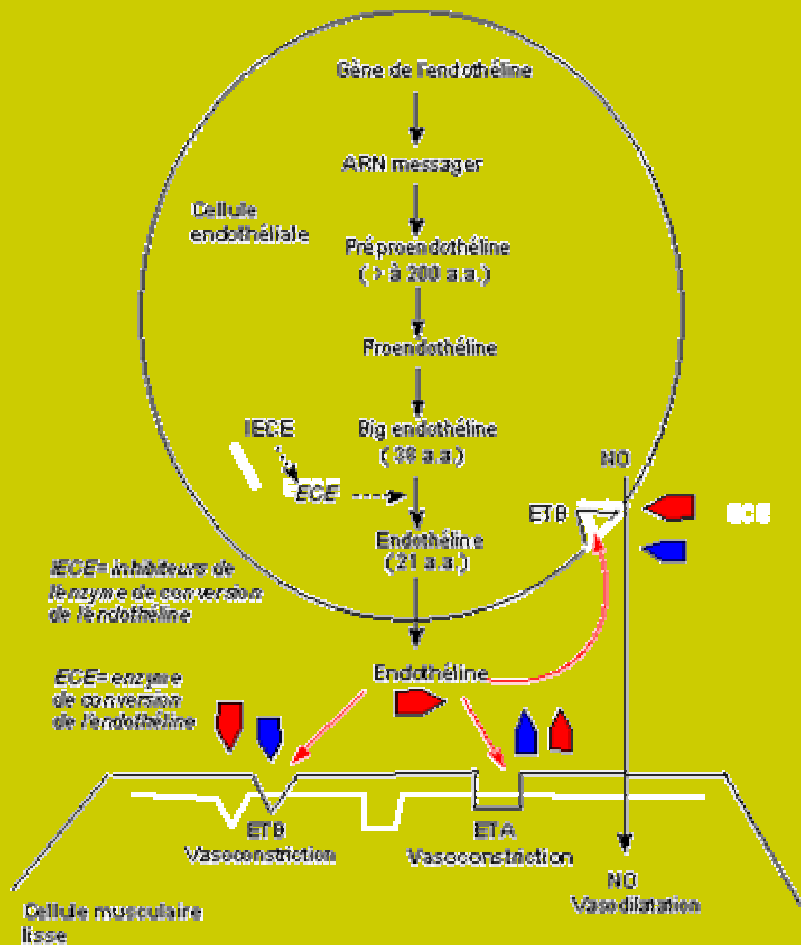
Nitric oxide

Artery

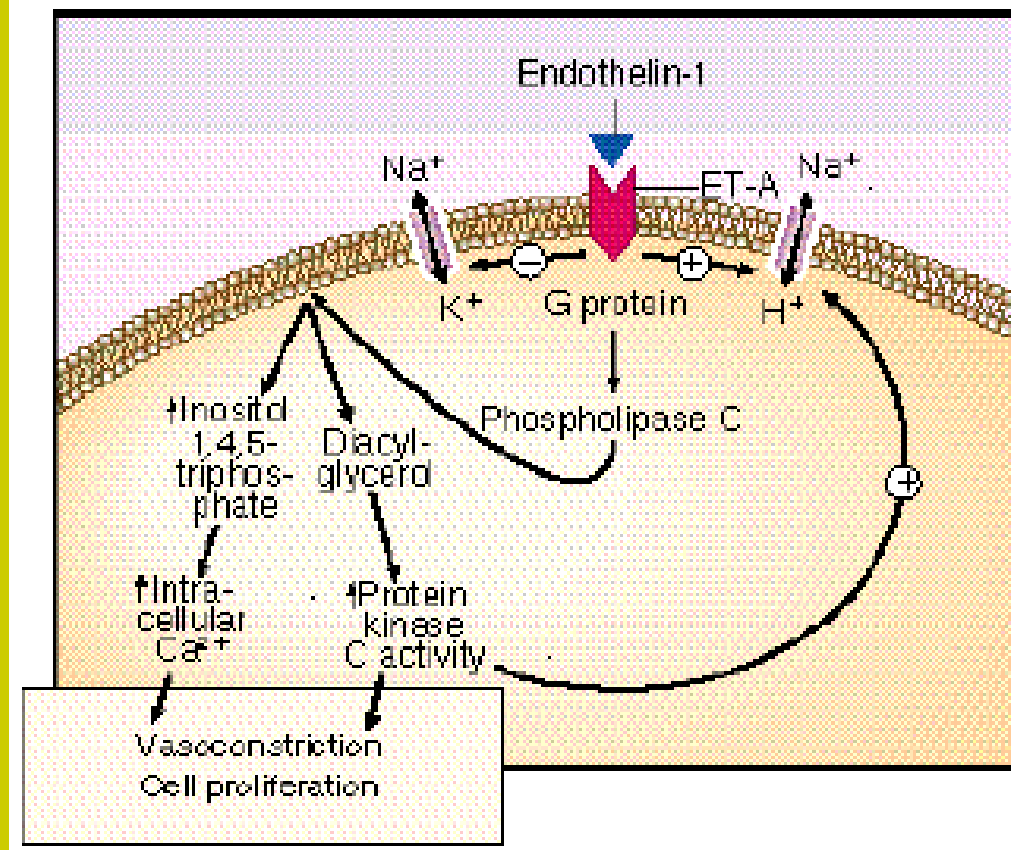
Endothelin-1 gene

- Angiotensin II (+)
- Catecholamines
- Growth factors
- Hypoxia
- Insulin
- LDL (oxidized), HDL
- Shear stress
- Thrombin

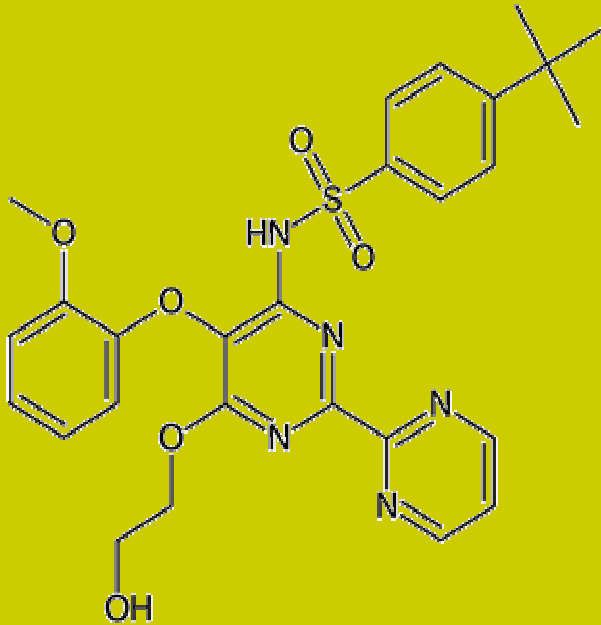
- Atrial natriuretic hormone (-)
- Endothelin-3
- Prostaglandin E₂
- Prostacyclin



Bioformation et effets vasculaires de l'endothéline, effets du bosentan, antagoniste mixte ETA et ETB



FARMACOCINÉTICA



BOSENTAN es un antagonista dual de los receptores de la endotelina.

Activo oralmente. Alcanza picos de concentraciones plásmaticas a las 3h de su administración oral.

Biodisponibilidad del 50%. Los alimentos no afectan a su absorción

Unión a proteínas plasmáticas. Vida media de 5,4 h

Metabolizado en hígado y con excreción biliar. La insuficiencia renal grave Y una ligera insuficiencia hepática no presenta consecuencias clínicas relevantes

Interacciones farmacológicas: Ketoconazol, ciclosporina, glibenclamida, Simvastatina, anticonceptivos, warfarina

FARMACODINÁMICA



BOSENTAN es específico para los receptores de ET. No interfiere con otros receptores de neurotransmisores, péptidos o factor de crecimiento

Produce una vasodilatación sistémica y pulmonar por antagonismo competitivo con la ET sobre los Receptores A y B

La ratio de afinidad por los subtipos de receptores es ETA / ETB de 20:1

La eficacia terapéutica del bosentan está también asociada a un posible efecto antifibrótico y antiinflamatorio (investigación en animales)

Efectos adversos: daño hepático, anomalías congénitas, cefaleas (22%), Nasofaringitis (11%), rubefacción (9%), anomalías en la función hepática (8%), Edemas en extremidades inferiores (8%)

ENSAYOS CLINICOS QUE SUSTENTARON LA APROBACION POR LA FDA DEL BOSENTAN EN LA HTP

Ensayos Clínicos	Pacientes	Número	Intervención	Endpoints	Resultados
Channick Lancet 2001	HTPP HTPP-Scl	32 pac	- 62,5 mg/12h (4se) 125 mg/12h (12se) O - Placebo	-Capacidad de ejercicio -Hemodinamica C-P -Grado de disnea -Mejoria en la clase funcional	-p:0.021 -p<0.0001 -p=0.002 -mejoria
Rubin NEJM 2002	HTPP HTPP- conectivp	213 pac III: 195 IV:18	-62,5 mg/12h (4se) 125 mg/12h (12se) ó 250 mg/12h O -Placebo	-Capacidad de ejercicio -Tiempo de deterioro clínico -Grado de disnea -Mejoria en la clase funcional	-p< 0.0001 - p=0.0015

OTROS ESTUDIOS CON BOSENTAN

Sitbon O. Am J Respir Crit Care Med 2004
Bosentan en HTTP-VIH

Galie N. Circulation 2006; 114:48-54
Sd. Eisenmenger

Sitbon O. Chest 2003; 124:247-54
Un año de seguimiento. Mejoría al ejercicio,
capacidad hemodinámica, modificación clase funcional
buena tolerancia

McLaughlin. Eur Respir J. 2005;25:244-9
Estudio de supervivencia con bosentan y otros fármacos
96% a los 12m, 87% a los 24m
Solo Bosentan: 85 y 70%

Provencher S. Eur Heart J.
Retrospectivo. Estudio de supervivencia
90% a los 12m, 87% a los 24m

TERAPIA COMBINADA CON BOSENTAN

Humbert M. Eur Respir J 2004; 24:353-9

Combinación bosentan + epoprostenol
Tendencia NS a mejoría hemodinámica

McLaughlin. Am J Respir Crit Care Med 2006

Combinación Bosentan + iloprost inhalado
Mejoría hemodinámica, clínica y funcional
(excluidos los TEP)

Galie N. Lancet 2008;371:2093-100. Early Study

Pacientes en clase funcional II. Mejoría hemodinámica.
Tendencia en 6MWD. 13% de reacciones adversas

Effects of the Combination of Bosentan and Sildenafil
Versus Sildenafil Monotherapy on
Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (COMPASS 2)

Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension
(COMPASS 3)

TRATAMIENTO MEDICO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

Medical Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

An Evolving Treatment Paradigm Proc Am Thorac Soc Vol 3. pp 594–600, 2006

- 1.- Enfermedad distal importante
- 2.- Terapia “puente” en paciente de alto riesgo, en espera de trasplante
- 3.- Paciente con HTTP persistente tras Cirugía (10-15%)
- 4.- Si la Cirugía está contraindicada

Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension* (*CHEST 2005; 128:2363–2367*)

Marius M. Hoepfer, MD; Thorsten Kramm, MD; Heinrike Wilkens, MD; Christine Schulze; Hans Joachim Schäfers, MD; Tobias Welte, MD; and Eckhard Mauer, MD

19 pacientes tratados 3 m
Disminución PVR $p < 0.001$
No cambios en NYHA ni VO₂
Aumento Test 6-min $p = 0.009$
Disminución NT-pro BNP $p = 0.027$

Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension* (*CHEST 2005; 128:2599–2603*)

Diana Bonderman, MD; Regina Nowotny; Nika Skoro-Sajer, MD; Johannes Jakowitsch, PhD; Christopher Adlbrecht, MD; Walter Klepetko, MD; and Irene M. Lang, MD

16 pacientes tratados 6 m
NYHA mejoró una clase en el 68% de pac
Aumento Test 6-min $p = 0.01$
Disminución NT-pro BNP $p = 0.01$

The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study

R.J. Hughes, X. Jais#, D. Bonderman¹, J. Suntharalingam*, M. Humbert#, I. Lang¹, G. Simonneau# and J. Pepke-Zaba** *Eur Respir J 2006; 28: 138–143*

47 pacientes tratados al año
Aumento Test 6-min $p < 0.001$
NYHA mejoró en el 24% de pac.
Mejoría en IC $p = 0.004$
Mejoría en RVP $p = 0.003$
Supervivencia: 96%

Efectividad del bosentán en el tratamiento de la hipertensión pulmonar debido a tromboembolia crónica

Med Clin (Barc). 2006

Javier Segovia Cubero, Juan Camilo Ortiz Uribe, Manuel Gómez Bueno, Vanessa Moñivas Palomero, Magdalena González González y Luis Alonso-Pulpón Rivera

Unidad de Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

6 pacientes tratados a los 3 meses
Mejoría clínica
Reducción RVP
Mejoría clase funcional NYHA
Mejoría Test 6-min
Disminución NT proBNP

Long-Term Bosentan in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Respiration

Hans-Jürgen Seyfarth Stefan Hammerschmidt Hans Pankau Jörg Winkler Hubert Wirtz

Department of Respiratory Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany

12 pac tratados 24 meses
Mejoría Test 6-min
Disminución del índice de Tei
Mejoría clase funcional NYHA en 50%

Bosentan for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

European Journal of Internal Medicine 20 (2009) 24–29

Fabio Giuseppe Vassallo^a, Metka Kodric^a, Cleante Scarduelli^b, Sergio Harari^c, Alfredo Potena^d, Angelo Scarda^a, Marco Piattella^d, Roberto Cassandro^c, Marco Confalonieri^{a,*}

44 pacientes tratados 1 año
Mejoría Test 6-min p<0.001
Mejoría escala de Borg p<0.001
Mejoría PaO₂ p<0.001
Estabilización PAPS

Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Robin Condliffe^{1,2}, David G. Kiely², J. Simon R. Gibbs³, Paul A. Corris^{4,5}, Andrew J. Peacock⁶, David P. Jenkins¹, Denise Hodgkins¹, Kim Goldsmith¹, Rodney J. Hughes¹, Karen Sheares¹, Steven S. L. Tsui¹, Iain J. Armstrong², Chantal Torpy³, Rachel Crackett⁴, Christopher M. Carlin⁶, Clare Das⁷, J. Gerry Coghlan⁷, and Joanna Pepke-Zaba¹

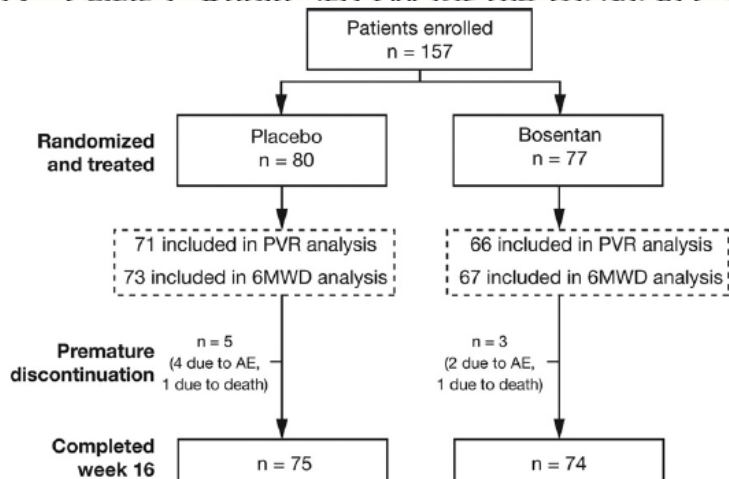
Am J Respir Crit Care Med Vol 177. pp 1122–1127, 2008

148 pac noCia vs 321 Cia
Supv 1 y 3 años
Cia: 88 y 76%
noCia: 82 y 70%

Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52;2127-2134

Xavier Jaïs, MD,* Andrea M. D'Armini, MD,† Pavel Jansa, MD,‡ Adam Torbicki, MD,§ Marion Delcroix, MD,|| Hossein A. Ghofrani, MD,¶ Marius M. Hoepfer, MD,# Irene M. Lang, MD,** Eckhard Mayer, MD,†† Joanna Pepke-Zaba, MD,‡‡ Loïc Perchenet, PHD,§§ Adele Morganti, MSC,§§ Gérard Simonneau, MD* Louis I. Rubin, MD,||| for the BENEFiT Study Group



Placebo (n = 73)

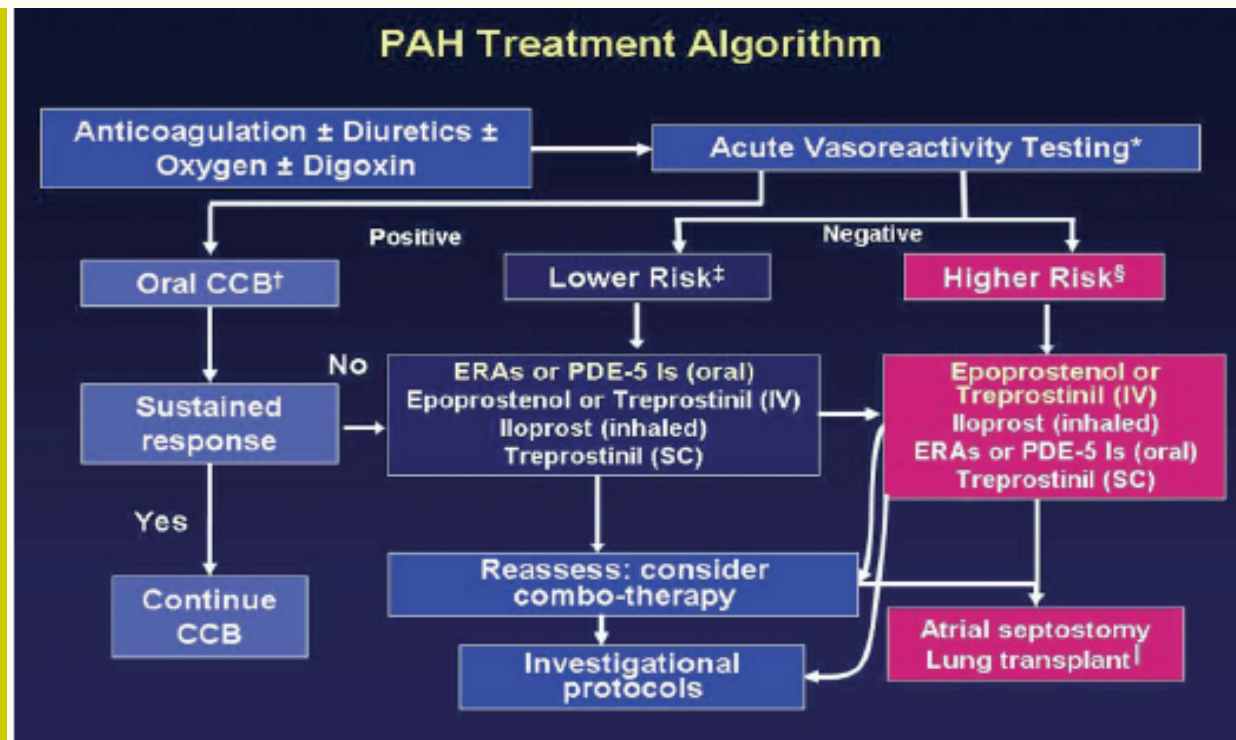
Bosentan (n = 67)

	Baseline (m)	Change (m)	Baseline (m)	Change (m)	Treatment Effect (m)
PEA‡	346.5 (309.2 to 383.8)	+13.0 (-8.8 to 34.9)	383.1 (365.5 to 400.6)	+1.2 (-18.7 to 21.0)	-11.9 (-40.7 to 16.9)
No PEA§	343.6 (320.3 to 366.9)	-4.5 (-30.1 to 21.2)	321.6 (294.2 to 349.0)	+3.7 (-17.7 to 25.1)	+8.2 (-25.1 to 41.5)
Overall	344.5 (325.2 to 363.8)	+0.8 (-18.1 to 19.7)	340.0 (319.2 to 360.8)	+2.9 (-12.9 to 18.8)	+2.2 (-22.5 to 26.8)

End Point	Placebo, n	Bosentan, n	Mean Treatment Effect (95% CI)	p Value (Wilcoxon Test)
TPR (dyn·s·cm ⁻⁵)	75	75	-193 (-283 to -104)	<0.0001
Cardiac index (l·min ⁻¹ ·m ⁻²)	76	75	+0.3 (0.14 to 0.46)	0.0007
mRAP (mm Hg)	76	76	-0.8 (-2.6 to 1.0)	0.6277
mPAP (mm Hg)	76	76	-2.5 (-5.0 to 0.0)	0.0652
SV ₀₂ (%)	73	66	+1.2 (-1.8 to 4.3)	0.3135

ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension

A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association



Determinants of Risk	Lower Risk (Good Prognosis)	Higher Risk (Poor Prognosis)
Clinical evidence of RV failure	No	Yes
Progression of symptoms	Gradual	Rapid
WHO class†	II, III	IV
6MW distance‡	Longer (greater than 400 m)	Shorter (less than 300 m)
CPET	Peak VO ₂ greater than 10.4 mL/kg/min	Peak VO ₂ less than 10.4 mL/kg/min
Echocardiography	Minimal RV dysfunction	Pericardial effusion, significant RV enlargement/dysfunction, right atrial enlargement
Hemodynamics	RAP less than 10 mm Hg, CI greater than 2.5 L/min/m ²	RAP greater than 20 mm Hg, CI less than 2.0 L/min/m ²
BNP§	Minimally elevated	Significantly elevated