# Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase

## Neuer Wirkmechanismus zur Behandlung der pulmonal-arteriellen und der nicht operablen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

## Riociguat: Stimulator of Soluble Guanylate-cyclase

## New Mode of Action for the Treatment of Pulmonary Arterial and Non Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

**Autoren** H. H. Leuchte[1], J. Behr[2], R. Ewert[3], H. A. Ghofrani[4], E. Grünig[5], M. Halank[6], M. Held[7], H. Klose[8], S. Rosenkranz[9], R. T. Schermuly[10], H. Wilkens[11], M. M. Hoeper[12]

**Institute** Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

**eingereicht** 26.5.2014
**akzeptiert nach Revision** 30.6.2014

**Bibliografie**
**DOI** http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391435
Pneumologie 2015; 69: 135–143
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

**Korrespondenzadresse**
***PD Dr. med. Hanno H. Leuchte***
Innere Medizin II,
KH Neuwittelsbach,
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Ludwig Maximilians
Universität München
Renatastraße 71a
80639 München
hanno.leuchte@lmu.de

## Zusammenfassung

Riociguat ist der erste klinisch verfügbare Vertreter der Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC), einer neuartigen Substanzgruppe. Die primäre Zulassungsindikation erhielt Riociguat für die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) und für die Behandlung der nicht operablen bzw. postoperativ wiederkehrenden/persistierenden chronisch thomboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH). Darüber hinaus besteht ein Studienprogramm in weiteren Indikationsgebieten.
Der nachfolgende Artikel beschreibt den Wirkmechanismus und die bisher verfügbaren klinischen Daten von Riociguat. Zudem ziehen die Autoren aus den vorliegenden Daten, der Zulassungs- und der Kostensituation ein Fazit für die Integration von Riociguat in den bisherigen Therapiealgorithmus der PAH und CTEPH.

## Abstract

Riociguat is the first clinically available soluble Guanylate-cyclase stimulator (sGC) and representative of a completely new class of drugs. Riociguat is approved for pulmonary arterial hypertension (PAH) and non-operable or recurrent/persistent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Moreover, Riociguat is currently under investigation for a wider spectrum of diseases. This article focusses on its mode of action and clinical trial data. Finally, based on these data, the status of approval, as well as the costs a proposal is given how Riociguat can be integrated in the current treatment of PAH and CTEPH.

## Definition und klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert durch einen pulmonal-arteriellen Mitteldruck ≥ 25 mmHg in Ruhe [1]. Die Folge ist eine Rechtsherzbelastung, die in schweren Fällen zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens (HZV) und klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz führt. Klassische Symptome der PH sind die Belastungsdyspnoe und rasche körperliche Erschöpfung mit verminderter Leistungsfähigkeit, objektiviert durch die funktionelle Klasse (angelehnt an die NYHA-Funktionsklassen) und die während des 6-Minuten-Gehtests zurückgelegte Wegstrecke (6-MGT).
Je nach zugrunde liegender oder assoziierter Erkrankung unterscheidet man 5 Gruppen der PH (**Tab. 1**) [2].
Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), Gruppe I nach der gültigen Nizza-Klassifikation, tritt entweder als idiopathische Form auf oder ist mit Kollagenosen, angeborenen Herzfehlern, HIV-Infektionen usw. assoziiert. In jedweder Form stellt die PAH eine schwere Erkrankung dar, die in den meisten Fällen die Prognose bestimmt [2]. Die idiopathische PAH hat unbehandelt eine mittlere Lebenserwartung von < 3 Jahren [3].
Die PH auf dem Boden von Linksherzerkrankungen (Gruppe II) und Lungenerkrankungen/Hypoxie (Gruppe III) gehören zu den häufigen PH-Formen. Auch wenn sowohl klinisch als auch pathophysiologisch Überschneidungen zwischen diesen PH-Entitäten und der PAH bestehen, sind die derzeit angewandten Therapieprinzipien für die PAH nicht auf diese Formen der PH übertragbar [4].
Eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe stellt die chronisch thromboembolische PH (CTEPH) dar (Gruppe IV). Durch eine oder mehrere, möglicherweise klinisch inapparente Lungenembolie(n) kann sich eine chronische Obliteration der Lungengefäße ergeben, die zu einer Erhöhung des pulmonal vaskulären Widerstandes



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

**Tab. 1** Klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Nizza-Klassifikation).

| | |
|---|---|
| **1.** | **Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)** |
| 1.1. | Idiopathische PAH |
| 1.2. | Hereditäre PAH |
| 1.3. | Drogen- und Toxin-induziert |
| 1.4. | Assoziiert mit: |
| 1.4.1. | Bindegewebserkrankungen |
| 1.4.2. | HIV-Infektion |
| 1.4.3. | Portaler Hypertonie |
| 1.4.4. | Angeborenem Herzfehler |
| 1.4.5. | Schistosomiasis |
| 1' | Pulmonal veno-occlusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose |
| 1'' | Persisitierende PH des Neugeborenen (PPHN) |
| **2.** | **PH auf dem Boden von Linksherzerkrankungen** |
| 1.1. | Linksventrikuläre systolische Dysfunktion |
| 1.2. | Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion |
| 1.3. | Klappenvitien |
| 1.4. | Angeborene/erworbene Ein-/Ausflusstraktobstruktion, angeborene KMP |
| **3.** | **PH auf dem Boden von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie** |
| 3.1. | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| 3.2. | Interstitielle Lungenerkrankung |
| 3.3. | Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster |
| 3.4. | Schlaf-assoziierte Atmungsstörungen |
| 3.5. | Alveoläre Hypoventilationssyndrome |
| 3.6. | Chronische Höhenexposition |
| 3.7. | Entwicklungsstörungen der Lunge |
| **4.** | **Chronisch thromboembolische PH (CTEPH)** |
| **5.** | **PH auf dem Boden unklarer multifaktorieller Mechanismen** |
| 5.1. | Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie |
| 5.2. | Systemerkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose |
| 5.3. | Stoffwechselerkrankungen: Glykogenspeichererkrankungen, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen |
| 5.4. | Andere: Obstruktion durch Tumoren, fibrosierende Mediastinitis, chron. Niereninsuffizienz, segmentale PH |

führt. Durch diese „Makroangiopathie" kommt es zu einem vermehrten Blutfluss in den initial nicht betroffenen Gefäßarealen. Durch unterschiedliche Mechanismen kommt es in der Folge zu einem (sekundären) Remodeling dieser durch den embolischen Verschluss zunächst nicht betroffenen Gefäße mit Ausbildung einer „Mikroangiopathie". Die Gefäßumbauten in diesen Regionen erinnern teilweise an die Veränderungen der kleinen Gefäße bei der PAH [5]. Die CTEPH ist in vielen Fällen durch eine Operation, die sogenannte pulmonale Endarterektomie (PEA), heilbar. Daher steht die Evaluation der technischen Operabilität durch ein erfahrenes PEA-Team immer im Vordergrund [6]. Für nicht-operable Patienten bzw. Patienten mit residualer oder rekurrenter PH nach PEA kommt eine medikamentöse Therapie in Frage.

## Medikamentöse Therapie der PAH

Aufgrund der Therapieoptionen mit Endothelinrezeptorantagonisten (ERA), Phosphodiesterase (PDE)-5-Inhibitoren und Prostazyklin-Analoga (PCA) hat sich die PAH von einer progredienten und meist tödlich verlaufenden Erkrankung [3] zu einer zwar weiterhin nicht heilbaren, aber behandelbaren Erkrankung gewandelt. Die Wirksamkeit der genannten Substanzgruppen konnte durch die Reduktion der Hauptsymptome körperliche Leistungseinschränkung und Belastungsdyspnoe sowohl in den entsprechenden Studien als auch im klinischen Alltag nachgewiesen werden. Allerdings ist eine Monotherapie häufig nicht ausreichend, sodass die meisten Patienten mit PAH mit Kombinationen verschiedener Substanzen behandelt werden [7, 8].

Bei den häufigsten Formen der PH, der Gruppen II und III nach Nizza, stellt die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung den wesentlichen Therapieansatz dar. Vor allem für die pulmonal-venöse PH bei Linksherzerkrankungen, incl. Klappenvitien, steht deren Therapie im Vordergrund [4].

Auch bei der Therapie der durch chronische Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie bedingten PH steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Dazu gehören je nach Bedarf auch die Sauerstofftherapie und/oder eine nicht-invasive Beatmung [9, 10].

## sGC-Stimulation als neuer Wirkmechanismus

### Physiologie des NO-sGC-cGMP-Signalweges (Abb. 1)

Die sGC ist der physiologische Rezeptor für endogenes Stickstoffmonoxid (NO). Die sGC ist ein im Zytosol lokalisiertes heterodimeres Protein und besteht aus einer α- und einer β-Einheit. Die β-Einheit besitzt einen Häm-Rest, dessen $Fe^{2+}$ als Bindungsstelle für das NO dient. Die Bindung des NO an den Häm-Rest führt zu einer Konformationsänderung der sGC mit Aktivierung der katalytischen Untereinheit und in der Folge einer 200-fach gesteigerten Bildung von cGMP [11, 12]. Liegt das Häm-Eisen in oxidierter Form vor ($Fe^{3+}$), so ist dieser Signalweg blockiert.

NO entfaltet seine biologische Wirkung über den second messenger cGMP. Durch die Aktivierung der sGC wird eine Vielzahl unterschiedlichster biologischer Prozesse ausgelöst. Die sGC gilt deshalb als Schlüsselenzym für die NO-vermittelte Vasodilatation, Proliferationshemmung glatter Muskelzellen, Thrombozytenaggregationshemmung und Inhibierung der Gefäßinflammation. Die cGMP-vermittelte Gefäßrelaxation erfolgt durch die Aktivierung der Proteinkinase G mit nachfolgender Aktivierung von Kaliumkanälen und Inhibierung von Kalziumkanälen. Durch den gesteigerten Influx von Kalziumionen in das sarkoplasmatische Retikulum liegt eine verminderte intrazelluläre Kalziumkonzentration vor, die eine Vasodilatation zur Folge hat. Durch den Abbau über die PDE 5 wird die biologische Wirkung des cGMP beendet [13].

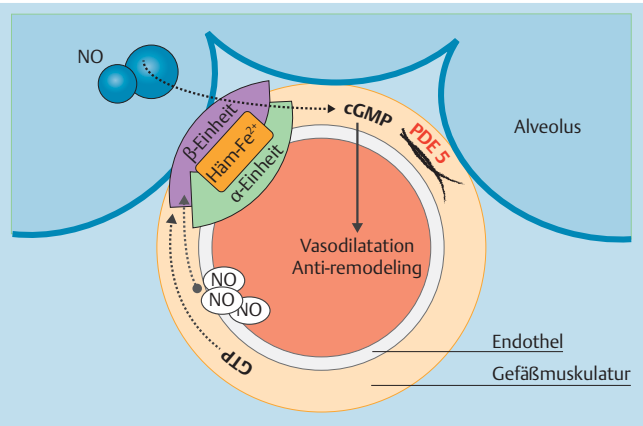


**Abb. 1** Physiologie des NO-sGC-cGMP-Signalweges.



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

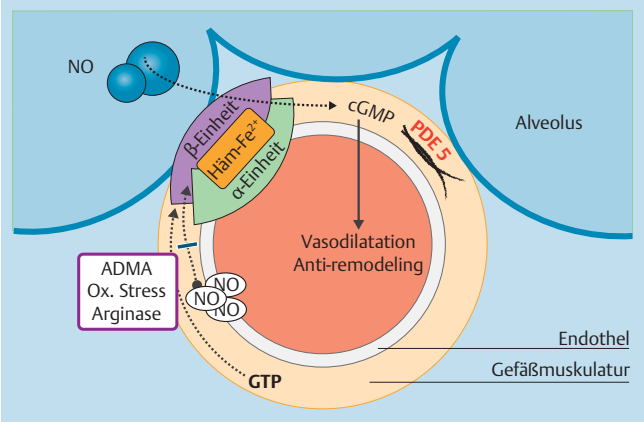


**Abb. 2** Pathophysiologie des NO-sGC-cGMP-Signalweges bei pulmonaler Hypertonie.

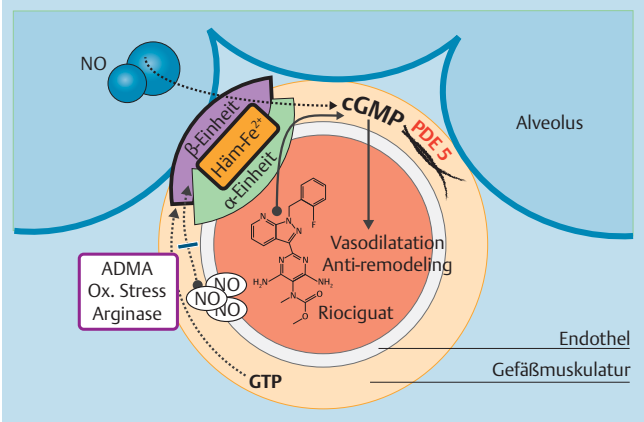


**Abb. 3** Therapeutische Beeinflussung des sGC-cGMP-Signalweges durch Riociguat.

Die Wirkung des second messenger cGMP innerhalb von Kardiomyozyten ist nicht abschließend geklärt. Am gesunden Herzen wirkt eine Erhöhung der cGMP-Konzentration hemmend auf die β-adrenerge Rezeptor-vermittelte Kontraktion, verbessert die Relaxation und Compliance des Ventrikels und beeinflusst dessen Remodeling positiv. Durch die Aktivierung der Proteinkinase G scheint zudem ein kardioprotektiver Effekt des cGMP zu bestehen, der z. B. unter myokardialen Ischämie- oder Überlastungsbedingungen zum Tragen kommt [14].

## Pathophysiologische Veränderungen des NO-sGC-cGMP-Signalweges bei der pulmonalen Hypertonie und deren therapeutische Beeinflussung (**Abb. 2** u. **Abb. 3**).

### 1. Bei der PAH ist die Verfügbarkeit von endogenem NO reduziert [15, 16].

Die endotheliale NO-Synthase (eNOS) wird in den Lungengefäßen von Patienten mit PAH vermindert exprimiert [17]. Gleichzeitig kommt es durch ein Überangebot an fehlerhaftem Substrat (asymmetrische Dimethlyarginine, ADMA) sowohl bei der iPAH [18, 19] als auch bei der CTEPH [20] zu einer verminderten NO-Synthese. Eine erhöhte Aktivität der Serum-Arginase bei Patienten mit PAH [21] führt zudem zu einem vermehrten Abbau des L-Arginin, dem Substrat der NO-Synthase. Außerdem kommt es bei der PAH zu einem oxidativen Stress [22, 23]. Dadurch entstehen Superoxidionen, die mit dem vorhandenen NO zu Peroxynitrit reagieren und zu einer Oxydierung und Inaktivierung der eNOS führen.

Die bisherigen therapeutischen Ansätze, die Verfügbarkeit von NO zu erhöhen, z. B. über die orale Substitution von L-Arginin oder die chronische Inhalation von NO, besitzen derzeit keinen klinischen Stellenwert [24].

### 2. Bei der PAH kommt es zu einem vermehrten Abbau von cGMP

Aus verschiedenen Modellen der PH lässt sich eine erhöhte Aktivität der PDE 5 vermuten [25 – 28]. Die Hemmung der PDE 5 erhöht die intrazelluläre cGMP-Konzentration, dies führt bei Patienten mit PAH zu einer hämodynamischen und klinischen Verbesserung. Die PDE-5-Inhibition ist ein bewährtes Therapieprinzip zur Behandlung von Patienten mit PAH [29, 30]. Mit Sildenafil (Revatio®) und Tadalafil (Adcirca®) stehen zwei zugelassene PDE-5-Inhibitoren zur Behandlung der PAH zur Verfügung.

## Steigerung der sGC-Aktivität als therapeutisches Prinzip (**Abb. 3**)

Bei der PH wird die sGC möglicherweise vermehrt in den Lungengefäßen exprimiert [31]. Allerdings liegt das zu ihrer Aktivierung notwendige NO nur vermindert vor [15 – 17] und kann zudem seine Wirkung nicht voll entfalten [18, 19]. Zusätzlich unterliegt cGMP als zentraler second messenger gesteigerten Abbauvorgängen [25 – 28].

Somit könnte die direkte Stimulation der sGC ein sinnvolles therapeutisches Prinzip für die Therapie der PH darstellen.

Grundsätzlich müssen zwei Kategorien von sGC-Agonisten unterschieden werden, die sGC-Aktivatoren und die sGC-Stimulatoren. Während (klinisch derzeit nicht verfügbare) sGC-Aktivatoren hauptsächlich zu einer Aktivierung der oxidierten Form der sGC führen, erhöhen sGC-Stimulatoren wie das Riociguat über zwei Mechanismen die Effizienz und Aktivität der sGC [32]:

Zum einen wird die oben diskutierte NO-abhängige Aktivierung der sGC durch eine Steigerung der Sensibilität gegenüber NO unterstützt. Dies geschieht durch eine Stabilisierung des NO-Häm-Komplexes und damit der synergistischen Wirkung von NO und sGC-Stimulator. Darüber hinaus besitzen sGC-Stimulatoren die Möglichkeit, die sGC-Aktivität unabhängig von NO zu steigern. Dafür ist entscheidend, dass sGC-Stimulatoren an einem unterschiedlichen Bindungsort, vermutlich an der α Einheit des sGC Moleküls, binden [32].

Möglicherweise könnte die Erhöhung von intrazellulärem cGMP via sGC-Stimulation auch abseits der PH für eine Vielzahl von Erkrankungen interessant sein, so z. B. die essenzielle Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Ischämie-/Reperfusionsschäden [32]. Am weitesten fortgeschritten ist die klinische Entwicklung für Riociguat im Feld der PH. Riociguat ist seit 2014 u. a. in Europa für die Indikationen PAH und CTEPH zugelassen.

## Klinisches Studienprogramm zu Riociguat für die Indikationen PAH und CTEPH

▼

### Pharmakodynamik und -kinetik von Riociguat

Die Bioverfügbarkeit von Riociguat nach oraler Einnahme liegt bei 94 %. Dabei werden maximale Plasmaspiegel ca. 1,5 h nach Tabletteneinnahme erreicht. Riociguat ist zu ca. 95 % an Eiweiß gebunden und wird über CYP1A1, CYP3A4 und CYP2C8 und CYP2J2 metabolisiert. Dabei entsteht ein aktiver Metabolit, der wiederum durch CYP1A1 abgebaut wird. Aromatische Kohlen-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

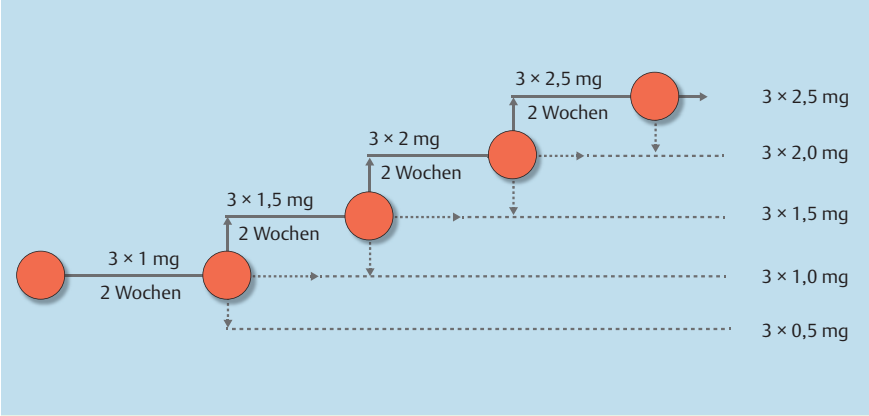


**Abb. 4** Titrationsregime Riociguat in der PATENT- und CHEST-Studie.
Startdosis 3 × 1 mg täglich. Re-Evaluation zur Messung des Blutdruckes in 2-wöchentlichen Intervallen. Die weitere Dosissteigerung erfolgt in Abhängigkeit vom gemessenen systolischen Blutdruck nach folgendem Schema:
$RR_{systolisch} \geq 95$ mmHg: Dosissteigerung
$RR_{systolisch}$ 90 – 94 mmHg: keine Dosissteigerung
$RR_{systolisch} < 90$ mmHg ohne Symptome der Hypotension: Dosisreduktion
$RR_{systolisch} < 90$ mmHg mit Symptomen der Hypotension: Aussetzen der Therapie für 24 h. Danach erneuter Start mit einer um 3 × 0,5 mg reduzierten Dosis.

wasserstoffverbindungen (z. B. im Zigarettenrauch) führen zu einer deutlichen Induktion des CYP1A1 und zu signifikant reduzierten Plasmaspiegeln. Starke CYP-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder antivirale Therapien) führen zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln von Riociguat. Andererseits erhöhen CYP3A4-Inhibitoren die Riociguat-Plasmakonzentration nur geringfügig. Antazida führen zu erniedrigten Plasmaspiegeln und sollten mindestens in 1-stündigem Abstand eingenommen werden. Signifikante Interaktionen mit Antikoagulantien vom Coumadintyp oder Protonenpumpenhemmern bestehen nicht. Riociguat wird zu ca. 40 % renal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz (Daten zu GFR < 15 ml/min*1,73 $m^2$ liegen nicht vor) oder bei Leberfunktionsstörungen (Daten zu Child-C liegen nicht vor) muss keine Dosisanpassung vorgenommen werden. (Fachinformation Riociguat und http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204819s000lbl.pdf)

In einer *Phase-I-Studie zur Untersuchung des Sicherheitsprofils* sowie der Pharmakodynamik und -kinetik einer einzelnen Riociguatdosis (0,25 – 5 mg) an gesunden männlichen Probanden zeigte sich eine gute Verträglichkeit bis hin zu einer Maximaldosis von 2,5 mg. Dabei erreichten die Plasmaspiegel des Wirkstoffes ihr Maximum 0,5 bis 1,5 h nach Applikation. Die Halbwertzeit lag zwischen 5 und 10 Stunden [33, 34].

Die *erste, monozentrische und nicht randomisierte Konzeptstudie zum Einsatz von Riociguat bei Patienten mit moderater und schwerer PH* zeigte ebenfalls eine gute Verträglichkeit bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg. Diese Dosis wurde dann im zweiten Teil der Studie zur Testung der Effektivität hinsichtlich einer Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik eingesetzt. Riociguat in einer Dosis von 2,5 mg führte zu einer Reduktion des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes und zur Steigerung des HZV. Außerdem wurde eine Reduktion des system-arteriellen Blutdruckes beobachtet, die, möglicherweise aufgrund eines kompensatorischen Anstieges des HZVs, asymptomatisch blieb [35].

*Multizentrisch konnte dann in einer unkontrollierten, offenen Phase-II-Studie* sowohl für die PAH (n = 33) als auch für die CTEPH (n = 42) über 12 Wochen eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und pulmonalen Hämodynamik gezeigt werden. Eine Reduktion des system-arteriellen Blutdruckes wurde als signifikante Nebenwirkung beschrieben, führte aber nicht zu einer permanenten Reduktion der Dosis der Studienmedikation [36].

## Besonderheiten im Titrationsregime von Riociguat in der PATENT- und CHEST-Studie

Riociguat führt durch die Aktivierung der sGC zu einer vermehrten Bildung von cGMP. Dies erfolgt präferenziell, aber nicht ausschließlich, in den Lungengefäßen und kann somit über eine periphere Vasodilatation zu einer Reduktion des systemischen Blutdrucks führen. Aufgrund dieser Tatsache und der o. g. klinischen Erfahrungen fand in bisherigen klinischen Studien eine schrittweise an den system-arteriellen Blutdruck adaptierte Titration der Studienmedikation statt (**Abb. 4**).

Das dreimal täglich oral einzunehmende Riociguat wurde in den bisherigen Studien mit einer Startdosis von 3 × 1 mg pro Tag begonnen. Nach jeweils 2 Wochen wurden Dosisanpassungen vorgenommen, die sich nach dem system-arteriellen systolischen Blutdruck und klinischen Zeichen einer Hypotonie richteten. Die angestrebte Maximaldosis betrug 3 × 2,5 mg pro Tag. Der Titrationszeitraum betrug 8 Wochen. Nach Abschluss dieser Phase wurden die Patienten in der PAH-Studie (PATENT-1) für weitere 4 Wochen und in der CTEPH-Studie (CHEST-1) für weitere 8 Wochen bis zum Erreichen der Behandlungsdauer von 12 bzw. 16 Wochen therapiert. Im Anschluss an diese Studien bestand für die Patienten die Möglichkeit zur Teilnahme an einer offenen Langzeit-Beobachtungsstudie (PATENT-2 bzw. CHEST-2).

## Die PATENT-Studie [37] (**Tab. 2** u. **Abb. 5**)

In der „Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase – Stimulator Trial 1“ (PATENT-1), einer weltweit durchgeführten multizentrischen Phase-III-Studie, wurden 443 Patienten

**Tab. 2** Ausgewählte Patientencharakteristika der PATENT-1-Studie [37].

| | Alle n = 443 | Placebo n = 126 | Riociguat Max. 2,5 mg TID n = 254 |
|---|---|---|---|
| weibliche Patienten, % | 350 (79) | 98 (78) | 203 (80) |
| mittleres Alter in Jahren (± SD) | 51 ± 17 | 51 ± 17 | 51 ± 17 |
| Jahre seit Erstdiagnose (± SD) | 2,7 ± 4,0 | 2,6 ± 3,7 | 3,0 ± 4,5 |
| 6-MGT in m (± SD) | 363 ± 69 | 368 ± 75 | 361 ± 68 |
| WHO Funktionsklasse, % | | | |
| I/II | 45 | 52 | 45 |
| III/IV | 55 | 48 | 55 |
| vorbehandelte Patienten, % | | | |
| ERA | 44 | 43 | 44 |
| Prostanoide | 6 | 5 | 7 |



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

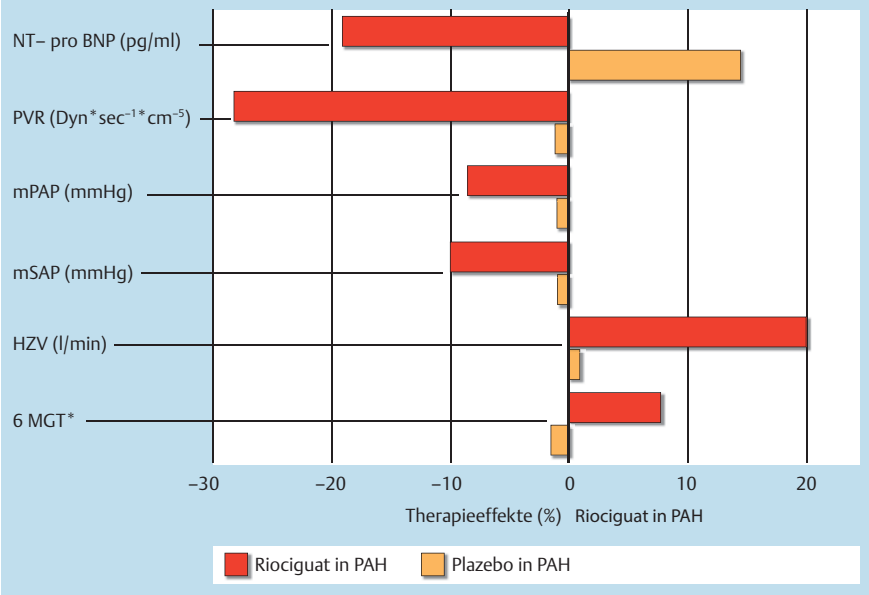


**Abb. 5** Relative Veränderung wichtiger Endpunkte in der PATENT-1-Studie [37].
* 6-MGT = 6-Minuten-Gehstrecke als primärer Endpunkt, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, NT-proBNP = N-terminales pro Brain natriuretic peptide, PVR = pulmonal vaskuläre Resistance, mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck, mSAP = mittlerer systemischer Blutdruck, HZV = Herzzeitvolumen.

**Tab. 3** Die häufigsten* Nebenwirkungen von Riociguat aus dem klinischen Entwicklungsprogramm incl. der beiden Zulassungsstudien (PATENT – Riociguat in PAH und CHEST – Riociguat in CTEPH), modifiziert nach: drug information Riociguat (Adempas ™) http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM372062.pdf.

| |
|---|
| **Herz- Kreislaufsystem:** |
| häufig: Hypotension (3 % bis 10 %), Palpitationen, periphere Ödeme |
| **Zentralnervensystem:** |
| sehr häufig: Kopfschmerzen (27 %) und Schwindel (20 %) |
| **Gastrointestinal:** |
| sehr häufig: Dyspepsie (13 % bis 19 %), Übelkeit (14 %) und Diarrhoe (12 %), häufig: Erbrechen (10 %), Gastritis (2 bis 6 %), Obstipation (5 %), Sodbrennen (5 %), gelegentlich: abdominelles Distentionsgefühl, Dysphagie |
| **Blutbild- und Blutungskomplikationen:** |
| häufig: Anämie (7 %), Blutungskomplikation, Hämorrhagie (2 %; incl. vaginale Hämorrhagie, Katheter-assoziierte Blutungen, subdurale Hämatome, Hämatemesis, und intra-abdominale Hämorrhagie) |
| **Obere und untere Atemwege:** |
| gelegentlich: Hämoptysen (1 %), Epistaxis, Schwellung der Nasenschleimhäute |

* Definition der Häufigkeit nach: *sehr häufig*: mehr als 1 Behandelter von 10 (> 10 %), *häufig*: 1 bis 10 Behandelte von 100 (< 10 %), *gelegentlich*: 1 bis 10 Behandelte von 1000 (1 – 0,1 %), *selten*: 1 bis 10 Behandelte von 10 000 (0,1 – 0,01 %), *sehr selten*: weniger als 1 Behandelter von 10 000 (< 0,01 %), *nicht bekannt*: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

mit symptomatischer PAH eingeschlossen und nach Randomisierung über einen Zeitraum von 12 Wochen entweder mit Placebo oder Riociguat therapiert. Eine Besonderheit dieser Studie war der Einschluss von Patienten mit einer Vortherapie mit ERA oder nicht intravenösen Prostanoiden. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war die Änderung des 6-MGT. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der NYHA-Klasse, NT-proBNP, hämodynamische Parameter und die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung.
Riociguat zeigte ein vertretbares Sicherheitsprofil. Wie erwartet traten in der Verumgruppe häufiger systemische Hypotensionen auf (n = 25, entsprechend 10 % der Gesamtgruppe). Diese waren in der Regel mild (n = 16) oder moderat (n = 8), in einem Fall schwer. Nach einem Behandlungszeitraum von insgesamt 12 Wochen wurden 75 % der Patienten mit der angestrebten Maximaldosis von 3 × 2,5 mg täglich behandelt. Dabei beendeten 3 % in der Verumgruppe und 7 % in der Placebogruppe vorzeitig die jeweilige Therapie wegen unerwünschter Ereignisse. Die häufigsten Nebenwirkungen innerhalb des gesamten Studienkollektivs sind in ▶ **Tab. 3** dargestellt.
Nach einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen betrug die Zunahme des 6-MGT in der Verumgruppe + 30 m. Hingegen nahm die Gehstrecke in der Placebogruppe um – 6 m ab. Dies entspricht einem Placebo-korrigierten Therapieeffekt von 36 m ($p < 0{,}001$). Dieser Effekt wurde sowohl bei Patienten unter vorheriger Therapie (44 % unter Vorbehandlung mit ERA und 6 % unter nicht intravenösen Prostanoiden) als auch bei zu Beginn der Studie therapie-naiven Patienten erreicht.
Gleichzeitig verbesserten sich die hämodynamischen Parameter mit einer Zunahme von HZV (+ 1,0 l/min, $p < 0{,}001$) und Abnahme der PVR (– 223 dyn*sec*cm$^{-5}$, $p < 0{,}001$). Begleitet wurden diese hämodynamischen Verbesserungen von einer Abnahme der Serumspiegel des kardialen Biomarkers N-terminales proBNP (NT-proBNP, (– 198 pg/ml, $p < 0{,}001$) (▶ **Abb. 5**).

## Kombinationstherapie von Riociguat mit einer bestehenden Sildenafiltherapie (PATENT plus) [38]

Die Effektivität und Sicherheit einer Kombination aus Riociguat und Sildenafil wurde in einer kleinen Kohorte von PAH-Patienten untersucht. Neben einem fehlenden Zusatznutzen dieser Kombination wurden in der Verumgruppe mehr system-arterielle Hypotonien beobachtet als in der Placebogruppe. Von einer Kombinationstherapie mit Riociguat und PDE-5-Hemmern wird somit abgeraten.

### CHEST-Studie [39] (▶ Tab. 4 und ▶ Abb. 6)

In der „Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase – Stimulator Trial 1“ (CHEST-1) Phase-III-Studie wurden weltweit 261 Patienten mit inoperabler CTEPH mit Placebo oder Riociguat (Randomisierungsverhältnis Placebo: Verum 1:2) über einen Zeitraum von 16 Wochen behandelt. Wesentlich in dieser Studie war, dass die *technische* Inoperabilität

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

**Tab. 4** Ausgewählte Patientencharakteristika der CHEST-1-Studie [39].

| | Alle Patienten n = 261 | Placebo n = 88 | Riociguat n = 173 |
|---|---|---|---|
| weibliche Patienten, % | 66 | 61 | 68 |
| mittleres Alter in Jahren (± SD) | 59 ± 13 | 59 ± 14 | 59 ± 14 |
| 6-MGT in m (± SD) | 347 ± 80 | 356 ± 75 | 342 ± 82 |
| WHO-Funktionsklasse, % | | | |
| I/II | 32 | 28 | 34 |
| III/IV | 68 | 72 | 66 |

SD = Standardabweichung, 6-MGT = 6-Minuten-Gehtest

durch ein Experten-Komitee adjudiziert wurde, bevor die Patienten eingeschlossen werden konnten. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass ausschließlich inoperable Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Der primäre Studienendpunkt war die Veränderung der 6-MGT nach einer Behandlungsdauer von 16 Wochen. Weitere Variablen wie die NYHA-Klasse, das NT-proBNP und Parameter der Hämodynamik und Lebensqualität gingen als sekundäre Endpunkte in die Auswertung ein. Eine Begleitmedikation mit anderen PH-Medikamenten war in dieser Studie nicht gestattet.

Ebenso wie in der PATENT-Studie zeigte Riociguat ein vertretbares Verträglichkeitsprofil. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in ▶ **Tab. 3** aufgelistet. Bemerkenswert ist, dass bei 2% der Riociguat-therapierten Patienten Hämoptysen auftraten, während dies in der Placebogruppe nicht beobachtet wurde. Nach 16 Wochen waren 77% der Patienten auf der angestrebten Maximaldosis von 3 × 2,5 mg täglich. 5% der Patienten in der Verumgruppe und 4% in der Placebogruppe beendeten die Studienphase wegen unerwünschter oder schwerer unerwünschter Ereignisse.

Nach 16 Wochen Behandlungsdauer betrug die Verbesserung des 6-MGT in der Verumgruppe +39 m, während sie in der Placebogruppe um −6 m abnahm. Dementsprechend betrug die Placebo-korrigierte Zunahme des 6-MGT +45 m ($p < 0{,}001$). Ebenso verbesserten sich die hämodynamischen Parameter mit einer Zunahme von HZV (+0,8 l/min, $p < 0{,}001$) und Abnahme der PVR (−226 dyn*sec*cm$^{-5}$, $p < 0{,}001$). Das NT-proBNP fiel im Verlauf ab (−291 pg/ml, $p < 0{,}001$). Das Zeitintervall bis zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung, einem weiteren sekundären Endpunkt, wurde jedoch nicht signifikant verlängert. Allerdings war die Anzahl dieser Ereignisse auch in der Placebogruppe sehr gering.

## Das weitere klinische Riociguat-Studienprogramm

▼

### Riociguat in der Therapie von Patienten mit PH bei interstitiellen Lungenerkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILE) stellen eine sehr heterogene Gruppe dar, deren physiologische Gemeinsamkeiten die Abnahme der Lungenvolumina und -compliance sowie eine zunehmende Einschränkung des pulmonalen Gasaustauschs darstellen. Je nach Entität und Schweregrad entwickeln 10 bis 80% dieser Patienten eine PH. Diese geht mit einer weiteren Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer schlechteren Prognose einher [40]. Eine zugelassene Behandlungsoption besteht für diese Patienten derzeit nicht.

In einer *offenen Pilot-Studie* [41] wurde die Sicherheit und Verträglichkeit (primärer Endpunkt) von Riociguat (1 – 2,5 mg, jeweils 3× täglich) bei 22 Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung und PH untersucht. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen des 6-MGT und die hämodynamische Entwicklung, gemessen im Rechtsherzkatheter.

Riociguat wurde in dieser Studie von den meisten Patienten gut toleriert. Zwei Patienten beendeten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig, die der Studiensubstanz zugerechnet wurden (jeweils ein Patient mit Synkope und ein Patient mit Gastroenteritis und Beinödemen). Am Ende der Studie zeigte sich eine Zunahme des HZV um +1,1 l/min bei gleichzeitiger Reduktion der PVR und nahezu unverändertem PAP). Die 6-Min-Gehstrecke nahm um 26 m zu. Es trat eine Abnahme der arteriellen Oxygenierung ($SpO_2$ – 1%, $pO_2$ – 7 mmHg) ein, während die gemischt venöse Sättigung etwas zunahm ($SvO_2$ + 2%).

Insgesamt lassen diese Daten noch keine Schlussfolgerung über die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Patienten mit ILD und PH zu. Eine weltweite Studie untersucht seit 2014 den

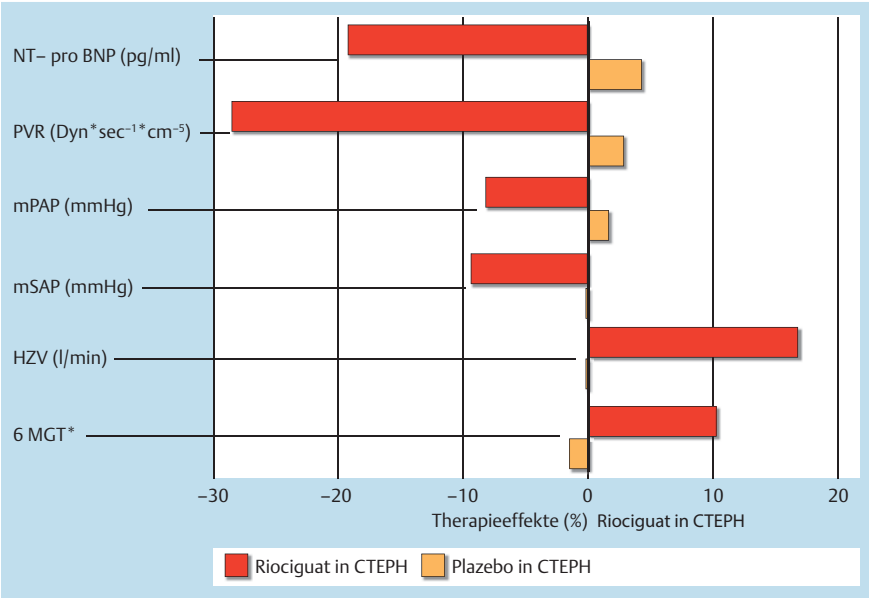


**Abb. 6** Relative Veränderung wichtiger Endpunkte in der CHEST-1-Studie [39].
* 6-MGT = 6-Minuten-Gehstrecke als primärer Endpunkt, CTEPH = nicht operable chronisch thromboembolische PH, NT-proBNP = N-terminales pro Brain natriuretic peptide, PVR = pulmonal vaskuläre Resistance, mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck, mSAP = mittlerer systemischer Blutdruck, HZV = Herzzeitvolumen.



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Einsatz von Riociguat bei Patienten mit PH und idiopathischen interstitiellen Pneumonien (Rise-IIP).

### Riociguat zur Behandlung einer PH im Rahmen einer systolischen linksventrikulären Insuffizienz (LEPHT trial)

Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz entwickeln sehr häufig eine PH, die bei diesen Patienten ein unabhängiges Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko darstellt [42]. Eine zugelassene Behandlungsoption für diese Gruppe von PH-Patienten (Gruppe II der aktuellen Klassifikation) besteht jedoch nicht.

In der LEPHT-Studie, einer Phase-IIb-Studie [43], wurden insgesamt 201 Patienten mit systolischer Linksherzinsuffizienz (definiert als EF <40%) und PH (definiert als mPAP ≥25 mmHg) in vier Behandlungsarme aufgeteilt: Neben der Placebogruppe bestanden drei Verumgruppen mit unterschiedlichen Riociguatdosierungen (0,5 – 1 oder 2 mg, jeweils 3 × täglich). Primärer Endpunkt war die Reduktion des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (mPAP) im Vergleich zu Placebo, gemessen im Rechtsherzkatheter nach einer Behandlungsdauer von 16 Wochen.

Der primäre Endpunkt der Studie wurde nicht erreicht, da der mPAP sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe abfiel. Allerdings zeigte sich im Riociguat 2,0 mg-Arm ein signifikanter Anstieg des Herzindex um +0,4 l/min/m$^2$ im Vergleich zu Placebo. Bei gleichbleibender Herzfrequenz nahm das Schlagvolumen entsprechend zu. Bei fehlendem Abfall des systemischen (und pulmonal-arteriellen) Druckes zeigte sich durch die Zunahme des HZV damit eine signifikante Reduktion von PVR und systemischem Widerstand. Diese hämodynamischen Entwicklungen waren von einer Abnahme des NT-proBNP begleitet. Auch hier reichen die Daten nicht aus, um verlässliche Aussagen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und PH machen zu können.

## Zulassung, Kosten und therapeutischer Stellenwert

Riociguat ist in Deutschland für die Behandlung von Patienten mit PAH im funktionellen Stadium NYHA II und III sowie für die Behandlung von Patienten mit nicht operabler CTEPH bzw. postoperativ persistierender/wiederkehrender pulmonaler Hypertonie zugelassen. Für andere Formen der PH (v. a. bei Linksherz- oder Lungenerkrankungen) gibt es bislang keine Zulassung und auch keine Therapieempfehlung.

Die Jahrestherapiekosten liegen für Riociguat bei ca. 44 000 Euro und damit im gleichen Preisniveau wie Bosentan und Ambrisentan (je ca. 42 000 Euro) und sind höher als für Macitentan (ca. 34 000 Euro) und Sildenafil/Tadalafil (ca. 10 000 Euro). Allerdings wird der endgültige Verkaufspreis von Riociguat erst im Laufe des Jahres 2015 festgelegt.

Für die nicht operable CTEPH ist Riociguat derzeit die einzig zugelassene Substanz, sodass es für neu-diagnostizierte bzw. Therapie-naive Patienten das Mittel der ersten Wahl darstellt. Schwieriger ist die Entscheidung für Patienten, die bereits wegen einer inoperablen CTEPH eine off-label Behandlung mit einem PDE-5-Hemmer, einem ERA oder einem PCA erhalten. Hier stellt aus Sicht der Autoren das bisherige Ansprechen auf die off-label Therapie das entscheidende Kriterium dar. Sofern Patienten unter ihrer aktuellen Therapie einen unzureichenden Therapieeffekt zeigen, kann eine Umstellung erwogen werden (dabei sollte Sildenafil für 24 h, Tadalafil für 72 h vor der ersten Riociguatgabe abgesetzt werden). Komplexer ist das Problem bei Patienten, die unter ihrer bisherigen Therapie gut eingestellt sind. In diesen Fällen sprechen weder medizinische noch wirtschaftliche Gründe für eine Umstellung der Therapie. Die rechtlichen Voraussetzungen für eine *off-label* Verordnung fallen aber durch die Verfügbarkeit von Riociguat teilweise weg. Es ist daher ratsam, sich im Einzelfall mit den Kostenträgern abzustimmen, wenn man eine als wirksam empfundene off-label Therapie fortsetzen möchte.

Die Position von Riociguat im Therapiealgorithmus der PAH ist noch nicht endgültig definiert. Da eine Kombination mit PDE-5-Hemmern nicht möglich ist, steht Riociguat in direkter Konkurrenz zu Sildenafil und Tadalafil. Beide Substanzen sind mittlerweile fest in der Therapie der PAH etabliert. Direkte Vergleichsstudien existieren bisher nicht und im indirekten Vergleich der jeweiligen Phase-III-Studien lassen sich keine gravierenden Unterschiede bezüglich Verträglichkeit und Wirksamkeit feststellen. Allerdings zeigte Riociguat in der PATENT-1-Studie einen signifikanten Therapieeffekt bei Patienten, die mit ERA oder PCA vorbehandelt waren. Dieser Nachweis steht für die PDE-5-Hemmer noch aus, zumal in zwei aktuell abgeschlossenen Studien keine positiven Effekte einer Kombination aus Bosentan und Sildenafil nachgewiesen werden konnte.
(http://clinicaltrials.gov/ct2 /show/results/NCT00323297?term=sildenafil+bosentan&rank=4&sect=X0125#all, http://www1.actelion.com/en/investors/media-releases/index.page?newsId = 1769001).

Dieser Aspekt ist von zentraler Bedeutung, da ERA spätestens nach der SERAPHIN-Studie [44] zentraler Baustein der PAH-Therapie sind, sodass die Frage wirksamer Kombinationspartner die weiteren Therapieentscheidungen bestimmen wird. Andererseits ist der Kostenunterschied zwischen PDE-5-Hemmern und Riociguat gravierend. Eine eindeutige Empfehlung kann derzeit nicht gegeben werden. Noch 2015 wird die Vollpublikation von weiteren Daten aus Langzeitstudien erwartet, die möglicherweise helfen werden, diese Frage klarer zu beantworten. Außerdem wurde kürzlich die RESPITE-Studie initiiert, in der überprüft wird, ob Patienten, die unter Therapie mit PDE-5-Hemmern kein befriedigendes Therapieergebnis zeigen, von einer Umstellung auf Riociguat profitieren.

Aufgrund der Neuartigkeit der Behandlung (incl. Titrationsregimes) mit Riociguat, aber auch der Komplexität des Erkrankungsbildes PAH/CTEPH und der damit verbundenen Anforderungen an die/den verordnende/n Ärztin/Arzt, sollte eine entsprechende Therapie grundsätzlich durch ein mit der Therapie vertrautes PH-Zentrum [45] durchgeführt bzw. in Kooperation mit einem solchen durchgeführt werden.

## Interessenkonflikt

J. Behr erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit von Actelion, Allmiral, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GSK, InterMune, Lilly, Novartis, Nycomed, Pfizer, Takeda. Er erhielt Forschungsförderung von Actelion, BMBF, DFG, InterMune, Ruhr-Universität Bochum und WATL.

R. Ewert hat Vortragshonorare von Bayer Vital, Actelion, United Therapeutics, Pfizer, GlaxoSmithKline und Novartis erhalten. Finanzielle Zuwendung für wissenschaftliche Projekte erfolgten durch die Firma Actelion.

H. A. Ghofrani hat Vortragshonorare von Actelion, Bayer, Ergonex, Gilead, GSK, Novartis und Pfizer erhalten. H. A. Ghofrani hat Forschungsförderungen von Actelion, Bayer, Ergonex, Pfizer erhalten. H. A. Ghofrani ist Gremienmitglied bei Actelion, Bayer, Ergonex, GSK, Novartis, Pfizer. H. A. Ghofrani ist Berater für Actelion,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Bayer, Ergonex, Gilead, GSK, Merck, Novartis, Pfizer.
M. Halank hat Vortrags- bzw. Beratungshonorare und Erstattungen von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder für eine Fortbildungsveranstaltung von den Firmen Actelion, AOP, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer und Novartis erhalten. M. Halank hat hinsichtlich des Manuskriptes keine anderen finanziellen Interessenkonflikte und wurde nie von der Tabak-Industrie gefördert.
M. Held erhielt Honorare für Vorträge und Beratung sowie Reisekostenunterstützung zu Kongressen von Actelion Pharmaceuticals Deutschland, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer, GSK, Heinen und Löwenstein, Janssen & Cilag, Novartis, Pfizer, Takeda.
M. Hoeper hat von Actelion, Bayer, GSK und Pfizer Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten erhalten.
H. Klose hat Vortragshonorare von Novartis, Bayer, GSK, Actelion, United Therapeutics erhalten. Forschungsunterstützung erfolgte durch Actelion und GSK.
H. Leuchte erhielt von Actelion, Bayer, GSK und Pfizer Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten und/oder Reisekostenunterstützung zu Kongressen und Fortbildungsveranstaltungen.
R. Schermuly hat Vortragshonorare und Forschungsförderungen von den Firmen Bayer-Healthcare, Pfizer und Gilead erhalten.
H. Wilkens erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer Vital, GSK, Pfizer und United Therapeutics.
S. Rosenkranz hat von Actelion, Bayer, Gilead, GSK, Novartis, Pfizer und United Therapeutics Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten und/oder Reisekostenunterstützung zu Kongressen und Fortbildungsveranstaltungen erhalten. Zudem hat er Forschungsförderung zur experimentellen und klinischen Forschung von Actelion, Bayer, Novartis, Pfizer und United Therapeutics erhalten.

**Institute**
[1] Innere Medizin II, KH Neuwittelsbach, Akademisches Lehrkrankenhaus LMU, München
[2] Medizinische Klinik und Polklinik V, Klinikum der Universität München und Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung
[3] Bereich Pneumologie/Infektiologie und Weaningzentrum Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B Universitätsmedizin Greifswald
[4] Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen Marburg, Deutsches Zentrum für Lungenforschung. Kerckhoff Klinik Bad Nauheim
[5] Zentrum Pulmonale Hypertonie der Thoraxklinik Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg. Mitglied Deutsches Zentrum für Lungenforschung
[6] Medizinische Klinik und Poliklinik I; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Dresden
[7] Innere Medizin. Missionsärztliche Klinik Würzburg
[8] Sektion Pneumologie Onkologisches Zentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
[9] Herzzentrum der Uniklinik Köln
[10] Pulmonale Pharmakotherapie Justus Liebig Universität Gießen
[11] Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg Saar
[12] Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

## Literatur

1 *Hoeper MM*, *Bogaard HJ*, *Condliffe R* et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D42 – 50
2 *Simonneau G*, *Gatzoulis MA*, *Adatia I* et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34 – 41
3 *D'Alonzo GE*, *Barst RJ*, *Ayres SM* et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343 – 349
4 *Vachiery JL*, *Adir Y*, *Barbera JA* et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D100 – 108
5 *Wagenvoort CA*. Pathology of pulmonary thromboembolism. Chest 1995; 107: 10S – 17S
6 *Wilkens H*, *Lang I*, *Behr J* et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. Int J Cardiol 2011; 154 (Suppl. 01): 54 – 60
7 *Hoeper MM*, *Markevych I*, *Spiekerkoetter E* et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005; 26: 858 – 863
8 *Hoeper MM*, *Huscher D*, *Ghofrani HA* et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol 2013; 168: 871 – 880
9 *Arcangeli C*, *Squillantini G*, *Santoro G* et al. [Association of pulmonary and portal hypertension]. Minerva Cardioangiol 1996; 44: 343 – 352
10 *Held M*, *Walthelm J*, *Baron S* et al. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. Eur Respir J 2014; 43: 156 – 165
11 *Friebe A*, *Koesling D*. Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. Circ Res 2003; 93: 96 – 105
12 *Follmann M*, *Griebenow N*, *Hahn MG* et al. The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. Angewandte Chemie 2013; 52: 9442 – 9462
13 *Ghofrani HA*, *Pepke-Zaba J*, *Barbera JA* et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 68S – 72S
14 *Takimoto E*. Cyclic GMP-dependent signaling in cardiac myocytes. Circ J 2012; 76: 1819 – 1825
15 *Girgis RE*, *Champion HC*, *Diette GB* et al. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 352 – 357
16 *Malerba M*, *Radaeli A*, *Ragnoli B* et al. Exhaled nitric oxide levels in systemic sclerosis with and without pulmonary involvement. Chest 2007; 132: 575 – 580
17 *Giaid A*, *Saleh D*. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333: 214 – 221
18 *Kielstein JT*, *Bode-Boger SM*, *Hesse G* et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1414 – 1418
19 *Pullamsetti S*, *Kiss L*, *Ghofrani HA* et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. FASEB J 2005; 19: 1175 – 1177
20 *Skoro-Sajer N*, *Mittermayer F*, *Panzenboeck A* et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1154 – 1160
21 *Xu W*, *Kaneko FT*, *Zheng S* et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. FASEB J 2004; 18: 1746 – 1748
22 *Bowers R*, *Cool C*, *Murphy RC* et al. Oxidative stress in severe pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 764 – 769
23 *Cracowski JL*, *Degano B*, *Chabot F* et al. Independent association of urinary F2-isoprostanes with survival in pulmonary arterial hypertension. Chest 2012; 142: 869 – 876
24 Developing new guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 2416 – 2418
25 *Black SM*, *Sanchez LS*, *Mata-Greenwood E* et al. sGC and PDE5 are elevated in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 281: L1051 – 1057
26 *Maclean MR*, *Johnston ED*, *McCulloch KM* et al. Phosphodiesterase isoforms in the pulmonary arterial circulation of the rat: changes in pulmonary hypertension. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 619 – 624
27 *Farrow KN*, *Lee KJ*, *Perez M* et al. Brief hyperoxia increases mitochondrial oxidation and increases phosphodiesterase 5 activity in fetal pulmonary artery smooth muscle cells. Antioxid Redox Signal 2012; 17: 460 – 470
28 *Farrow KN*, *Wedgwood S*, *Lee KJ* et al. Mitochondrial oxidant stress increases PDE5 activity in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Respir Physiol Neurobiol 2010
29 *Galie N*, *Ghofrani HA*, *Torbicki A* et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353: 2148 – 2157
30 *Galie N*, *Brundage BH*, *Ghofrani HA* et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119: 2894 – 2903
31 *Schermuly RT*, *Stasch JP*, *Pullamsetti SS* et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008; 32: 881 – 891

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

32 *Stasch JP*, *Evgenov OV*. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. Handb Exp Pharmacol 2013; 218: 279 – 313
33 *Frey R*, *Muck W*, *Unger S* et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase activator cinaciguat (BAY 58-2667) in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 2008; 48: 1400 – 1410
34 *Frey R*, *Muck W*, *Unger S* et al. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: an ascending-dose study in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 2008; 48: 926 – 934
35 *Grimminger F*, *Weimann G*, *Frey R* et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009; 33: 785 – 792
36 *Ghofrani HA*, *Voswinckel R*, *Gall H* et al. Riociguat for pulmonary hypertension. Future Cardiol 2010; 6: 155 – 166
37 *Ghofrani HA*, *Galie N*, *Grimminger F* et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. NEJM 2013; 369: 330 – 340
38 *Galie N*, *Neusser D*, *Muller K* et al. A Placebo-Controlled, Double-Blind Phase II Interaction Study To Evaluate Blood Pressure Following Addition Of Riociguat To Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (pah) Receiving Sildenafil (PATENT plus). ATS: Am J Respir Crit Care Medicine 2013: p. A 3530
39 *Ghofrani HA*, *D'Armini AM*, *Grimminger F* et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. NEJM 2013; 369: 319 – 329
40 *Lettieri CJ*, *Nathan SD*, *Barnett SD* et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2006; 129: 746 – 752
41 *Hoeper MM*, *Halank M*, *Wilkens H* et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. Eur Respir J 2013; 41: 853 – 860
42 *Guazzi M*, *Galie N*. Pulmonary hypertension in left heart disease. Eur Respir Rev 2012; 21: 338 – 346
43 *Bonderman D*, *Ghio S*, *Felix SB* et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. Circulation 2013; 128: 502 – 511
44 *Pulido T*, *Adzerikho I*, *Channick RN* et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 809 – 818
45 *Galie N*, *Hoeper MM*, *Humbert M* et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009; 34: 1219 – 1263

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.