

**Akute hämodynamische Effekte von Riociguat bei der
pulmonalen arteriellen Hypertonie und
chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Kambakamba, Adrian Jean
aus Ludwigshafen am Rhein

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Institut der Inneren Medizin

PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: PD Dr. Richter, Manuel

Gutachter: Prof. Dr. Günther, Andreas

Tag der Disputation: 06.12.2023

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | PH-Definition | 1 |
| 1.2 | Klassifikation..... | 2 |
| 1.2.1 | Gruppe 1: Pulmonale arterielle Hypertonie | 3 |
| 1.2.2 | Gruppe 4: PH infolge von arterieller Obstruktion..... | 4 |
| 1.3 | Epidemiologie und Prognose von PAH und CTEPH | 5 |
| 1.4 | Pathophysiologie | 6 |
| 1.4.1 | Pathophysiologie der PAH | 6 |
| 1.4.2 | Pathophysiologie der CTEPH | 10 |
| 1.4.3 | NO/sGC/GMP-Kaskade | 11 |
| 1.5 | Diagnostik..... | 13 |
| 1.5.1 | Nicht-invasive Diagnostik..... | 13 |
| 1.5.2 | Rechtsherzkatheter | 14 |
| 1.6 | Therapie | 15 |
| 1.6.1 | Therapie der PAH..... | 15 |
| 1.6.2 | Therapie der CTEPH..... | 17 |
| 1.7 | Riociguat..... | 18 |
| 1.7.1 | Entdeckung der sGC-Stimulatoren..... | 18 |
| 1.7.2 | Pharmakokinetik..... | 19 |
| 1.7.3 | Präklinische und Phase I Studien | 20 |
| 1.7.4 | Phase II Studien..... | 21 |
| 1.7.5 | Phase III Studien | 23 |
| 1.7.6 | Phase IV Studien | 28 |
| 2 | Zielsetzung..... | 30 |
| 2.1 | Hypothesen | 30 |
| 3 | Material und Methoden..... | 32 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.1 | Studiendesign..... | 32 |
| 3.2 | Rechtsherzkatheter..... | 33 |
| 3.2.1 | Materialien | 33 |
| 3.2.2 | Untersuchungsablauf..... | 33 |
| 3.3 | Riociguat-Applikation und Vasoreagibilitätstestung..... | 35 |
| 3.4 | Statistische Auswertung | 36 |
| 4 | Ergebnisse | 38 |
| 4.1 | Baseline-Parameter..... | 38 |
| 4.1.1 | Allgemeine Charakteristika..... | 38 |
| 4.1.2 | Hämodynamische Parameter zur Baseline | 39 |
| 4.2 | Absolute Veränderung der hämodynamischen Parameter..... | 41 |
| 4.2.1 | Veränderung der absoluten mPAP-Werte | 41 |
| 4.2.2 | Veränderung der absoluten PVR-Werte..... | 43 |
| 4.2.3 | Veränderung der absoluten CI-Werte..... | 46 |
| 4.2.4 | Veränderung der absoluten PAC-Werte..... | 48 |
| 4.3 | Relative Veränderung der hämodynamischen Parameter..... | 51 |
| 4.3.1 | Relative Veränderung des mPAP nach Riociguateneinnahme | 51 |
| 4.3.2 | Relative Veränderung des PVR nach Riociguateneinnahme | 53 |
| 4.3.3 | Relative Veränderung des CI nach Riociguateneinnahme..... | 55 |
| 4.3.4 | Relative Veränderung des PAC nach Riociguateneinnahme..... | 57 |
| 4.4 | Logistische Regressionsanalysen | 59 |
| 4.4.1 | Regressionsanalysen in Bezug auf den Verlauf des PVR | 59 |
| 4.4.1 | Regressionsanalysen in Bezug auf den Verlauf des CI..... | 61 |
| 5 | Diskussion..... | 63 |
| 5.1 | Baseline-Parameter..... | 63 |
| 5.1.1 | Demographische Daten | 63 |
| 5.1.2 | Hämodynamische Parameter..... | 64 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 5.2 | Vasoreagibilitätstestung..... | 65 |
| 5.2.1 | Verlauf des mPAP nach Riociguateneinnahme | 65 |
| 5.2.2 | Veränderungen des PVR und CI nach Riociguateneinnahme..... | 68 |
| 5.2.3 | Veränderungen des PAC | 70 |
| 5.3 | Logistische Regressionsanalysen | 71 |
| 5.3.1 | Assoziation des Verlauf des PVR mit Baseline-Werten | 71 |
| 5.3.2 | Assoziation des Verlauf des CI mit Baselinewerten | 73 |
| 5.4 | Ausblick..... | 74 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 76 |
| 7 | Summary | 78 |
| 8 | Abkürzungsverzeichnis..... | 79 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis..... | 83 |
| 10 | Formelverzeichnis | 84 |
| 11 | Tabellenverzeichnis..... | 84 |
| 12 | Anhang | 85 |
| 12.1 | Aufklärungsbögen | 85 |
| 12.2 | Votum der Ethik-Kommission..... | 92 |
| 13 | Literaturverzeichnis..... | 96 |
| 14 | Publikation | 116 |
| 15 | Ehrenwörtliche Erklärung | 117 |
| 16 | Danksagung | 118 |
| 17 | Lebenslauf | 119 |

Gender-Hinweis

Die in dieser Arbeit genutzten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders beschrieben, gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen. Zur besseren Lesbarkeit wird das generische Maskulinum verwendet.

1 Einleitung

1.1 PH-Definition

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere, chronische Erkrankung der Lungengefäße. Unbehandelt ist sie mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (Rosenkranz 2007; Humbert et al. 2019b). Die PH ist durch eine invasiv gemessene Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) auf Werte > 20 mmHg in körperlicher Ruhe definiert (Simonneau et al. 2019; Humbert et al. 2022).

Eine Druckerhöhung unter körperlicher Anstrengung weist bei gesunden Probanden eine hohe altersabhängige Variabilität auf. Unter physiologischen Bedingungen besteht in Ruhe ein mPAP von $14,0 \pm 3,3$ mmHg (Kovacs et al. 2009). Zur Diagnostizierung einer belastungsabhängigen PH wird der mPAP/Cardiac Output (CO) - Gradient herangezogen (Zeder et al. 2022; Humbert et al. 2022).

Definitionsgemäß unterscheidet man eine präkapilläre von einer postkapillären PH-Form. Der präkapillären PH liegt eine meist chronische Obstruktion pulmonalarterieller Gefäße unterschiedlicher Kaliber zugrunde. Sie ist durch eine Erhöhung des mPAP und des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) definiert (Guignabert et al. 2015; Rosenkranz et al. 2019). In Patienten mit einer postkapillären PH führt eine pulmonalvenöse Stauung zu einer Druckerhöhung im pulmonalen Kapillarbett. Diese wird mit Hilfe des Lungenkapillar-Verschluss- bzw. Wedge-Drucks (PAWP) quantifiziert (Rosenkranz et al. 2016b). In Tabelle 1.1 ist eine Einteilung der einzelnen PH-Formen in Bezug auf ihre hämodynamischen Kenngrößen, sowie die entsprechende Zuordnung der einzelnen klinischen Gruppen dargestellt.

Tabelle 1.1 Hämodynamische Definitionen (Rosenkranz et al. 2019; Humbert et al. 2022)

| PH-Form | Grenzwerte | Klinische Gruppen |
|---------------------------------------|---|--------------------------|
| Pulmonale Hypertonie (PH) | mPAP > 20 mmHg | Alle |
| Präkapilläre PH | mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WE | 1, 3, 4, 5 |
| Postkapilläre PH | mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg | 2, 5 |
| Isoliert postkapilläre PH | PVR ≤ 2 WE | |
| Kombinierte post- und präkapilläre PH | PVR > 2 WE | |

| | | |
|------------------------|------------------------------------|------|
| Belastungsabhängige PH | mPAP/CO-Gradient > 3 mmHg/l/min | Alle |
|------------------------|------------------------------------|------|

mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck; PH: Pulmonale Hypertonie; PAWP: Wedge-Druck, PVR: Pulmonal vaskulärer Widerstand; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; WE: Wood Einheiten, CO: cardiac output

1.2 Klassifikation

Das Grundgerüst der heutigen PH-Klassifikation wurde erstmals 1998 im zweiten Weltsymposium zur Pulmonalen Hypertonie (WSPH) in Evian vorgeschlagen. Fünf Kategorien der PH-Erkrankungen wurden auf der Basis von Gemeinsamkeiten der pathophysiologischen Mechanismen, des hämodynamischen Profils, der klinischen Manifestation, sowie der therapeutischen Möglichkeiten erstellt (Simonneau et al. 2004). In den folgenden Weltsymposien (Venedig 2003, Dana Point 2008, Nizza 2013 und 2018) wurden Veränderungen einzelner Unterpunkte vorgenommen. Das Fundament der Evian-Klassifikation hat jedoch bis heute Bestand (Simonneau et al. 2013; Humbert et al. 2019a). In Tabelle 1.2 ist eine vereinfachte Übersicht der aktuellen PH-Klassifikation dargestellt.

Tabelle 1.2 Klinische Klassifikation der PH (Simonneau et al. 2019; Humbert et al. 2022)

| |
|--|
| 1. Pulmonale arterielle Hypertonie |
| 1.1 Idiopathische PAH (IPAH) |
| 1.1.1 Non-Responder im Rahmen der Vasoreagibilitätstestung |
| 1.1.2 Akute Responder im Rahmen der Vasoreagibilitätstestung |
| 1.2 Hereditäre PAH (HPAH) |
| 1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht (DPAH) |
| 1.4 Assoziiert mit |
| 1.4.1 Bindegewebserkrankungen |
| 1.4.2 HIV-Infektion |
| 1.4.3 Portaler Hypertension |
| 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern |
| 1.4.5 Schistosomiasis |
| 1.5 PAH Langzeit Responder für Calcium-Kanal-Blocker |
| 1.6 PAH Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapillare Hämangiomatose (PCH) |
| 1.7 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen |
| 2. Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Linksherzerkrankung |
| 2.1 Pulmonale Hypertonie infolge von Herzinsuffizienz bei erhaltener LVEF |
| 2.2 Pulmonale Hypertonie infolge von Herzinsuffizienz bei reduzierter LVEF |
| 2.3 Valvuläre Erkrankungen |
| 2.4 Angeborene/Erworbene Obstruktion des Zufluss-/Abflusstrakts des linken Herzens |
| 3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie |
| 3.1 Obstruktive Lungenerkrankungen |
| 3.2 Restriktive Lungenerkrankungen |
| 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster |

| |
|--|
| 3.4 Hypoxie ohne Lungenerkrankung |
| 3.5 Fehlentwicklungen |
| 4. Pulmonale Hypertonie infolge von arterieller Obstruktion |
| 4.1 Chronische thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) |
| 4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen |
| 5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen |
| 5.1 Hämatologische Störungen |
| 5.2 Systemische- und metabolische Störungen |
| 5.3 Andere |
| 5.4 Komplexe angeborene Herzerkrankungen |

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der hämodynamischen Akutwirkung von Riociguat auf Patienten der Gruppe 1 (Pulmonale Arterielle Hypertonie, PAH) und Gruppe 4 (Chronische thromboembolische Pulmonale Hypertonie, CTEPH).

1.2.1 Gruppe 1: Pulmonale arterielle Hypertonie

Gruppe 1 beinhaltet sieben Subkategorien. Die idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie (IPAH) beschreibt eine präkapillare PH ohne auffindbare Ursache (Galiè et al. 2016). Die familiär gehäuft auftretende hereditäre Form der PAH (HPAH) ist mit Mutationen unterschiedlicher Gene vergesellschaftet. Eine essenzielle Rolle nimmt das für den bone morphogenetic protein receptor 2 (ein Mitglied der tumor growth factor-beta (TGF- β) Überfamilie) kodierende Gen *BMPR2* ein (Lane et al. 2000; Gräf et al. 2018). In über 75 % der HPAH- und 11-40 % der IPAH-Fälle ist eine Mutation in *BMPR2* festzustellen. Eine fehlende familiäre Komponente bei *BMPR2*-positiven IPAH-Patienten ist auf die relativ geringe Penetranz der Mutationen (20-30%) zurückzuführen (Evans et al. 2016). Etwa 5% der HPAH-Patienten weisen Mutationen in anderen Genen der TGF- β Überfamilie auf: u.a. in *ALK1* (kodiert für activin-like receptor kinase-1), *ENG* (kodiert für Endoglin) und *SMAD9* (kodiert für mothers against decapentplegic 9) (Simonneau et al. 2013). In *BMPR2*-negativen HPAH-Patienten können überdies hinaus seltenere Mutationen, wie in *CAVI* (kodiert für caveolin-1), *KCNK3* (kodiert für den Kaliumkanal der Subfamilie K Mitglied 3, auch *TASK-1* genannt) oder *TBX4* (kodiert für T-box protein 4) auftreten (Morrell et al. 2019).

Die durch Medikamente- oder Toxine verursachte PH (DPAH) kann anhand der zugrundeliegenden Substanzen in zwei Subgruppen unterteilt werden. Einerseits sind Substanzen mit „definitiver Assoziation“ zur Genese einer PAH zu nennen. Zu diesen Stoffen gehören die ehemals als Appetitzügler vertriebenen Aminorex, Fenfluramin,

Dexfenfluramin und Benfluorex (Voelkel 1997; Rosenkranz et al. 2019). Eine definitive Assoziation wird außerdem toxischem Rapsöl, Methamphetaminen und Dasatinib zugeschrieben. Die zweite Subgruppe fasst Verbindungen mit „möglicher Assoziation“ zur PAH-Entstehung, wie Kokain oder Interferon α und β , zusammen (Rosenkranz et al. 2019). Im Unterpunkt 1.4 werden Erkrankungen aufgeführt, die mit der Entstehung einer PAH assoziiert sind (assoziierte PAH, APAH). Zu diesen Entitäten gehören unterschiedliche Bindegewebserkrankungen (Condliffe and Howard 2015), HIV (Jarrett and Barnett 2017), die portale Hypertension (Liberal et al. 2015), erbliche Herzerkrankungen (Roth and Aboulhosn 2016) und die Billharziose (Butrous 2019). PAH-Patienten, die ein vorteilhaftes Langzeitansprechen auf die Therapie mit Calciumkanalblocker (CCB) aufweisen, werden ebenfalls gesondert in Gruppe 1 geführt (Halliday et al. 2015; Sharma et al. 2016).

Die letzten beiden Unterpunkte beinhalten die PAH infolge der pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung (PVOD) und/oder der pulmonalen kapillären Hämangiomatose (PCH), sowie die persistierende PH des Neugeborenen.

1.2.2 Gruppe 4: PH infolge von arterieller Obstruktion

Gruppe 4 setzt sich aus den Subkategorien der chronischen thromboembolischen Pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und anderen pulmonalarteriellen Obstruktionen zusammen. Die CTEPH nimmt in Bezug auf ihre Pathophysiologie und die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen eine Sonderstellung ein. Mit der pulmonalen Endarteriektomie (PEA) steht ihr als einzige PH-Form eine potenziell kurative Methode zur Verfügung (Kim et al. 2013). Neben der PAH ist sie weiterhin die einzige PH-Erkrankung mit einer Zulassung zur medikamentösen Therapie mit Riociguat und Treprostinil (Leuchte et al. 2015; Humbert et al. 2022).

Der zweite Unterpunkt in Gruppe 4 beinhaltet eine Mehrzahl unterschiedlicher Entitäten, die zu einer pulmonal-arteriellen Obstruktion führen können: Sarkome und andere maligne Tumore, entzündliche Gefäßerkrankungen (ausgenommen der Bindegewebserkrankungen), angeborene Stenosen der Pulmonalarterie und parasitäre Erkrankungen.

1.3 Epidemiologie und Prognose von PAH und CTEPH

Sowohl die PAH als auch die CTEPH stellen seltene Krankheitsbilder dar (Hoepfer et al. 2016b; Gall et al. 2017a). In epidemiologischen Studien verschiedener Nationen wurden Inzidenzen von 1,5 bis 32 PAH-Fällen sowie Prävalenzen von 12,4 bis 268 PAH-Fällen pro Millionen Erwachsener publiziert (Leber et al. 2021; Emmons-Bell et al. 2022).

Im Jahr 2014 wies Deutschland eine Inzidenz von 3,9 PAH-Fällen pro Millionen Erwachsener und eine Prävalenz von 25,9 PAH-Fällen pro Millionen Erwachsener auf (Hoepfer et al. 2016b). Die IPAH ist in Deutschland im Jahr 2014 mit einer Inzidenz von 2,4 und einer Prävalenz von 15,1 pro Millionen Erwachsene aufgetreten. Das durchschnittliche Alter des gesamten PAH-Kollektivs betrug 64 Jahre, bei einem Anteil von 66 % weiblichen PAH-Patienten (Hoepfer et al. 2016b).

Dieses Patientenkollektiv entspricht nicht dem ursprünglichen Phänotyp des IPAH-Patienten aus jungen (36 ± 15 Jahre) und überwiegend weiblichen Erkrankten (Awdish and Cajigas 2016). Dem „typischen IPAH“-Patienten steht heute ein „atypischer IPAH“-Patient gegenüber. Dieser ähnelt in Bezug auf seine kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Body-Mass-Index (BMI) und Komorbiditäten) eher dem Risikoprofil einer PH infolge einer Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) (Opitz et al. 2016). Das hämodynamische Bild und das Ansprechen auf PH-spezifische Medikation gleichen jedoch eher den Eigenschaften einer typischen IPAH-Erkrankung. Somit nimmt die atypische IPAH eine Zwischenstellung ein und könnte ein Kontinuum der beiden Krankheitsbilder darstellen (Opitz et al. 2016). In Anlehnung an die Empfehlungen der 2. Kölner Konsensuskonferenz aus dem Jahr 2016 (Rosenkranz et al. 2016c) wurden Kriterien der „atypischen“ PAH zusammengefasst (Hoepfer et al. 2017a). In Tabelle 1.3 sind diese Kriterien in vereinfachter Form aufgeführt.

Tabelle 1.3 Profil eines „atypischen“ PAH-Patienten (vereinfacht aus Hoepfer et al. 2017a)

| Hämodynamisches Profil | Präkapilläre PH |
|------------------------|---|
| Phänotyp (allgemein) | Meist älter (> 65 Jahre), Begleiterkrankungen wie bei Patienten mit Linksherz- oder Lungenerkrankungen |
| kardialer Phänotyp | <p>≥3 der folgenden Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypertonus - koronare Herzerkrankung - Diabetes mellitus - Adipositas (BMI > 30 kg/m²). <p>Weitere Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorhofflimmern - Vergrößerung des linken Vorhofs - etc. |

| | |
|---------------------|--|
| pulmonaler Phänotyp | <ul style="list-style-type: none"> - (nahezu) normale Bodyplethysmographie - ¹CT-Thorax ohne relevante Lungenparenchymveränderungen, - ²DLCO < 45% des Sollwertes, oft Hypoxämie |
|---------------------|--|

¹CT = Computertomographie, ²DLCO = Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

Die durchschnittliche Lebenserwartung von PAH-Patienten hat sich mit der Einführung einer gezielten medikamentösen Therapie drastisch gesteigert. Vor 30 Jahren betrug die 3-Jahres-Überlebensrate etwa 40% (Hoeper et al. 2017a). Die Gesamtüberlebensrate aller PAH Formen liegt heute bei etwa 88,2% nach einem Jahr, 72,2% nach drei Jahren und 59,4% nach fünf Jahren. Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten für die IPAH betragen 89,7%, 76,2% und 65,3% (Gall et al. 2017a).

Die Spannweite der Inzidenz von CTEPH-Erkrankungen reicht im internationalen Vergleich von 0,9 bis 39 Fällen pro Millionen Erwachsener. Die Daten zur Prävalenz reichen von 14,5 bis 144 CTEPH-Fällen pro Millionen Erwachsener. Ein Durchschnittsalter von 58 bis 73 Jahren wird beschrieben. Der Anteil an weiblichen Erkrankten variiert zwischen 37 bis 70 % (Gall et al. 2017c; Leber et al. 2021).

In Deutschland lag die Inzidenz der CTEPH lag im Jahre 2016 bei 5,7 Fällen pro Millionen Erwachsener. Das mittlere Alter der Patienten betrug $63,5 \pm 15$ Jahre, bei annähernder ausgeglichener Geschlechterverteilung (♂ 50,8%; ♀ 49,2%). Die Hälfte (50,3%) aller CTEPH-Patienten konnte einer PEA unterzogen werden (Ende-Verhaar et al. 2017).

Die 5-Jahres-Überlebensraten für CTEPH-Patienten betragen heute ca. 89,2% nach einem Jahr, 77,4% nach drei Jahren und 66,7% nach fünf Jahren. Die entsprechenden Überlebensraten für CTEPH-Patienten nach PEA stellen sich wie folgt dar: 96,1%, 87,1% und 76,6%. Nicht operable CTEPH-Patienten weisen eine 5-Jahres-Überlebenserwartung von 84,5%, 72,5% und 61,8% auf (Gall et al. 2017a).

1.4 Pathophysiologie

1.4.1 Pathophysiologie der PAH

Die PAH ist durch eine multifaktorielle Pathophysiologie charakterisiert. Sie betrifft vorrangig die kleinen Pulmonalarterien mit einem Durchmesser < 500 µm (Montani et al. 2013). Zu den fundamentalen pathophysiologischen Mechanismen zählt die pulmonale Vasokonstriktion, die in-situ Thrombosierung und das vaskuläre Remodeling. In ihrer

Gesamtheit führen sie zu einer chronischen Obstruktion der mittleren bis kleinen präkapillären Pulmonalgefäße (Guignabert et al. 2015).

Ein zentraler Begriff des pathophysiologischen Prozesses ist die sogenannte „Endotheliale Dysfunktion“ (ED) (Kwapiszewska et al. 2016). Die Endothelzellen nehmen unter physiologischen Bedingungen verschiedene vaskuläre Regulationsfunktionen wahr. Eine Beeinträchtigung dieser Regulationsfunktionen manifestiert sich in einem Endothel-abhängigen Ungleichgewicht von Vasokonstriktion und -dilatation, pro- und antikoagulatorischen Einflüssen, der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, der Expression von Adhäsionsmolekülen und der Ausschüttung von Chemokinen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren (Humbert et al. 2019b). Es ist anzunehmen, dass die exzessive Vasokonstriktion eine frühe Komponente des pathobiologischen Prozesses der PH darstellt (Humbert et al. 2004).

Die ED führt zur reduzierten Produktion der Vasodilatoren und Wachstumshemmer Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (PGI_2), sowie zu einer erhöhten Freisetzung der Vasokonstriktoren und Co-Mitogene Endothelin-1 und Thromboxan- A_2 (Morrell et al. 2009). NO und PGI_2 beeinflussen den Vasotonus durch die Stimulation der löslichen Guanylat- bzw. Adenylatzyklase und der Herstellung von second Messengern (cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) durch NO und cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) durch PGI_2). Die zyklischen Nukleotide cGMP und cAMP wirken auf mehreren Ebenen vasodilatativ: über die Aktivierung von Calciumpumpen, die Hyperpolarisation der Zellmembran und die Hemmung von Myosinkinasen (Hick and Hick 2009). Neben der vasodilatativen Wirkung führen NO und PGI_2 zu einer Hemmung der Proliferation von glatten Muskelzellen, einer Verhinderung des vaskulären Remodelings und einer Verringerung der Plättchenaggregation (Olschewski et al. 1999; Clapp et al. 2002). Die Produktion von NO und PGI_2 ist bei PAH eingeschränkt (Christman et al. 1992; Stasch and Evgenov 2013). Die zyklischen Nukleotide werden durch Phosphodiesterasen (PDE) abgebaut. In der Lungenstrombahn werden die PDE-Isoformen 3, 4 und 5 exprimiert. Durch die Hemmung von PDE 4 und 5 kann die Konzentration von cGMP und cAMP ohne schwere kardiale Nebenwirkungen erhöht werden (Olschewski et al. 1999).

Endothelin-1, Thromboxan- A_2 und Serotonin entfalten ihr vasokonstriktives Potential durch die Steigerung der intrazellulären Calcium (Ca^{2+})-Konzentration über die Aktivierung der Inositoltriphosphat (IP_3)-Stoffwechsellkaskade (Olschewski et al. 1999; Klinke et al. 2005). Endothelin-1 (ET-1) ist ein potenter pulmonaler Vasokonstriktor. Die Wirkung von ET-1 wird durch mindestens drei unterschiedliche Rezeptortypen

vermittelt: dem ET_A-Rezeptor und zwei ET_B-Rezeptoren. ET_A wird in den glatten Muskelzellen der Pulmonalgefäße exprimiert. Seine Bindung führt zur Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Muskelzellen (Soma et al. 1999). ET_{B1} befindet sich im Endothel und wirkt u.a. durch die Freisetzung von NO und Prostaglandinen vasodilatativ. Die Aktivierung von ET_{B2} in der Plasmamembran der glatten Muskelzellen führt zur Vasokonstriktion (Soma et al. 1999). Die Konzentration von ET-1 ist im Plasma von menschlichen PAH-Patienten und im Tiermodell erhöht (Jeffery and Morrell 2002).

Der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein weiterer löslicher Vasokonstriktor der pulmonalen Strombahn. PAH-Patienten weisen selbst nach einer Lungentransplantation erhöhte Plasmakonzentrationen von 5-HT auf (Hervé et al. 1995). Die Vasokonstriktion wird primär durch die Rezeptoren 5-HT_{1B/D}, 5-HT_{2A} und 5-HT_{2B} vermittelt. Der 5-HT-Transporter (5-HTT) der glatten Muskelzellen ist hingegen essenziell für den mitogenen bzw. co-mitogenen Einfluss von 5-HT (Morrell et al. 2009). Der Vasotonus ist weiterhin von der Leitfähigkeit bestimmter Ionenkanäle abhängig. Die glatten Muskelzellen von IPAH-Patienten weisen eine verminderte Dichte an spannungsabhängigen Kalium (K⁺)-Kanälen (K_v) und eine erniedrigte Leitfähigkeit der Membran für K⁺-Ionen auf (Yuan et al. 1998). Eine Verschiebung des Membranpotentials in Richtung der Depolarisation und erhöhte Ca²⁺-Konzentrationen in Ruhe sind die Folge (Morrell et al. 2009). Mutationen im Gen *KCNK3* sind bei einigen IPAH- und HPAH-Patienten zu beobachten (Ma et al. 2013). PAH-induzierende Appetitzügler, wie Dexfenfluramin und Aminorex, sind direkte Hemmer bestimmter K⁺-Kanalsubtypen im Modell (Weir et al. 1996). Sildenafil und Dichloracetate erhöhen hingegen die Expression und Aktivität von K⁺-Kanälen (Montani et al. 2013).

Der Begriff des vaskulären Remodelings beschreibt den irreversiblen Umbau kleinerer pulmonalarterieller Gefäße. Zu den möglichen Auslösern des Remodelings zählen Gefäßverletzungen, Entzündungen, vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren und Hypoxieexposition (Kwapiszewska et al. 2016). Der Umbau betrifft alle Schichten (Intima, Media und Adventitia) und Zelltypen (Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Fibroblasten) der Gefäßwand (Humbert et al. 2004).

Die Verdickung bzw. Fibrosierung der Intima ist auf die Proliferation und Infiltrierung von Fibroblasten, Myofibroblasten sowie anderen Bindegewebszellen und ihrer Fähigkeit der Kollagendeposition zurückzuführen. Man unterscheidet eine konzentrische von einer exzentrischen Intimaverdickung. Eine konzentrische Fibrosierung präsentiert sich histopathologisch als lamellenartig angeordnete „onion-skin“ oder „onion-bulb“ Läsion

(Montani et al. 2013). Eine exzentrische Verdickung ist häufig mit einem thromboembolischen Ereignis vergesellschaftet. Die in-situ Bildung von thrombotischem Material ist vorrangig bei CTEPH und etwa der Hälfte der PAH-Patienten zu beobachten. Im Querschnitt führt die Organisation und Auflösung der okkludierenden Thromben zu bizarren, fibrotischen Veränderungen der Intima: den sogenannten „colander-like“ Läsionen (Bjornsson and Edwards 1985; Stacher et al. 2012; Guignabert et al. 2015). Die am häufigsten illustrierten histopathologischen Veränderungen der PAH stellen die sogenannten „plexogenen Arteriopathien“ oder plexiformen Läsionen dar. Sie sind durch multiple gewundene endoluminale Kanäle charakterisiert. Diese Kanäle bestehen überwiegend aus rasch proliferierenden Endothelzellen in einer muskelzell- und kollagenreichen Matrix (Olschewski et al. 1999; Pietra et al. 2004; Naeije et al. 2022). Sie treten häufig in unmittelbarer topographischer Nähe zu anderen komplexen Vaskulopathien (wie „onion-bulb“- oder „dilation“-Läsionen) auf. Der pathophysiologische Stellenwert dieser PAH-typischen Gefäßveränderungen ist jedoch nicht gänzlich geklärt (Humbert et al. 2019a).

Pathologische Veränderungen im Proliferationsverhalten der Mediazellen bei PAH führen zu zwei Phänomenen: der Neumuskularisierung kleiner Gefäße und der Hypertrophie der Mediaschicht. Bei der „De Novo Muskularisation“ wachsen glatte Muskelzellen in longitudinalen Strängen nach distal. Zuvor teil- bzw. nicht-muskularisierte Gefäße bis zu einem Durchmesser von 15 μm können im Rahmen dieses Prozesses eine kontinuierliche Muskularis aufweisen (Olschewski et al. 1999). Die Verdickung der Mediaschicht ist auf eine Hypertrophie und Hyperplasie glatter Muskelzellen zurückzuführen. Sie kann in annähernd allen PH-Formen beobachtet werden. Es besteht die Möglichkeit, dass es sich bei einer isolierten Verdickung der Media um einen frühen und reversiblen Prozess des Remodelings handelt. Beobachtungen von Patienten mit PH bei Aufenthalt in größer Höhe könnten darauf hinweisend sein (Guignabert et al. 2015). Die Volumenzunahme der Media korreliert signifikant mit dem mPAP und dem PVR von PAH-Patienten. Zwischen der zusammengefassten Dicke von Intima plus Media und dem mPAP bzw. PVR ist ausschließlich ein grenzwertiger Zusammenhang zu beobachten (Stacher et al. 2012). Die Dicke der Adventitia weist keine Korrelation zu den hämodynamisch relevanten Parametern auf. Es ist kein signifikanter Unterschied der Dicke der Adventitia von PAH zu Kontrollpatienten festzuhalten (Stacher et al. 2012).

Die Bindegewebszellen der Adventitia reagieren auf Stress mit phänotypischen Veränderungen. Die Veränderungen führen zur Proliferation und Differenzierung der Fibroblasten, der Hochregulierung von u.a. kontraktilen extrazellulären Matrixproteinen sowie der Ausschüttung weiterer löslicher Faktoren. Diese Faktoren beeinflussen den Muskeltonus und das Wachstum der Mediazellen. Sie stimulieren bzw. rekrutieren Entzündungszellen und Progenitorzellen aus den Vasa vasorum in die Gefäßwand (Stenmark et al. 2006). Das Auftreten von Entzündungszellen trägt essenziell zum Remodeling pulmonalarterieller Gefäße bei. Die entzündlichen Gefäßläsionen befinden sich hauptsächlich perivaskulär und im Interstitium. Sie setzen sich aus Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten und Plasmazellen zusammen. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der durchschnittlichen Anzahl perivaskulärer inflammatorischer Zellen, der Gefäßwanddicke und den hämodynamisch relevanten Parametern (Kwapiszewska et al. 2016).

1.4.2 Pathophysiologie der CTEPH

Die Pathophysiologie der CTEPH wird durch zwei Phänomene vorangetrieben: die thromboembolische Obstruktion großer bis mittlerer Pulmonalarterien ($> 500 \mu\text{m}$) und das mikrovaskuläre Remodeling im Rahmen einer sekundären Vaskulopathie (Lang et al. 2016). Etwa 0,8 bis 3,8 % der symptomatischen Lungenembolie-Patienten entwickeln ein chronisches thromboembolisches Leiden (Pengo et al. 2004; Becattini et al. 2006). Rückstände von nicht gänzlich aufgelösten Thromben werden in bindegewebiges Narbenmaterial umgewandelt und obstruieren die großen Gefäße der pulmonalarteriellen Strombahn von CTEPH-Patienten (Morris et al. 2006).

Die Gefäßwände kleinerer muskularisierter Arterien (Durchmesser $< 500 \mu\text{m}$) durchlaufen in Folge der proximalen Obstruktion ein CTEPH-typisches Remodeling (sekundäre Vaskulopathie). Histopathologisch imponieren exzentrische Intimaverdickungen mit sog. „colander“-Läsionen. Auf kapillärer Ebene befinden sich PCH-ähnliche Bereiche. PAH-spezifische Arteriopathien (plexiforme und onion-skin Läsionen) sind in der Regel nicht zu finden (Galiè and Kim 2006; Dorfmueller et al. 2014). Neben den pathognomischen Veränderungen der präkapillären Gefäße, werden auch postkapilläre Remodelingprozesse in Lungen von CTEPH-Patienten beobachtet (Guignabert et al. 2015). Pulmonale Venen präsentieren sich verdickt und arterialisiert. Ihr Umbau ist mit der Hypertrophie der anliegenden Bronchialarterien assoziiert (Humbert

et al. 2019b). Dies lässt einen bronchopulmonalen Shunt mit einer direkten arteriellen Verbindung zu den Pulmonalvenen vermuten. Vor diesem Hintergrund wäre das venöse Remodeling ein Ausdruck der erhöhten postkapillären Druckbelastung (Dorf Müller et al. 2014). Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht geklärt (Auger and Kim 2014).

CTEPH-Patienten besitzen keine erhöhte Prävalenz für die häufigsten erblichen prothrombotischen Risikofaktoren (Antithrombin-Mutationen, Protein C/S-Störungen, Faktor II/V Leiden). In etwa 10% der Patienten kann Lupus-Antikoagulans (LA) und in 20 % Antiphospholipid-Antikörper, LA oder beides nachgewiesen werden. Faktor VIII ist in 39 % der CTEPH-Fälle erhöht (Wilkens et al. 2010). Weitere CTEPH-assoziierte Faktoren sind u.a. der Zustand nach Splenektomie, ein ventrikuloatrialer Shunt, myeloproliferative Störungen, Schilddrüsenerkrankungen und alle Blutgruppen außer 0 (Bonderman et al. 2009). Das Fibrin von CTEPH Patienten weist eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Plasmin-vermittelter Lyse auf. Es kommt zu einer Akkumulation von Fibrinbestandteilen (z.B. des β -Ketten N-Terminus). Dieser inkomplette Abbau des Fibringerüsts könnte einen Übergang vom akuten zum chronischen thromboembolischen Geschehen vermitteln (Morris et al. 2006).

1.4.3 NO/sGC/GMP-Kaskade

NO ist ein kurzlebiges Radikal mit einer Halbwertszeit von wenigen Sekunden. Es wird mit Hilfe von NO-Synthasen (NOS) hergestellt (Hick and Hick 2012). Man unterscheidet drei Iso-Formen der NOS: die Ca^{2+} -abhängigen, konstitutiv gebildeten Formen nNOS (neuronal NOS, in Neuronen) und eNOS (endotheliale NOS, im Endothel) von der Ca^{2+} -unabhängigen induzierbaren Form (iNOS, in Makrophagen und Neutrophilen). Sie katalysieren die Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP)-abhängige Herstellung von NO aus der Aminosäure L-Arginin (Horn et al. 2009). Das durch die eNOS gebildete NO diffundiert über die endothelialen Zellgrenzen hinaus und dient als Ligand der löslichen Guanylatcyclase (sGC). Bei der sGC handelt es sich um ein heterodimeres (α/β) Hämprotein mit einer NO-Bindungsstelle (H-NOX) innerhalb der β -Untereinheit des Enzyms (Derbyshire and Marletta 2012). Die sGC kann in Bezug auf ihren Häm-Anteil in zwei Konfigurationen vorliegen: die NO-sensitive Form mit Häm-Gruppe und die NO-insensitive Häm-freie Form (Follmann et al. 2013). Eine NO-abhängige Aktivierung der sGC führt zur Bildung des second Messengers cGMP aus

Guanosintriphosphat (GTP). Dieses wirkt durch die Interaktion mit Proteinkinasen, Nukleotid-abhängigen Ionenkanälen und Phosphodiesterasen vasoprotektiv. Zu den vasoprotektiven Effekten von cGMP zählen die Förderung der Vasodilatation und die Hemmung der Proliferation von glatten Muskelzellen, der Rekrutierung von Leukozyten, der Plättchenaggregation und des vaskulären Remodelings (Sandner et al. 2019). Der Abbau von cGMP zu GMP wird durch Phosphodiesterasen katalysiert (Olschewski et al. 1999).

Unter Bedingungen des oxidativen Stresses kommt es zur Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen bzw. Sauerstoffspezies (ROS). NO besitzt protektive Eigenschaften bezüglich der ROS-abhängigen Schädigung von Makromolekülen. ROS limitieren gegenläufig den Einfluss von NO bzw. des NO/sGC/cGMP-Weges auf mehreren Ebenen: Verringerung der Bioverfügbarkeit von NO (durch Reaktion mit O_2^- zu Peroxynitrit) und Oxydierung der Häm-Eisengruppe (von Eisen (Fe^{2+}) zu Fe^{3+}) der β -Untereinheit der sGC. Letzteres führt zur Dissoziation des Häm-Anteiles unter Verlust der NO-Empfindlichkeit und zur schnelleren Degradierung des Enzyms (Ritchie RH 2017). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit Zuständen erhöhter ROS-Produktion assoziiert (Follmann et al. 2013). Zusätzlich weisen PH-Patienten eine erniedrigte Expression der eNOS und eine verminderte Bioverfügbarkeit von L-Arginin auf. Die daraus resultierende verminderte Produktion von cGMP führt zur Vasokonstriktion und einem Remodeling der pulmonalen Gefäßarchitektur (Stasch et al. 2011; Stasch and Evgenov 2013).

Die akuten Effekte von inhalativem NO werden zur Identifikation sogenannter Responder genutzt. IPAH-, HPAH- oder DPAH-Patienten kommen für eine Vasoreaktivitätstestung mit NO in Frage. Bei ausreichendem Ansprechen im Akutsetting (siehe 1.5.2) ist eine Therapie mit hochdosierten CCB indiziert (Humbert et al. 2022).

Eine NO-Langzeitbehandlung weist Limitationen auf. So sprechen viele PH-Patienten initial nicht auf eine NO-Therapie an oder entwickeln eine Toleranz über eine längere Behandlungsdauer (Stasch et al. 2011). Ein weiterer Negativfaktor ist die vermehrte Bildung des zytotoxisch wirkenden Peroxynitrits. Peroxynitrit oxidiert Proteine und Lipide und führt zu Schädigungen der zellulären Integrität (Pacher et al. 2007).

Die PH-spezifische Therapie mit PDE-5-Hemmern entfaltet ihre vasoprotektive Wirkung über den NO/sGC/cGMP-Weg. Die PDE-5-Hemmer vermittelte Verhinderung des cGMP-Abbaus ist allerdings NO-abhängig. In Zuständen verminderter NO-Bildung bzw. -Verfügbarkeit zeigen PDE-5-Inhibitoren eine entsprechend verringerte Wirkung (Stasch et al. 2011; Stasch and Evgenov 2013). Die neueren Substanzklassen, sGC-Stimulatoren

und -Aktivatoren, haben einen primär NO-unabhängigen Effekt auf die NO/sGC/cGMP-Kaskade. Die sGC-Stimulatoren beeinflussen die Enzymaktivität durch einen dualen Wirkmechanismus: Sie wirken synergistisch mit endogenem NO am Enzym und stimulieren NO-unabhängig die sGC (Follmann et al. 2013). Eine Voraussetzung für die Wirkung der sGC-Stimulatoren ist das Vorliegen des Enzyms im Häm-haltigen, nicht oxidierten Zustand. Im Gegensatz zu den sGC-Stimulatoren binden die sGC-Aktivatoren an die Häm-freie, NO-insensitive Form des Enzyms (Sandner et al. 2019). Sie imitieren die Häm-Gruppe als Ligand der Häm-Bindungsstelle und verhindern den proteosomalen Abbau. Der gezielte Einsatz von sGC-Aktivatoren in Gefäßen unter Bedingungen des erhöhten oxidativen Stresses liegt dementsprechend nahe. Die positiven Effekte im Modell konnten bisher allerdings nicht in klinischen Studien reproduziert werden (Stasch et al. 2006; Follmann et al. 2013).

1.5 Diagnostik

1.5.1 Nicht-invasive Diagnostik

Der diagnostische Algorithmus beginnt mit der Erhebung des Verdachts einer PH bei unspezifischer Symptomatik und gegebenenfalls auffälliger Vorgeschichte. Das Leitsymptom der PH ist eine progrediente Belastungsdyspnoe. Ihr funktioneller Schweregrad wird mit Hilfe der WHO (World Health Organization)-Klassifikation quantifiziert. Sie entspricht weitestgehend der NYHA (New York Heart Association)-Einteilung für Herzinsuffizienz (Rosenkranz 2007). Zusätzlich können Müdigkeit, Abgeschlagenheit, körperliche Schwäche, Kurzatmigkeit, thorakale Schmerzen, Synkopen und Husten das klinische Bild komplettieren. Im Anfangsstadium der Erkrankung treten die Symptome meist nur unter Belastung auf. Die zugrundeliegende Ätiologie oder unabhängige Komorbiditäten können das klinische Erscheinungsbild zusätzlich prägen (Galiè et al. 2016). Auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung können Symptome der rechtsventrikulären Dekompensation, wie periphere Ödeme, gestaute Halsvenen, oder Anzeichen einer Cirrhose Cardiaque hinweisen. Weitere pathologische körperliche Untersuchungsbefunde (z.B. in der Lungenauskultation oder Inspektion) können für eine Genese außerhalb von Gruppe 1 sprechen (Grünig et al. 2010).

Zur weiteren Basisdiagnostik gehören ein Elektrokardiogramm, ein Röntgenthorax, eine Labordiagnostik, eine Lungenfunktionsuntersuchung, eine Blutgasuntersuchung und eine

transthorakale Echokardiographie (TTE). Gegebenenfalls können eine weiterführende Bildgebung sowie Untersuchungen der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit angeschlossen werden (Frost et al. 2019; Hoeper et al. 2013; Humbert et al. 2022).

Bei mangelnden Hinweisen auf eine PH der Gruppe 2 oder 3 wird zur Abklärung einer thromboembolischen Genese eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie empfohlen (Galiè et al. 2016). Ein unauffälliger Befund schließt eine CTEPH mit einer Sensitivität von 90-100 % und einer Spezifität von 94-100 % aus (Gopalan et al. 2017). Relativ homogene Perfusionsverhältnisse präsentieren sich bei PAH und anderen PH-Formen. Das Auftreten einer inhomogenen Belegung in Verbindung mit keilförmigen Perfusionsdefekten weist hingegen auf eine CTEPH hin (Leschke et al. 2009). Zur Beurteilung der Operabilität und weiteren Diagnosesicherung ist eine Darstellung der genauen Gefäßmorphologie z.B. mittels CT-Pulmonalisangiographie (CTPA) notwendig (Galiè et al. 2016).

Die endgültige Abklärung und Diagnosestellung jeder PH-Form erfolgt mittels Rechtsherzkatheter (RHK) und sollte in einem Expertenzentrum erfolgen (Frost et al. 2019).

1.5.2 Rechtsherzkatheter

Die RHK-Untersuchung ist der Goldstandard der Diagnosestellung bei PH. Es ist das einzige diagnostische Verfahren, welches eine direkte Messung der klinisch relevanten hämodynamischen Parameter des kleinen Kreislaufes ermöglicht. Der RHK dient der definitiven Diagnosestellung, der Beurteilung des Schweregrades der Einschränkung, sowie der Vasoreagibilitätstestung (Galiè et al. 2016). In Seldinger-Technik wird ein Ballon-Einschwemmkatheter (Swan-Ganz) über eine großlumige Vene (zumeist die innere Jugularvene) in der pulmonalarteriellen Strombahn platziert. Dort können zunächst der rechtsatriale Druck, die pulmonalarteriellen Druckwerte und der PAWP ermittelt werden. Das Herzzeitvolumen (HZV) lässt sich durch zwei Methoden bestimmen: das Fick'sche Prinzip und die Thermodilutionsmethode (Rosenkranz et al. 2011). Mit Hilfe des HZV und der Körperoberfläche lässt sich der Cardiac Index (CI) berechnen (Grimminger et al. 2009). Der PVR wird aus dem mPAP, dem PAWP und dem HZV abgeleitet (Opitz et al. 2010).

Die Vasoreagibilitätstestung dient der Identifizierung von Patienten, die von einer Behandlung mit hochdosierten CCB profitieren. IPAH-Patienten, die in der akuten

Testung mit CCB während einer RHK-Untersuchung eine hämodynamische Verbesserung aufweisen (Reduktion des mPAP ≥ 10 mmHg auf einen mPAP ≤ 40 mmHg, bei einem erhöhten oder gleichbleibenden HZV) werden „Responder“ genannt (Sharma et al. 2016). Sogenannte „Long-term Responder“ werden gesondert innerhalb von Gruppe 1 geführt. Sie zeichnen sich durch eine anhaltende (≥ 1 Jahr) hämodynamische und klinische (Beibehaltung NYHA I oder II, mPAP < 30 mmHg und PVR < 4 WE) Verbesserung unter CCB-Therapie aus (Halliday et al. 2015; Humbert et al. 2022). Etwa 12,5 % aller IPAH-Patienten sind akute Responder. Von ihnen erreichen 6,8 % den Langzeit-Responder-Status (Rich et al. 1992). Eine Empfehlung zur Vasoreagibilitätstestung besteht weiterhin für HPAH und DPAH. Für die anderen PAH-Entitäten, sowie die PH-Formen der Gruppe 2,3,4 und 5, wird die Akuttestung nicht empfohlen (Montani et al. 2010; Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022). Zur Testung der Vasoreagibilität wird vorrangig NO verwendet. Eporpostenol i.v. (intravenös) oder inhaliertes Iloprost stellen leitliniengerechte Alternativen zur Testung mit NO dar (Simonneau et al. 2019; Humbert et al. 2022).

1.6 Therapie

1.6.1 Therapie der PAH

Die leitliniengerechte Behandlungsstrategie der PAH beinhaltet drei wesentliche Schritte. Zu Beginn steht die Veranlassung von Allgemeinmaßnahmen und einer supportiven nicht PH-spezifischen-medikamentösen Therapie. Im zweiten Schritt wird eine gezielte medikamentöse PAH-Therapie eingeleitet. Bei Respondern der Vasoreagibilitätstestung ist diese mit hochdosierten CCB durchzuführen (Galiè et al. 2016). Bei Nicht-Respondern kommen zugelassene PAH-Medikamente aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen zum Einsatz. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens der Therapie werden im dritten Schritt weiterführende Behandlungsoptionen hinzugezogen. Zu diesen Optionen gehört eine intensivmedizinische Behandlung, eine Ballonatrioseptostomie oder als Ultima Ratio die Erwägung einer Lungentransplantation (Galiè et al. 2016).

Die Pathogenese der PAH beruht anteilig auf einem Ungleichgewicht von endogenen Vasokonstriktoren und -dilatatoren (Humbert et al. 2004). Dieses Erkenntnis führte zur Entwicklung von Therapieansätzen, welche auf die zugrundeliegenden vasoaktiven Signalwege ausgerichtet sind. In den vergangenen Jahrzehnten haben sich die PGI₂-, NO-, und Endothelin-vermittelten Stoffwechselwege als die Hauptziele der PH-spezifischen

medikamentösen Behandlung hervorgetan (Pullamsetti et al. 2014). Heute werden vor diesem Hintergrund fünf unterschiedliche Substanzklassen leitliniengerecht verwendet. In Tabelle 1.4 ist eine Übersicht der Substanzklassen und Präparate zugelassener PH-spezifischer Medikamente dargestellt.

Tabelle 1.4 Übersicht PH-Medikamente (Klinger et al. 2019; Humbert et al. 2022).

| Substanzklasse | Wirkstoff |
|--|--|
| Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) | Ambrisentan, Bosentan und Macicentan |
| Phosphodiesterase-5-Hemmer | Sildenafil und Tadalafil |
| Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten | Selexipag |
| Prostanoide | Epoprostenol (i.v.), Iloprost (inh.) Treprostinil (s.c., ¹ p.o., i.v.) |
| Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase | Riociguat |

¹ nicht in Deutschland zugelassen; i.v.: intravenöse; s.c.:subcutan, p.o.: per os

Das initiale Therapieregime ist vom Risikoprofil und Schweregrad der Erkrankung abhängig. Typische IPAH-Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko (WHO functional class (FC) I-III) kommen für eine initiale oder frühe Kombinationstherapie in Frage (Lücke et al. 2019). Studien konnten in diesem Kontext auf einen Benefit einer Dualtherapie mit ERA und PDE-5-Hemmer (Galiè et al. 2015a; Sitbon et al. 2016) bzw. Riociguat (Sulica et al. 2019) gegenüber einer initialen Monotherapie hinweisen. Die Kombinationstherapie aus Riociguat und Sildenafil weist hingegen ein negatives Benefit/Risiko-Verhältnis auf und wird nicht empfohlen (Galiè et al. 2015b). Eine initiale Dreifachkombination aus ERA, PDE-5-Hemmer oder Riociguat und einem Prostazyklinanalogon hat eine positive Auswirkung auf den Langzeitverlauf bei schwerer IPAH, HPAH und Anorexigen-assoziiierter PAH (Sitbon et al. 2014; D’Alto et al. 2020). Atypischen IPAH-Patienten wird unabhängig vom Schweregrad ihrer Erkrankung eine initiale Monotherapie empfohlen. Dies ist auf die fehlende Datenlage in Bezug auf Verträglichkeit und Wirksamkeit der PAH-Medikamente in Kombinationstherapie bei atypischen IPAH-Patienten zurückzuführen (Hoepfer et al. 2016a).

Eine Reevaluation des Therapieerfolgs sollte nach drei bis sechs Monaten vollzogen werden. Eine Eskalation der Therapie wird im Falle eines Nichterreichens vorgefertigter Therapieziele, oder einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes empfohlen. Bei Monotherapie würde eine sequenzielle Kombinationstherapie mit einem komplementären

Medikament in Frage kommen. Eine bereits bestehende Doppeltherapie kann z.B. durch den Wechsel von einem PDE-5-Hemmer auf Riociguat angepasst werden. Als letzte medikamentöse Eskalationsstufe gilt die Erweiterung mit intravenösen Prostanoiden (Richter et al. 2015; Lücke et al. 2019; Humbert et al. 2022).

Die Empfehlungen zur gezielten medikamentösen PAH-Therapie beziehen sich auf die alte Definition der PAH. Diese war bis zum 6.WSPH in Nizza 2018 durch einen unteren Cut-Off-Wert des mPAP von 25 mmHg charakterisiert. Die Gesamtheit aller vorausgehenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen PAH-Therapie wurden unter Berücksichtigung dieser Untergrenze erstellt (Rosenkranz et al. 2019).

1.6.2 Therapie der CTEPH

Der Therapiealgorithmus der CTEPH beginnt mit dem Ansetzen einer lebenslangen Antikoagulation. Anschließend stellt sich die Frage der Operabilität der Erkrankung mit therapeutischer Konsequenz (Kim et al. 2019). Die PEA ist die empfohlene Therapieoption bei operabler CTEPH. Die Operation kann die pulmonale Hämodynamik deutlich verbessern oder sogar vollständig normalisieren (Rosenkranz et al. 2016a). Etwa die Hälfte der CTEPH-Patienten kommt für eine PEA in Frage (Ende-Verhaar et al. 2017). Die Hauptvoraussetzung zur Operabilität ist eine ausreichende chirurgische Zugänglichkeit des thromboembolischen Materials. Eine proximale Lokalisation der Erkrankung bis auf Höhe der segmentalen Pulmonalarterien wird in den meisten chirurgischen Zentren als operabel eingestuft. Erfahrene chirurgische PEA-Teams operieren jedoch auch distaler gelegene CTEPH-Befunde mit guten Ergebnissen (Jenkins et al. 2017). Bis zu einem Drittel der operierten Patienten weist trotz erfolgreicher PEA eine persistierende oder wiederkehrende PH auf (Jenkins et al. 2017). Nach ineffektiver PEA oder bei Inoperabilität stehen den CTEPH-Patienten zwei weitere Therapieoptionen zur Verfügung: die Ballonangioplastie (BPA) und/oder die medikamentöse Therapie mit Riociguat (Galiè et al. 2016).

Riociguat war das erste zugelassene Medikament zur Behandlung nicht-operabler oder persistierender CTEPH (Leuchte et al. 2015). Treprostenil s.c. findet inzwischen als zweiter Wirkstoff Leitlinien-gerecht seine Verwendung. Eine Phase III- Studie zeigte zuvor signifikante Verbesserungen der mittleren 6-Minuten-Gehtest-Strecke (6MWD) in einem Behandlungsintervall von 24 Wochen auf (Sadushi-Kolici and Lang 2019;

Humbert et al. 2022). Andere PAH-spezifischen Medikamente können zum „off-label“-Gebrauch herangezogen werden (Rosenkranz et al. 2016a). In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) aus dem Jahre 2008 zur Behandlung von inoperablen CTEPH-Patienten mit Bosentan (BENEFIT) wurde eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter festgehalten. Ein positiver Effekt auf die Belastungskapazität blieb hingegen aus (Jaïs et al. 2008). Die 2017 veröffentlichte RCT für den Gebrauch von Macitentan bei inoperabler CTEPH (MERIT-1) zeigte positive Ergebnisse für den primären Endpunkt (Senkung des PVR) als auch weitere Studienziele (z.B. 6MWD) auf (Ghofrani et al. 2017). Eine Zulassung für Macitentan als gezielte CTEPH-Medikation wird zurzeit in Erwägung gezogen (Kim et al. 2019).

Die BPA ist eine interventionelle Methode, die bei inoperabler oder persistierender CTEPH indiziert sein kann. Studien zeigten eine BPA-assoziierte Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, der Belastungskapazität und der rechtsventrikulären Funktion auf (Fukui et al. 2014; Fukui et al. 2015; Ogo 2015). Die BPA stellt ein verhältnismäßig komplikationsarmes Verfahren dar. Ihre Durchführung kann jedoch mit dem seltenen Auftreten von schweren Komplikationen (allem voran Blutungen) einhergehen (Khan et al. 2019; Bart et al. 2020). Die periprozedurale Mortalitätsrate liegt bei etwa 0,5 – 1,5 %. Um eine angemessene Risiko-Nutzen-Abschätzung zu ermöglichen sind weiterführende Studien bezüglich der Auswirkung einer BPA auf das Überleben im direkten Vergleich zur zugelassenen medikamentösen Therapie notwendig (Olsson et al. 2017; Khan et al. 2019).

1.7 Riociguat

1.7.1 Entdeckung der sGC-Stimulatoren

Die ersten sGC-Stimulatoren wurden unabhängig voneinander Mitte der 90er Jahre in Deutschland und Taiwan beschrieben. Forscher der Bayer HealthCare AG entdeckten 5-substituiertes-2-Furaldehydehydrazon (Evgenov et al. 2006). In etwa simultan konnte die Arbeitsgruppe um Ko das strukturverwandte YC-1 (Ko et al. 1994) entwickeln. Beide Verbindungen wirkten als NO-unabhängige, Häm-abhängige Stimulatoren der sGC (Friebe and Koesling 1998; Evgenov et al. 2006; Stasch and Evgenov 2013). Ihr ungünstiges Wirkungsprofil verhinderte jedoch die Durchführung tiefgreifenderer Analysen. So zeigte 5-substituiertes-2-Furaldehydehydrazon Wirkungsfluktuationen bei Lichtexposition auf. Das lichtstabile YC-1 war hingegen durch eine geringe Spezifität

gegenüber der sGC und teilweise cGMP-unabhängigen Effekten charakterisiert (Evgenov et al. 2006; Sandner et al. 2019).

YC-1 diente Bayer als Leitsubstanz zur Entwicklung von BAY-2272 und BAY-8543. Beide Moleküle zeigten Verbesserungen in sGC-Spezifität und -Wirkungspotenz. BAY-2272 wies allerdings einen starken Effekt gegenüber Cytochrom (CYP) P450 auf. Beide Verbindungen waren außerdem mit einer geringen metabolischen Stabilität und Bioverfügbarkeit assoziiert (Evgenov et al. 2006; Follmann et al. 2013). Durch weitere Optimierungsvorgänge von BAY-2272 und BAY-8543 kam es zur Entwicklung von BAY-63-2521 (Riociguat). Riociguat zeigte keine relevante CYP-Interaktionen und ein stark verbessertes pharmakokinetisches Profil in unterschiedlichen Modellen auf (Sandner et al. 2019).

1.7.2 Pharmakokinetik

Die Resorption von Riociguat nach oraler Aufnahme verläuft schnell und mit hoher absoluter Bioverfügbarkeit (94 %). Die maximale Wirkstoffkonzentration (C_{\max}) wird nach 1,5 Stunden erreicht. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln vermindert C_{\max} um 35 %. Riociguat ist im menschlichen Plasma zu 95% an Plasmaproteine gebunden. Serumalbumin und saures Alpha-1-Glykoprotein stellen die häufigsten Bindungspartner dar (Leuchte et al. 2015; Fachinformation Adempas® 2019). Der wichtigste Metabolisierungsweg ist die N-Demethylierung durch CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 und CYP2J2 unter Entstehung des aktiven Hauptmetabolits M-1. Dieses wird durch CYP1A1 zum inaktiven N-Glucoronid verstoffwechselt (Fachinformation Adempas® 2019). Zyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, welche beispielweise in Zigarettenrauch vorkommen, induzieren bekannterweise CYP1A1 und führen zu deutlich reduzierten Plasmakonzentrationen. Potente CYP-Inhibitoren (wie z.B. Ketoconazol) führen hingegen zu stark erhöhten Plasmaspiegeln (Leuchte et al. 2015). Die Eliminationshalbwertszeit von Riociguat beträgt 7 Stunden bei gesunden Probanden und etwa 12 Stunden bei PH-Patienten. Die systemische Clearance liegt bei etwa 3-6 l/h. Die Muttersubstanz und alle Stoffwechselprodukte von Riociguat werden vollständig auf renalem (33-45%) und billärem Weg (48-59%) eliminiert. Hierbei werden 4-19% des unveränderten Riociguats renal und 9-44 % über den Fäzes ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Riociguat verläuft im Dosisbereich von 0,5 bis 2,5 mg linear (Fachinformation Adempas® 2019).

1.7.3 Präklinische und Phase I Studien

In präklinischen Studien zeigte Riociguat multiple vorteilhafte Effekte in unterschiedlichen Modellen auf. Anders als bei der Administration von Nitraten wurde seine Wirkung über mehrere Wochen beibehalten und in Nitrat-toleranten Modellen beobachtet (Sandner et al. 2019). In vitro zeigte Riociguat (in Dosen von 0,1 bis 100 μM) eine Aktivitätserhöhung rekombinanter aufgereinigter sGCs um den Faktor 2 bis 73. Das NO-freisetzende Agens Diethylamin (DEA)/NO (in der Dosis 0,1 μM) erhöhte die sGC-Aktivität um das 25-fache ohne Riociguat und um das 112-fache in Kombination mit dem sGC Stimulator in Höchstkonzentration (100 μM). Riociguat manifestierte demnach einen dualen Wirkmechanismus: einen NO-unabhängigen und einen NO-synergistischen Weg der sGC-Stimulation (Schermuly et al. 2008). Der sGC-Inhibitor ODQ wurde zur Herstellung von Häm-freier sGC verwendet und hob den Effekt von Riociguat annähernd vollständig auf. Diese Erkenntnis ließ auf eine Häm-abhängige Wirkung von BAY-63-2521 schließen (Schermuly et al. 2008). Ex vivo zeigte Riociguat eine Dosis-abhängige Umkehr akuter pulmonaler Vasokonstriktion in isolierten Lungen von Mäusen. Diese vasodilatatorische Wirkung wurde sowohl unter normoxämischen bzw. hypoxämischen Bedingungen, als auch in isolierten Arterien von Nitrat-toleranten Mäusen beobachtet (Schermuly et al. 2008; Stasch and Evgenov 2013).

Die orale Gabe von Riociguat ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}/\text{Tag}$) führte in zwei in vivo Modellen schwerer PAH (Hypoxie- und Monocrotaline-induzierte PAH in Mäusen) zur partiellen Aufhebung der Erkrankung. Hierbei waren positive Auswirkungen auf die Konstitution des rechten Ventrikels und der Pulmonalgefäße zu beobachten (Schermuly et al. 2008). Ähnliche Effekte wurden in verschiedenen PH-Modellen, wie z.B. in Mäusen mit Bleomycin-induzierter PH, festgehalten (Evgenov et al. 2011). Riociguat konnte außerdem die Entstehung von PH in Mäusen bei Exposition von Zigarettenrauch verhindern (Weissmann et al. 2014) und zeigte anti-fibrotische und anti-inflammatorische Effekte in Salz-sensiblen Dahl-Ratten und niedrig-Renin bzw. hoch-Renin Rattenmodellen auf (Geschka et al. 2011; Sharkovska et al. 2010).

Riociguat war der erste sGC-Stimulator, mit welchem ein erfolgreicher Übergang von Experimenten im Tiermodell zu kontrollierten Untersuchungen im Menschen vollzogen werden konnte (Sandner et al. 2019). Frey et al. führten die erste klinische Studie mit Riociguat durch. In ihrer randomisierten kontrollierten Phase I Analyse wurde 58 gesunden Männern eine Einmal-Dosis von Riociguat (im Bereich von 0,25 bis 5 mg) oder

eines Placebos verabreicht. Eine Erhöhung der Herzfrequenz wurde bei den Dosen von 1 bis 5 mg (Signifikanzniveau ($p < 0,01$) im Vergleich zur Placebogruppe festgehalten. Ein signifikanter Abfall des mittleren arteriellen Drucks und des diastolischen Drucks wurde jeweils in den Dosierungen 1 mg ($p < 0,05$) und 5 mg ($p < 0,01$) beobachtet. Der isolierte systolische Druck wurde hingegen nicht signifikant beeinflusst. Pharmakokinetische Analysen ergaben eine rasche Aufnahme von Riociguat mit Plasmahöchstkonzentrationen nach 0,5 bis 1,5 Stunden. Die terminale Halbwertszeit betrug 5 bis 10 Stunden. Dosis-abhängige Anstiege der Plasmakonzentration und der „Area Under the Curve“ (AUC) wurden beobachtet (Frey et al. 2008).

Riociguat wurde gut vertragen und führte zu keinen schweren unerwünschten Ereignissen. In etwa 53 % der mit Riociguat behandelten Probanden kam es zu milden bis moderaten nachteiligen Nebenwirkungen. Zu den häufigsten Ereignissen gehörten u.a. Kopfschmerzen, Flushing, Kongestionen und das Auftreten orthostatischer Hypotonien. Das Auftreten der unerwünschten Ereignisse korrelierte mit der verabreichten Dosis. Die Nebenwirkungen waren dementsprechend bei der Gabe von 5 mg am häufigsten und nahmen bis zu einer Dosierung von 1 mg ab (Frey et al. 2008).

1.7.4 Phase II Studien

Die erste Verwendung von Riociguat in PH-Patienten wurde in einer Single-Center Phase II-Studie mit insgesamt 19 Patienten beschrieben. Teil A der Studie diente der Einschätzung von Sicherheit und Verträglichkeit unterschiedlicher Riociguat-Dosierungen (Grimminger et al. 2009). Die Patienten erhielten Riociguat (p.o.) in stündlichen Abständen um eine Maximaldosis von 2,5 mg (Stichprobengröße, $n = 2$) bzw. 5 mg ($n = 2$) zu erreichen. Es wurden keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen festgehalten und Riociguat wurde bis zur Maximaldosis von 2,5 mg gut vertragen. Ein Patient wies nach Erhaltung von 5 mg eine asymptotische Hypotonie auf. Dies führte zur Festsetzung von 2,5 mg als Maximaldosis für den zweiten Abschnitt der Studie (Grimminger et al. 2009).

In Teil B wurde der akute hämodynamische Effekt von Riociguat (p.o) in den Dosierungen 1 mg ($n = 5$) und 2,5 mg ($n = 10$) untersucht. Sowohl die 1 mg als auch die 2,5 mg Dosis zeigten signifikante Abnahmen des mPAP, PVR, systolischen Blutdrucks (SBP) und systemischen Widerstands (SVR) im Vergleich zur Baseline. Eine signifikante Verbesserung des CI wurde ebenfalls für beide Dosen beobachtet. Eine signifikante

Erhöhung der Herzrate wurde ausschließlich bei 2,5 mg festgehalten (Grimminger et al. 2009). In Bezug auf die Reduktion des PVR, SBP und SVR und die Erhöhung des CI war Riociguat der Gabe von NO signifikant überlegen. Eine signifikant größere mPAP-Reduktion wurde hingegen im Vergleich zu NO nur durch die 2,5 mg Dosis erreicht (Grimminger et al. 2009).

In einer unkontrollierten Multi-Center Phase II Studie wurde einem Patientenkollektiv aus 75 Patienten (PAH; n = 33 und inoperabler CTEPH; n = 42) Riociguat in den Dosierungen 1 bis 2,5 mg drei Mal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht (Ghofrani et al. 2010). Die Dosis wurde in Abhängigkeit des SBP individuell angepasst. Als primärer Endpunkt wurden die Sicherheit und Verträglichkeit des Medikamentes festgesetzt (Ghofrani et al. 2010). Riociguat wurde weitestgehend gut vertragen. Drei Patienten mussten die Studie vor ihrem Ablauf aus unterschiedlichen Gründen abbrechen. 42 Patienten erlitten milde bis moderate unerwünschte Riociguat-bedingte Nebenwirkungen. Zu den häufigsten Ereignissen gehörten Dyspepsie, Kopfschmerzen und Hypotonien. 11 Patienten erlitten asymptomatische Hypotonien. Eine Dosisanpassung war jedoch ausschließlich in 2 der 11 Fälle erforderlich (Ghofrani et al. 2010).

Der sekundäre Endpunkt bestand in der Evaluation des pharmakodynamischen Einflusses von Riociguat. 22 der 72 verbliebenen Probanden (31 %) zeigten nach 12 Wochen eine verbesserte WHO FC im Vergleich zur Baseline. Nur ein Patient wies eine Verschlechterung der WHO FC auf. Eine Verbesserung der 6MWD wurde gleichermaßen in den Subgruppen der PAH- (+57 m; $p < 0,0001$) und CTEPH-Patienten (+55 m; $p < 0,0001$) festgehalten. Die signifikante Erhöhung der 6MWD konnte sowohl in unterschiedlichen klinischen Erkrankungsstadien (WHO FC II und III) als auch bei einer Vorbehandlung mit Bosentan beobachtet werden. Beide PH-Gruppen zeigten außerdem signifikante hämodynamische Verbesserungen in Bezug auf die Abnahme des mPAP ($-4,5$ mmHg; $p < 0,0001$), die Reduktion des PVR (-205 dyne \cdot s \cdot cm $^{-5}$; $p < 0,0001$) und die Erhöhung des CI ($+0,43$ l \cdot min $^{-1}$ \cdot m $^{-2}$; $p < 0,05$) (Ghofrani et al. 2010). 68 der ursprünglich 75 Patienten (91 %) nahmen an der anschließenden, langfristigen Verlängerungsstudie (engl. long-term extension study; LTE) teil. In einem Zeitraum von bis zu 3 Jahren wurde Riociguat gut vertragen. Die Verbesserungen in Belastungsfähigkeit und WHO FC konnten in beiden Patientengruppen aufrecht gehalten werden (Ghofrani et al. 2012).

In der randomisierten, kontrollierten Studie PATENT PLUS wurde die Sicherheit und Verträglichkeit einer Kombinationstherapie aus Sildenafil und Riociguat untersucht. 18

PAH-Patienten mit Sildenafil (20 mg, drei Mal am Tag) als Basismedikation erhielten zusätzlich entweder Riociguat (bis zu 2,5 mg drei Mal am Tag; n = 12) oder ein Placebo (n = 6) über einen Zeitraum von 12 Wochen. Anschließend bestand die Option der Teilnahme an einer open-Label LTE (Galiè et al. 2015b). Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des SBP im Liegen innerhalb von 4 Stunden nach Gabe der Zusatzmedikation festgelegt. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Verträglichkeit der Behandlung sowie Veränderungen der Belastungskapazität und einiger hämodynamischer Parameter (Galiè et al. 2015b). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Abnahme des SBP zwischen Riociguat und der Placebogruppe festgehalten werden. Weiterhin wurde keine Verbesserung der 6MWD oder der hämodynamischen Variablen unter Kombinationstherapie beobachtet. Alle Patienten der Riociguatgruppe und 67% der Placebogruppe erfuhren unerwünschte Nebenwirkungen. Zu den häufigsten Medikament-bezogenen Ereignissen gehörten die Bildung peripherer Ödeme, Kopfschmerzen, Husten und die Entwicklung einer Nasopharyngitis. Zwei Patienten der Riociguatgruppe erlitten schwere, nicht Medikament-bezogene Nebenwirkungen (Rechtsherzversagen und Erysipel). Ein Patient musste die Studie aufgrund eines Visusverlustes vor Ablauf des 12 Wochen-Intervalls abbrechen (Galiè et al. 2015b). 17 Patienten wurden in die LTE eingeschlossen. Innerhalb einer mittleren Behandlungsdauer von 305 Tagen erlitt etwa die Hälfte der Patienten schwere, unvorteilhafte Nebenwirkungen (u.a. Hypotonien und akutes Rechtsherzversagen). Sechs Patienten mussten die Studie aufgrund von Medikamenten-bezogenen Nebenwirkungen abbrechen und drei Patienten verstarben (Galiè et al. 2015b). Diese unvorteilhaften Beobachtungen in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit führten zum Ausspruch einer Kontraindikation für die Kombinationstherapie aus Sildenafil und Riociguat (Fachinformation Adempas® 2019).

1.7.5 Phase III Studien

Infolge der positiven Ergebnisse vorausgegangener Untersuchungen kam es zur Veranlassung von großangelegten Phase III Analysen. In den beiden zentralen Phase III-Studien, PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial 1) und CHEST-1, wurde die Wirkung von Riociguat in PAH- bzw. (inoperablen) CTEPH-Patienten beobachtet. Die hierbei erhobenen, vorteilhaften

Resultate führten zur Zulassung von Riociguat für beide PH-Formen (Conole and Scott 2013; Hoeper 2015).

1.7.5.1 PATENT-1 & PATENT-2 LTE

Die auf 12 Wochen begrenzte, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Phase III Studie PATENT-1 diente einer großflächigen Untersuchung der Riociguatwirkung in PAH-Patienten. 443 Probanden aus 124 Zentren in 30 Ländern erhielten ein Placebo (n = 126) oder individuell angepasste Riociguatdosen bis zu einer Maximaldosis von 2,5 mg drei Mal täglich (2,5 mg Maximalgruppe; n = 254) bzw. 1,5 mg drei Mal täglich (1,5 mg Maximalgruppe; n = 63). Die 1,5 mg Maximalgruppe diente exploratorischen Gründen und wurde nicht in die Effizienzuntersuchungen miteinbezogen (Ghofrani et al. 2013b). Zugelassen waren PH-Therapie naive Probanden oder PAH-Patienten, die einen ERA oder nicht-intravenöse Prostanoiden als Basismedikation einnahmen. Der primäre Endpunkt bestand in der Veränderung der 6MWD im Vergleich zur Baseline. Zu den sekundären Endpunkten zählten u.a. Veränderungen des PVR, N-terminales pro B-natriuretisches Peptid (NT-proBNP), der WHO-FC, der Borg-Dyspnoeskala, „time-to-clinical-worsening“ sowie die Sicherheit der Therapie (Ghofrani et al. 2013b). Die 6MWD erhöhte sich um 30 m in der 2,5 mg Maximalgruppe und verringerte sich um 6 m unter Placebobehandlung, sodass eine „least-square“-Mittelwert-Differenz von 36 m (95 % Konfidenzintervall, 20 bis 52; $p < 0,001$) festgehalten wurde. Signifikant positive Veränderungen wurden in den sekundären Endpunkten PVR ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$), WHO FC ($p = 0,003$), Borg Dyspnoeskala ($p = 0,002$) und „time-to-clinical-worsening“ ($p = 0,005$) erreicht (Ghofrani et al. 2013b). Die vorteilhafte Wirkung von Riociguat war sowohl in Therapie-naiven als auch in vorbehandelten Patienten zu beobachten und in ihrer Ausprägung vergleichbar. In Bezug auf die Belastungskapazität konnte eine 6MWD „least-square“-Mittelwert-Differenz von +38 m bei Therapie-naiven Patienten und +34 m bei vorbehandelten Patienten festgestellt werden (Ghofrani et al. 2013b).

Riociguat wurde gut vertragen. 8 Patienten der 2,5 mg-Maximalgruppe (3 %) und 9 Patienten der Placebogruppe (7 %) mussten die Studie aufgrund von unvorteilhaften Nebenwirkungen abbrechen. Zwei Patienten der Riociguat- (1 %; aufgrund von Hämoptysen und Sepsis) und drei Patienten der Placebogruppe (2 %) verstarben im Rahmen von unvorteilhaften Nebenwirkungen (Ghofrani et al. 2013b).

Von den 405 Patienten, die PATENT-1 ohne schwere unerwünschte Ereignisse beendeten, wurden 396 in die PATENT-2 open-label LTE eingeschlossen. Die ersten Zwischenergebnisse standen als 1-Jahres-Interimsanalyse zur Verfügung (Rubin et al. 2015). Riociguat wurde über einen Zeitraum von 12 Monaten gut vertragen und zeigte eine anhaltende Verbesserung der Belastungskapazität und WHO FC. Die mittlere 6MWD verbesserte sich in der ursprünglichen 2,5 mg Maximalgruppe (n = 192) um 53 ± 70 m, der ursprünglichen 1,5 mg Maximalgruppe (n = 50) um 56 ± 88 m und der anfänglichen Placebogruppe (n = 85) um 46 ± 76 m. Nach einem Jahr hat sich die WHO FC im Vergleich zur PATENT-1 Baseline insgesamt in 33 %/61 %/6 % der Probanden (n = 339) und 26 %/66 %/8 % der ehemaligen Placebogruppe (n = 89) verbessert/stabilisiert/verschlechtert. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 97 % (Rubin et al. 2015).

Die Datenerfassung für PATENT-2 wurde im März 2014 beendet. Damit belief sich der maximale Überwachungszeitraum auf 244 Wochen. Die tatsächliche mittlere Behandlungsdauer betrug 139 Wochen (0-244 Wochen). Von den initialen 396 Probanden nahmen zum Cut-Off noch 275 (69 %) Teilnehmer Riociguat ein (Ghofrani et al. 2016). Es wurden signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Baseline von 6MWD, WHO FC und NT-pro-BNP im Untersuchungszeitraum von 2 Jahren verzeichnet (Ghofrani et al. 2016). Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung stellte weiterhin die arterielle Hypotension (aufgetreten in 13 % des Studienkollektivs) dar. Mit dem Auftreten einzelner Fälle von Synkopen, Hämoptysen und pulmonalen Blutungen glich das Sicherheitsprofil von Riociguat dem Profil vorheriger Studien. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 91 %. Die Rate des Überlebens ohne klinische Verschlechterung wurde stellte sich mit 88 % innerhalb von einem Jahr und 79 % innerhalb von zwei Jahren dar (Ghofrani et al. 2016). Als begünstigende Prädiktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. das Überleben ohne klinische Verschlechterung wurden folgende Parameter aus PATENT-1 identifiziert: 6MWD, WHO FC sowie BNP-Level bei Baseline und Follow-Up (Ghofrani et al. 2016). Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse von PATENT-2 für eine gute Verträglichkeit sowie einen dauerhaften hämodynamischen und klinischen Benefit einer Riociguat-Langzeittherapie in Patienten der PH Gruppe 1 (Ghofrani et al. 2016).

1.7.5.2 CHEST-1 & CHEST-2 LTE

In der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Phase III Studie CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) wurde die Wirkung von Riociguat auf 261 Patienten mit inoperabler oder persistierender CTEPH untersucht. Über einen Zeitraum von 16 Wochen erhielten die Probanden entweder ein Placebo (n = 88) oder eine individuell angepasste Riociguatdosis (n = 173; im Bereich von 0,5 mg bis 2,5 mg) drei Mal täglich (Ghofrani et al. 2013a). Als primärer Endpunkt diente die Veränderung der 6MWD nach 16 Wochen im Vergleich zur Baseline. Zu den sekundären Endpunkten zählten u.a. Veränderungen von PVR, NT-proBNP und WHO FC, sowie die Sicherheit der Therapie (Ghofrani et al. 2013a). Die 6MWD steigerte sich in der Riociguatgruppe um 39 m und nahm in der Placebogruppe um 6 m ab. Hieraus ergab sich eine „least-square“ Mittelwert-Differenz von + 46 m (95 % Konfidenzintervall, 25 bis 67; $p < 0,001$). Eine signifikante Verbesserung mehrerer sekundärer Endpunkte konnte ebenfalls beobachtet werden: PVR („least-square“ Mittelwert-Differenz $-246 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; 95% Konfidenzintervall, -303 bis -190; $p < 0,001$), NT-proBNP ($p < 0,001$) und WHO FC ($p = 0,003$) (Ghofrani et al. 2013a). Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse waren Rechtsherzversagen (jeweils 3 % in beiden Gruppen), Synkopen (2% in der Riociguatgruppe; 3 % in der Placebogruppe) und Hämoptysen (2 % in der Riociguatgruppe). Fünf Patienten der Riociguatgruppe (3 %) und zwei Patienten der Placebogruppe (2 %) mussten die Studie aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen abbrechen. Zwei Patienten der Riociguat- (1 %; aufgrund von Herzversagen und akutem Nierenversagen) und drei Patienten der Placebogruppe (3 %) verstarben im Rahmen von unvorteilhaften Ereignissen (Ghofrani et al. 2013a).

Von den 243 Probanden, die CHEST-1 abgeschlossen haben, wurden 237 (98 %) in die CHEST-2 open-label LTE (bis zu 2,5 mg Riociguat drei Mal täglich) eingeschlossen (Simonneau et al. 2015). Die Datenerhebung für CHEST-2 wurde im März 2014 beendet. Hiermit ergab sich ein Überwachungszeitraum von 232 Wochen. Die mittlere Überwachungsdauer betrug 116 Wochen. Zur Beendigung der Studie nahmen 172 (73 %) Teilnehmer Riociguat fortlaufend ein (Simonneau et al. 2016).

Riociguat wurde allgemein gut vertragen und ähnelte in seinem Sicherheitsprofil CHEST-1. Insgesamt 129 (54 %) der 237 Patienten erlitten schwere unerwünschte Ereignisse. 14 Teilnehmer (6 %) mussten innerhalb der ersten beiden Jahre die Studie aufgrund von

unvorteilhaften Ereignissen abbrechen. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 93 %. Die Überlebensrate ohne klinische Verschlechterung belief sich auf 89 % nach einem Jahr und 82 % nach zwei Jahren (Simonneau et al. 2016). Eine Assoziation zwischen der Wahrscheinlichkeit des Überlebens wurde mit der 6MWD und NT-proBNP-Konzentration bei Baseline bzw. nach 16 Wochen aufgezeigt. Zusätzlich zur 6 MWD und NT-proBNP-Konzentration ist die WHO FC mit dem Überleben ohne klinische Verschlechterung unter Riociguattherapie assoziiert (Simonneau et al. 2016). Eine Verbesserung der 6MWD wurde um 52 m (\pm 66 m) nach einem Jahr und weiteren 50 m (\pm 68 m) nach zwei Jahren verzeichnet. Die WHO FC verbesserte/stabilisierte/verschlechterte sich bei 39 %/58 %/3 % der Probanden (Simonneau et al. 2016). Somit konnte CHEST-2 eine vorteilhafte Langzeitwirkung von Riociguat auf den klinischen und hämodynamischen Zustand von Patienten der PH Gruppe 4 vorweisen (Simonneau et al. 2016).

1.7.5.3 „CTEPH Early Access Studie“

Nach den vorteilhaften Ergebnissen von CHEST-1 untersuchte die unkontrollierte, open-label Phase IIIb „CTEPH Early Access Studie“ die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat vor seiner Zulassung unter praxisnahen Bedingungen (McLaughlin et al. 2017). 300 Patienten mit inoperabler oder persistierender CTEPH wurden mit individuell angepassten Riociguatdosen (1 mg bis 2,5 mg täglich) behandelt. Zugelassen waren sowohl CTEPH-Patienten mit PAH-spezifischer Vormedikation (n = 84), als auch Therapie-naive Patienten (n = 236). Die PAH-spezifische Vormedikation wurde vor Beginn der Riociguat-Therapie in einer drei-tägigen Auswaschphase abgesetzt (McLaughlin et al. 2017).

262 Teilnehmer (87 %) beendeten die Studie mit dem Zeitpunkt der Zulassung und meldeten sich zu einem Sicherheits-Follow-up-Termin nach 30 Tagen. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 47 Wochen (McLaughlin et al. 2017). Riociguat wurde gut vertragen. 273 Patienten (91 %) beschrieben unerwünschte Ereignisse. Zu den häufigsten schweren unvorteilhaften Ereignissen zählten Synkopen, Rechtsherzversagen und Pneumonien. Die mittlere 6MWD hat sich nach 12 Wochen um 33 ± 42 m gesteigert. Es haben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Therapie-naiven und der medikamentös vortherafierten Gruppe dargestellt (McLaughlin et al. 2017).

1.7.5.4 RESPITE

Die prospektive, unkontrollierte, exploratorische Phase IIIb - Studie RESPITE untersuchte die Umstellung auf Riociguat von PAH-Patienten mit schlechtem Ansprechen auf PDE-5-Hemmer. Nach Absetzen des PDE-5-Hemmers erhielten 61 Probanden Riociguat (individuell angepasst bis 2,5 mg 3 Mal täglich) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Hoepfer et al. 2017b; Hoepfer et al. 2017c). Die exploratorischen Endpunkte waren die Sicherheit der Therapieumstellung, sowie Veränderungen von 6MWD, WHO FC und NTproBNP. 51 Patienten (84 %) schlossen RESPITE nach 24 Wochen ab. Etwa die Hälfte der Probanden erlebte Medikamentenbedingte unerwünschte Ereignisse (am häufigsten symptomatische und asymptomatische Hypotonien). Bei sechs Patienten wurde eine klinische Verschlechterung beobachtet. Zwei dieser Probanden verstarben im Rahmen der Studie (Hoepfer et al. 2017c). Die mittlere 6MWD steigerte sich um 31 ± 63 m. NTproBNP verringerte sich um 347 ± 1235 pg·ml⁻¹ und die WHO FC verbesserte sich in 54% der Patienten (Hoepfer et al. 2017c). Die Studie schlussfolgerte, dass einige PAH-Patienten von einer Umstellung auf Riociguat profitieren könnten (Hoepfer et al. 2017c).

1.7.6 Phase IV Studien

Die positiven Erkenntnisse der PATENT Studien bestätigten sich in der prospektiven, open-label Phase IV Studie, MOTION. MOTION war eine 24-wöchige Analyse einer Riociguat Monotherapie bei Therapie-naiven PAH-Patienten (n = 75) (Sood et al. 2019). Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Ergebnisses im „Living with Pulmonary Hypertension“ (LPH)-Fragebogen. Zu den sekundären Endpunkten zählten Veränderungen der 6MWD, der WHO FC, der Borg Dyspnoeskala und die Sicherheit der Behandlung (Sood et al. 2019). Verbesserungen des Ergebnisses der LPH-Fragebögen waren ab Woche 4 ($-7,65 \pm 18,30$) zu beobachten und konnten bis zum Abschluss der Studie (Woche 24; $-5,40 \pm 27,8$; $p = 0,0484$) aufrechterhalten werden. In den sekundären Endpunkten WHO FC, 6MWD und Borg Dyspnoeskala wurden ebenfalls Verbesserungen festgehalten (Sood et al. 2019).

EXPERT („EXPosurE Registry Riociguat“) war eine prospektive, großangelegte Multizentrum Sicherheitsstudie. Das Ziel von EXPERT bestand in einer Langzeitbeurteilung der Sicherheit einer Riociguatdauertherapie in der klinischen Praxis (Gall et al. 2017b). Das Register umfasste letztlich 1330 Patienten. Mit 956 CTEPH-

Erkrankten war der Großteil des Gesamtkollektivs der PH Gruppe 4 zugehörig. Das restliche Teilnehmerfeld setzte sich aus 326 PAH-Patienten und 48 Erkrankten anderer PH-Gruppen zusammen (Ghofrani et al. 2021; Hoeper et al. 2020).

In der CTEPH-Kohorte stellten die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen Ödeme/periphere Ödeme (n = 112 (11,7 %)), Dyspnoe (n = 81 (8,5 %)) und Herzinsuffizienz (n = 74 (7,7 %)) dar (Ghofrani et al. 2021). Die häufigsten Nebenwirkungen der PAH-Teilnehmer waren Benommenheit (n = 38 (11,7 %)), Ödeme/periphere Ödeme (n = 35 (10,7 %)), Herzinsuffizienz (n = 35 (10,7 %)) und Durchfall (n = 28 (8,6 %)) (Hoeper et al. 2020). Zu den schweren unerwünschten Nebenwirkungen zählten rechtsventrikuläres Herzversagen/Herzversagen (CTEPH: 7,4 %; PAH: 10,1 %), Lungenentzündungen (CTEPH: 4,1 %; PAH: 6,1 %) und Synkopen (CTEPH: 2,5 %; PAH: 3,4 %). Im Gesamten waren die verzeichneten unerwünschten Ereignisse mit dem bereits bekannten Nebenwirkungsprofil von Riociguat in Einklang zu bringen. Keine neuen Sicherheitssignale wurden identifiziert (Hoeper et al. 2020; Ghofrani et al. 2021).

2 Zielsetzung

Durchweg positive Ergebnisse in multiplen Phase II- und Phase III-Studien führten zur Zulassung von Riociguat in Europa und Nordamerika in den Jahren 2013 und 2014 für Patienten der PH-Gruppen 1 und 4. Allem voran die großangelegten RCT PATENT-1 und CHEST-1 überzeugten durch eine Verbesserung der Belastungskapazität, des subjektiven Wohlbefindens und der pulmonalen Hämodynamik unter günstigem Risikoprofil in einem Untersuchungsintervall von 12 bzw. 16 Wochen (Ghofrani et al. 2013a; Ghofrani et al. 2013b). Die Aufrechterhaltung dieser vorteilhaften Resultate konnte seither in den Langzeit-Folgestudien PATENT-2 und CHEST-2 sowie multiplen Phase IV-Studien beschrieben werden (Simonneau et al. 2015; Rubin et al. 2015; van Thor et al. 2019; Ghofrani et al. 2021). Der Effekt einer dauerhaften Riociguattherapie auf den Verlauf einer PH-Erkrankung der Gruppen 1 und 4 ist dementsprechend intensiv untersucht worden.

Die Akutwirkung von Riociguat auf die pulmonale Hämodynamik von PAH- und CTEPH-Patienten wurde hingegen weniger ausführlich erforscht. Ausschließlich eine kleine Phase II – Studie um Grimminger et al. aus dem Jahre 2009 mit insgesamt 19 Patienten widmete sich der akuten Wirkung von Riociguat. Davon unterzogen sich lediglich 15 Probanden einer hämodynamischen Akuttestung (Grimminger et al. 2009). Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es, die Ergebnisse von Grimminger in einem größeren Patientenkollektiv im klinischen Alltagssetting der PH-Ambulanz des UKGM Gießens zu reproduzieren.

Es konnten 30 CTEPH und 21 PAH-Patienten über einen Untersuchungszeitraum von 90 Minuten nach Riociguateinnahme überwacht werden. Untersucht wurden Veränderungen des mPAP, des PVR, des CI und der pulmonal-arteriellen Kapazität (PAC) nach Riociguateinnahme. Letztlich wird die Einflussnahme diverser Baseline-Parameter auf den Verlauf des CI bzw. des PVR nach Riociguateinnahme überprüft.

2.1 Hypothesen

Im Rahmen der Zielsetzung wurden die folgenden Hypothesen zusammengefasst:

- Riociguat führt zu einer signifikanten Senkung des mPAP in Gruppe 1 und 4
- Riociguat führt zu einer signifikanten Senkung des PVR in Gruppe 1 und 4
- Riociguat führt zu einer signifikanten Erhöhung des CI in Gruppe 1 und 4
- Riociguat führt zu einer signifikanten Erhöhung des PAC in Gruppe 1 und 4

- Die Verläufe von PVR und CI stehen in einem reziproken Verhältnis zu einander
- Die Verläufe von PVR und PAC stehen in einem reziproken Verhältnis zu einander
- Eine signifikante Veränderung des PVR ist mit einer signifikanten Veränderung des CI vergesellschaftet
- Eine signifikante Veränderung des PVR ist mit einer signifikanten Veränderung des PAC vergesellschaftet

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

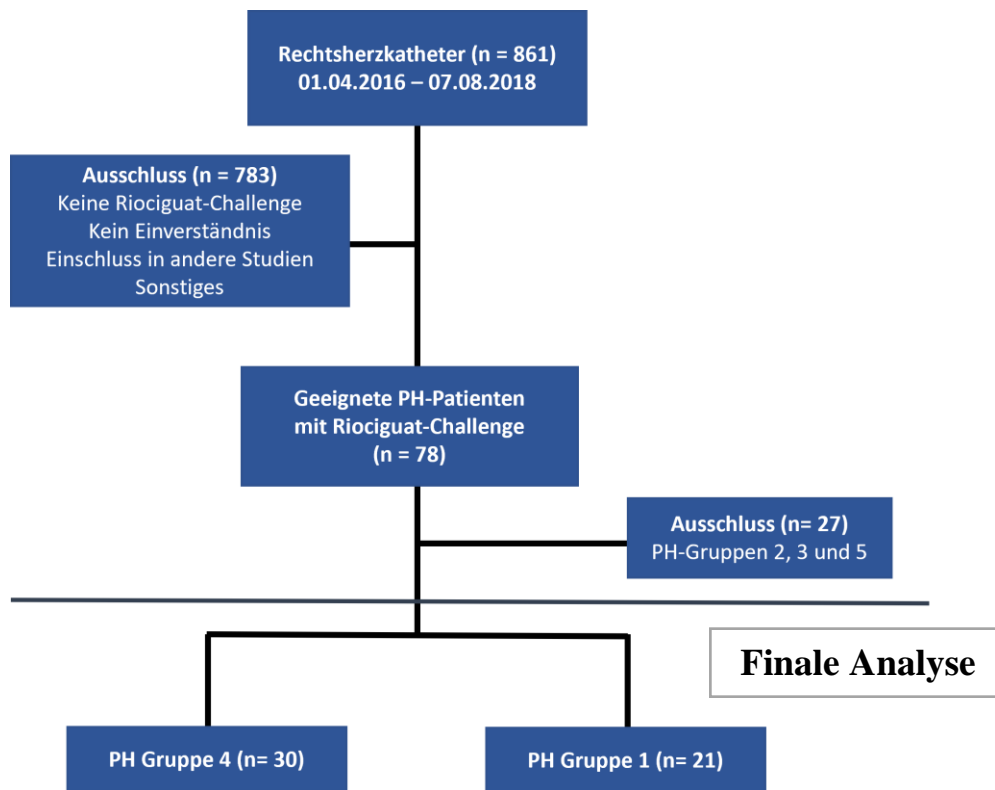


Abbildung 3.1.1 Studiendesign Rioakut-Trial 2018

Flussdiagramm zur Darstellung der Auswahl des Patientenkollektivs für die Rioakut-Studie im RHK-Labor UKGM Gießen. Zwischen April 2016 und August 2018 wurden insgesamt 861 Patienten einer RHK-Untersuchung unterzogen. Es konnten insgesamt 51 Patienten in die finale Analyse eingeschlossen werden.

Insgesamt 51 Patienten wurden im Zeitraum zwischen April 2016 und Juni 2018 in die prospektive, nicht-randomisierte, unkontrollierte Studie aufgenommen. Die Studie erhielt ihre Genehmigung im Voraus durch die zuständige Ethikkommission (Ethikvotum-Nummer AZ 225/15). Vor dem Studieneinschluss wurden alle Patienten ausführlich aufgeklärt und erteilten ihre freiwillige schriftliche Teilnahmeinwilligung. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 85 Jahren der PH-Gruppe 1 und 4 ($mPAP \geq 25$ mmHg und $PAWP \leq 15$ mmHg), die im Begriff waren eine geplante RHK-Untersuchung durchführen zu lassen. Während dieses RHK wurde allen Patienten eine Einzeldosis von 1mg Riociguat p.o. (Adempas®; Bayer AG) verabreicht. Sie wurden über 90 min Monitor-assistiert überwacht. In den Abständen von 0 (baseline), 15, 30, 45, 60 und 90 min nach Riociguatgabe erfolgte die Erhebung hämodynamisch relevanter Parameter der kardiopulmonalen Strombahn. Als primäre Endpunkte wurden die

absoluten und relativen Veränderungen ausgehend vom Baseline-Wert in Bezug auf PVR, mPAP, CI und PAC festgelegt.

3.2 Rechtsherzkatheter

3.2.1 Materialien

Die RHK-Untersuchung wurde im Untersuchungsraum der PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen/Marburg (UKGM) durchgeführt. Die Überwachung der Vitalfunktionen erfolgte mit Hilfe des Monitors V24C (Agilens, Niederlande). Kompatible Module des Combitrans Monitoring Sets (B. Braun Melsungen, Deutschland) dienten der Aufzeichnung eines 3-Kanal EKGs, der kapillären Sauerstoffsättigung (sO₂) über Pulsoxymetrie, des systemischen Blutdrucks (über eine Manschette), der hämodynamisch relevanten Druckwerte und des HZV über die Thermodilutionsmethode. Zur Bestimmung des HZV über die Thermodilutionsmethode wurde das CO-Set-Plus (cardiac output, EDW15 Kühlspirale, Edwards Life Science, USA) verwendet. Mit dem Blutgasanalyse (BGA)-Gerät ABL 800 Flex wurden venöse (aus dem distalen Schenkel des Katheters) und kapilläre (aus dem Ohrläppchen) Blutgasanalysen erhoben. Zur Durchführung des RHK wurden 4-lumige (proximales und distales Flüssigkeitslumen, Thermistor und Ballon) 7,0-French-Swan-Ganz-Einschwemmkatheter mit einer Länge von 110 cm verwendet (Edwards Lifescience, USA). Im Rahmen der Katheteranlage wurde das Intradyn 8 F Basic Intensive Care Kit (B. Braun Melsungen, Deutschland) verwendet.

3.2.2 Untersuchungsablauf

Jeder Patient erhielt einen peripher-venösen Zugang. Dieser wurde zur kontinuierlichen Zuführung einer physiologischen Kochsalzlösung und zur einmaligen, prophylaktischen Gabe eines Antibiotikums (2 g Cefazolin; alternativ 600 mg Clindamycin) genutzt. Ein INR (International Normalized Ratio) $\leq 1,5$ und das Aussetzen der morgendlichen pulmonal-vasoaktiven Medikation wurden am Tag der Katheteranlage vorausgesetzt.

Zur Einschätzung der Gefäßverhältnisse wurde das zu punktierende Gefäß sonographisch dargestellt und mit einem Stift markiert. Die spätere Punktionsstelle wurde steril abgedeckt und durch Lidocain (Xylocain 2 %) lokal betäubt. Mit Hilfe einer Schleuse bzw. Introducers wurde der Katheter vorzugsweise über die rechte Vena jugularis interna in Seldinger-Technik unter sterilen Bedingungen angelegt. Bei erschwerten

Sichtverhältnissen wurde unter sonographischer Kontrolle punktiert. Zur Thromboseprophylaxe erhielten die Patienten 5000 IE unfraktioniertes Heparin als Bolus per Introducer. Über die Schleuse wurde der Katheter in die Vene überführt und bei aufgeblasenem Ballon in die pulmonalarterielle Strombahn eingeschwenkt. Die Lage des Katheters war anhand der charakteristischen Druckkurvenverläufe der einzelnen Kompartimente stets über den Monitor nachvollziehbar. Die Eichung erfolgte nach den Empfehlungen von Kovacs et al. in Rückenlage auf mittlerer Brusthöhe (Kovacs et al. 2014). Die Druckwerte wurden jeweils end-expiratorisch (während des sog. „end-expiratory hold“) erfasst.

Nach dem erfolgreichen Einschwenkvorgang (und bei physiologischen anatomischen Verhältnissen) befand sich das distale Lumen in der pulmonalarteriellen Strombahn und das proximale Lumen im rechten Atrium.

In dieser Position ließen sich der mPAP über das distale Lumen und der zentrale Venendruck (ZVD) bzw. der rechtsatriale Druck (RAP) über das proximale Lumen am Monitor ablesen. Zur Erfassung des PAWP wurde die temporäre Unterbrechung des Blutflusses eines peripheren Gefäßes durch Insufflation des Ballons am distalen Ende herbeigeführt. Bei komplettem Verschluss des Gefäßes wurde eine charakteristische Veränderung der Druckkurve beobachtet und der PAWP-Wert abgelesen.

Zur Bestimmung einer venösen BGA wurde in jedem Messzyklus Blut aus dem distalen Katheterlumen entnommen und dem BGA-Messgerät zugeführt. Das Blut zur Erhebung der arteriellen bzw. kapillären Blutgaswerte wurde aus dem Ohrläppchen gewonnen. Hierfür wurde das Ohrläppchen zur besseren Probegewinnung mit Finalgonsalbe (Finalgon Wärmecreme, Boehringer Ingelheim, Deutschland) eingerieben. Sobald eine ausreichende Hyperämisierung erreicht war, wurde das Ohrläppchen mit einer Pinzette punktiert. Das hierbei gewonnene Blut wurde mit einer Kapillare aufgefangen und dem BGA-Messgerät zugeführt.

Die Bestimmung des HZV erfolgte mittels Fick'schem Prinzip und der Thermodilutionsmethode. Bei der Fick'schen Methode wird das HZV anhand der Menge des aufgenommenen bzw. verbrauchten Sauerstoffs pro Zeit, geteilt durch die Differenz zwischen dem O₂-Gehalt im arteriellen und gemischt-venösen Blut errechnet:

Formel 1: Berechnung des HZV nach dem Fick'schen Prinzip

$$HZV = \frac{V_{O_2}}{C_{aO_2} - C_{vO_2}} \left[\frac{l}{min} \right]$$

V_{O2}: aufgenommene O₂-Menge pro Zeit; C_{aO2}: O₂-Konzentration im arteriellen Blut; C_{vO2}: O₂-Konzentration im venösen Blut

Mit Hilfe des CO-Set-Plus konnte das HZV anhand der Thermodilutionsmethode ermittelt werden. Bei der Thermodilutionsmethode wird ein Kältebolus ($< 4^{\circ}\text{C}$) durch das proximale Lumen in das rechte Atrium injiziert. Ein Thermistor in der Pulmonalarterie nimmt die daraus resultierende Temperaturschwankung wahr. Über das Integral der Temperatur-Zeit-Kurve wird das HZV durch den Monitor abgeleitet:

Formel 2: Berechnung des HZV nach der Thermodilutionsmethode

$$HZV = \frac{V_I(T_B - T_I)K}{\int \Delta T_B dt} \left[\frac{l}{min} \right]$$

V_I : Injektatvolumen; T_I : Injekttemperatur; T_B : Bluttemperatur; K : Computer- und Dichtekonstante;
 $\int \Delta T_B dt$: Veränderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit

Der PVR konnte über die Beziehung zwischen mPAP, PAWP und HZV ermittelt werden:

Formel 3: Berechnung des PVR

$$PVR = \frac{mPAP - PAWP}{HZV} \cdot 80 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$$

Mit Hilfe der folgenden Gleichung wurde der Cardiac Index (CI) errechnet:

Formel 4: Berechnung des CI

$$CI = \left(\frac{HZV}{\text{Gewicht}^{0,475} \times \text{Größe}^{0,725}} \right) \cdot 0,007184 \left[\left(\frac{l}{m^2} \right) \right].$$

Die pulmonal arterielle Kapazität (PAC) errechnete sich wie folgt:

Formel 5: Berechnung des PAC

$$PAC = \frac{HZV}{HF \cdot (PAP_{sys} - PAP_{dia})}$$

HF: Herzfrequenz; PAPsys: systolischer pulmonal-arterieller Druck;
 PAPdia: diastolischer pulmonal-arterieller Druck

3.3 Riociguat-Applikation und Vasoreagibilitätstestung

Der Vasoreagibilitätstestung gingen zwei Zyklen der Datenerhebung unter sogenannten „Baseline“-Bedingungen (base 1 und base 2) voraus. Danach erhielten alle Patienten 1 mg des sGC-Stimulators Riociguat (Adempas®; Bayer AG) oral. Die Aufnahme der relevanten hämodynamischen Daten erfolgte unmittelbar vor Gabe von Riociguat

(baseline), sowie nach 15, 30, 45 und 90 min nach Riociguat-Applikation. Die Messintervalle wurden hauptsächlich vor dem Hintergrund zweier Eigenschaften von Riociguat gewählt: dem raschen Wirkungseintritt bei hoher absoluter Bioverfügbarkeit und dem Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentration (C_{\max}) nach 90 Minuten (Leuchte et al. 2015; Fachinformation Adempas® 2019). Ferner zeichneten sich im selben Messintervall in der vorausgegangenen Riociguat-Akutstudie (Grimminger et al. 2009) bereits signifikante hämodynamische Veränderungen ab. Letztlich wurde der zeitliche Rahmen auch zugunsten der klinischen Praktikabilität festgelegt.

3.4 Statistische Auswertung

Die Erhebung der Daten erfolgte in pseudonymisierter Form mit Microsoft Excel (Version 14.0.7258.5000 (32-Bit)). Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS v. 25 durchgeführt. Die Art der Wahrscheinlichkeitsverteilung der einzelnen Datensätze wurde mittels Kolmogorvo-Smirnov-Test bestimmt.

Bei Normalverteilung erfolgte die Darstellung der Daten durch Mittelwerte und ihre \pm Standardabweichung. Der T-Test bei unabhängigen Stichproben wurde zur paarweisen Analyse normalverteilter Daten zweier Gruppen verwendet. Hierdurch erfolgte der Vergleich von normalverteilten Stichproben zwischen den PH Gruppen 1 und 4 zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Untersuchung (0, 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min). Der ANOVA-Test wurde zur Analyse normalverteilter Zusammenhänge innerhalb einer Gruppe durchgeführt. Mit Hilfe des ANOVA-Test wurde die Veränderung eines Parameters über den gesamten Untersuchungsablauf innerhalb einer Kohorte (Gesamtkollektiv, PAH oder CTEPH) geprüft. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde festgelegt.

Nicht-normalverteilte Daten wurden als Mediane und Interquartilsabstände [IQR] angegeben. Unterschiede zwischen verschiedenen PH-Gruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Hierdurch erfolgte der Vergleich einzelner Stichproben zwischen den PH Gruppen 1 und 4 zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Untersuchung (0, 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min). Zur paarweisen Analyse innerhalb einer Gruppe nicht-normalverteilter Datensätze wurde der Friedmanntest verwendet. Der Friedman-Test ermöglichte die Veränderung eines nicht-normalverteilten Parameters über den zeitlichen Verlauf innerhalb einer Kohorte (Gesamtkollektiv, PAH oder CTEPH) zu untersuchen. Ein $p < 0,05$ wurde jeweils als statistisch signifikant angesehen.

Die Durchführung logistischer Regressionsanalysen erfolgte unter Dichotomierung der relativen Veränderungen von CI und PVR nach Medikamenteneinnahme. In Anlehnung an Ventetuolo et al. 2014 und Liu et al. 2016 (Ventetuolo et al.) wurde eine Zunahme bzw. Reduktion von 11-12 % als prognostisch relevant definiert. Die Modelle testeten somit auf eine Assoziation diverser Baselineparameter mit der Reduktion des PVR um > 12 % bzw. der Zunahme des CI um > 11 % im Rahmen der Akuttestung. Zuvor erfolgte die Transformation nicht-normalverteilter Baselineparameter mit dem natürlichen Logarithmus. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Angabe des R^2 (Bestimmtheitsmaß für Modellgüte) erfolgte nach Nagelkerke.

4 Ergebnisse

4.1 Baseline-Parameter

4.1.1 Allgemeine Charakteristika

In Tabelle 4.1 sind allgemeine Charakteristika der Probanden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aufgeführt.

Tabelle 4.1 Baseline-Charakteristika

| | n gesamt | Gesamt | n PAH | PAH | n CTEPH | CTEPH | p-Wert |
|--------------------------|-------------|--------------|-------|---------------|---------|----------------|--------|
| PH-Einteilung | 51 | | 21 | | 30 | | |
| ♂, n (%) | 51 | 14 (27) | 21 | 6 (29) | 30 | 8 (27) | |
| ♀, n (%) | 51 | 37 (73) | 21 | 15 (71) | 30 | 22 (73) | |
| Alter (y) | 51 | 70 [56-78] | 21 | 68 [54-78] | 30 | 73 [62-77] | 0,88** |
| BMI (kg/m ²) | 51 | 29 ± 7 | 21 | 28 ± 7 | 30 | 29 ± 7 | 0,7* |
| NYHA-Klassen (%) | | | | | | | 0,37* |
| II | 50 | 7 (14) | 21 | 3 (14) | 29 | 4 (14) | |
| III | 50 | 36 (72) | 21 | 15 (71) | 29 | 21 (72) | |
| IV | 50 | 7 (14) | 21 | 3 (14) | 29 | 4 (14) | |
| BNP (pg/ml) | 38 | 212 [55-369] | 15 | 338 [199-372] | 23 | 147 [50 - 239] | 0,83** |
| 6MWD (m) | 26 | 261 ± 130 | 12 | 221 ± 117 | 14 | 296 ± 135 | 0,95* |
| PH-Therapie, n (%) | 51 | 5 (10) | 21 | 3 (14) | 30 | 2 (7) | |
| Prostanoid i.v. | 51 | 0 | 21 | 0 | 30 | 0 | |
| Iloprost inh. | 51 | 0 | 21 | 0 | 30 | 0 | |
| PDE-5-Hemmer | 51 | 1 (2) | 21 | 0 | 30 | 1 (3) | |
| ERA | 51 | 4 (8) | 21 | 3 (14) | 30 | 1 (3) | |

Werte dargestellt als absolute Häufigkeit (in Klammern relative Häufigkeit in Prozent), Mittelwerte ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstände] für das gesamte Patientenkollektiv, sowie jeweils gesondert für Probanden der PH Gruppen PAH und CTEPH. Zur Testung der Unterschiede zwischen den Gruppen PAH und CTEPH wurden entweder der T-Test für 2 unabhängige Stichproben *, oder der Mann-Whitney-U-Test** verwendet. Als statistische signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt.

PH = Pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; CTEPH = chronische tromboembolische pulmonale Hypertonie; n = Stichprobenanzahl; BMI = body mass index; NYHA = New York Heart Association; PDE-5-Hemmer = Phosphodiesterase-5-Hemmer; ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist; BNP = B-natriuretisches Peptid; 6MWD: 6-min walking distance; i.v.: intravenös; inh.: inhalativ.

Das Gesamtkollektiv setzte sich aus insgesamt 51 Patienten zusammen. Hiervon waren 21 Probanden der Gruppe 1 (PAH) und 30 Probanden der Gruppe 4 (CTEPH) zugehörig. Annähernd drei Viertel (73%) des Gesamtkollektivs machten weibliche Probandinnen aus. Eine vergleichbare Geschlechterverteilung zugunsten der weiblichen Patientinnen war jeweils in den Untergruppen PAH und CTEPH zu beobachten. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug das Durchschnittsalter aller Teilnehmer 70 [56-78] Jahre. Mit

68 [54-78] Jahren waren die PAH-Patienten im direkten Vergleich etwa 5 Jahre jünger als die Teilnehmer der CTEPH-Gruppe. Der BMI der Probanden war im Mittel mit einem Wert von $29 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ erhöht. Auch gesondert betrachtet wiesen beide PH-Gruppen BMI-Werte oberhalb der Norm ($\text{BMI}_{\text{PAH}}: 28 \pm 7 \text{ kg/m}^2$; $\text{BMI}_{\text{CTEPH}}: 29 \pm 7 \text{ kg/m}^2$) auf. Nur 14 % des Gesamtkollektives, sowie jeweils der Untergruppen PAH und CTEPH, waren der NYHA-Klasse II zugehörig. Etwa drei Viertel des Gesamtkollektives (72%; respektive 71 % in Gruppe 1 und 72% in Gruppe 4) waren der NYHA-Klasse III zuzuteilen. Eine Einschränkung der Belastbarkeit in Ruhe (NYHA-Klasse IV) nahmen jeweils 14 % der Patienten in allen Kohorten wahr. Im Gesamtkollektiv wurde innerhalb des 6 Minuten-Gehtests eine durchschnittliche Strecke von $261 \pm 130 \text{ m}$ erreicht. Passend zu den Anzeichen einer eingeschränkten kardiopulmonalen Belastbarkeit in NYHA-Klasse und im 6-Minuten-Gehtest zeigten sich die BNP-Werte im Gesamtkollektiv mit 212 [55-369] pg/ml erhöht. Die PAH-Patienten ($\text{BNP}_{\text{PAH}} 338 [199-372] \text{ pg/ml}$) wiesen hierbei im Durchschnitt höhere BNP-Werte als die CTEPH-Patienten auf ($\text{BNP}_{\text{CTEPH}} 147 [50 -239] \text{ pg/ml}$).

Nur ein geringer Anteil der Probanden (10 % des Gesamtkollektivs, respektive 14 % der PAH- und 7% der CTEPH-Patienten) nahm zu Studienbeginn eine medikamentöse PH-spezifische Therapie ein. Ausschließlich ein Patient des Gesamtkollektivs (2%) wurde mit einem PDE-5-Hemmer behandelt. Dieser Proband war der CTEPH-Gruppe zugeordnet, weshalb von einem off-Label-Gebrauch auszugehen war. Vier Probanden (8%) des Gesamtkollektivs standen unter der Therapie mit einem ERA. Davon waren drei Probanden der PAH- und einer der Gruppe CTEPH zuzuordnen. Keiner der Studienteilnehmer wurde dauerhaft mit Riociguat behandelt.

Die Gegenüberstellung der demographischen Parameter zwischen der PAH- und CTEPH-Patienten erreichte in keiner der untersuchten Kategorien (Alter, BMI, NYHA-Klasse, BNP und 6MWD) statistische Signifikanz.

4.1.2 Hämodynamische Parameter zur Baseline

In Tabelle 4.2 werden die hämodynamischen Ausgangparameter der Baseline-Messung für das Gesamtkollektiv, sowie jeweils für die PAH- und CTEPH-Kohorte aufgeführt.

Tabelle 4.2 Baseline-Parameter der kardiopulmonalen Hämodynamik im RHK

| | n _{gesamt} | Gesamt | n _{PAH} | PAH | n _{CTEPH} | CTEPH | p-Wert |
|---|---------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|--------|
| mPAP _{baseline} (mmHg) | 51 | 41 [34-49] | 21 | 41 [35-51] | 30 | 39 [34-46] | 0,33** |
| sPAP _{baseline} (mmHg) | 51 | 70 [56-82] | 21 | 70 [60-84] | 30 | 67 [50-81] | 0,28** |
| dPAP _{baseline} (mmHg) | 51 | 22 [20-28] | 21 | 24 [20-31] | 30 | 22 [19 - 27] | 0,35** |
| PCWP _{baseline} (mmHg) | 51 | 9 [5-12] | 21 | 10 [6-14] | 30 | 9 [4-10] | 0,27** |
| RAP _{baseline} (mmHg) | 51 | 7 [4-9] | 21 | 7 [4-10] | 30 | 7 [4-9] | 0,53** |
| PVR _{baseline} (dyne*sec/cm ⁻⁵) | 51 | 583 [381-855] | 21 | 612 [405-861] | 30 | 567 [355-857] | 0,68** |
| SVR _{baseline} (dyne*sec/cm ⁻⁵) | 51 | 1491 ± 696 | 21 | 1291 ± 513 | 30 | 1631 ± 777 | 0,41* |
| CO _{baseline} (l/min) | 51 | 4,0 [3,2-5,0] | 21 | 4,3 [3,2-5,5] | 30 | 3,8 [3,1-4,9] | 0,65** |
| CI _{baseline} (l/min/m ²) | 51 | 2,4 ± 0,7 | 21 | 2,3 ± 0,6 | 30 | 2,3 ± 0,8 | 0,13* |
| PAC _{baseline} (ml/mmHg) | 51 | 1,4 [1,0-1,9] | 21 | 1,4 [1,0-2,4] | 30 | 1,4 [1,0-2,4] | 0,63** |

Anzahl der Probanden (n) dargestellt als absolute Häufigkeit, alle restlichen Parameter als Mittelwerte ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstände] für jeweils das gesamte Patientenkollektiv, sowie gesondert für Probanden der PH Gruppen PAH und CTEPH. Zur Testung der Unterschiede zwischen den Gruppen PAH und CTEPH wurden entweder der T-Test für 2 unabhängige Stichproben*, oder der Mann-Whitney-U-Test** durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt.

CI: cardiac index; CO: cardiac output; CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PAP: pulmonalarterieller Druck (mPAP: mittlerer PAP; sPAP: systolischer PAP; dPAP: diastolischer PAP); n: Stichprobenanzahl; RAP: rechtsatrialer Druck; PAC: pulmonal arterielle Kapazität; PCWP: Wedge-Druck; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; SVR: systemisch vaskulärer Widerstand

Die Parameter der kardiopulmonalen Hämodynamik vor Riociguat-Einnahme spiegeln erwartungsgemäß das Bild einer präkapillären PH wieder (Tab. 4.2). Der mPAP war mit 41 [34-49] mmHg im Gesamtkollektiv deutlich erhöht. Ein signifikanter Unterschied des mPAP bei Baseline zwischen den Untergruppen PAH und CTEPH war nicht zu beobachten ($p = 0,33$). Auch der PVR zeigte sich mit 583 [381-855] dyne*sec/cm⁻⁵ im Gesamtbild pathologisch angehoben. Der PCWP präsentierte sich hingegen mit 9 [5- 12] mmHg im Normbereich. Der SVR zeigte sich mit 1491 ± 696 dyne*sec/cm⁻⁵ im Gesamtkollektiv geringfügig erhöht. Ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden PH-Gruppen in Bezug auf den durchschnittlichen PVR ($p = 0,68$), PCWP ($p = 0,27$) und SVR ($p = 0,41$) zur Baseline wurde nicht beobachtet.

Die kardialen Parameter RAP, CO und CI zeigten eine leichtgradige Einschränkung der Herzfunktion auf. Der RAP lag im oberen Normbereich. Der CO betrug 4,0 [3,2-5,0] l/min im Gesamtkollektiv. Unterhalb des Normbereiches präsentierten sich die CI-Werte im Gesamtkollektiv (2,4 ± 0,7 l/min/m²). Gleichzeitig wurde eine PAC von 1,4 [1,0-1,9] ml/mmHg verzeichnet. Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen PAH und

CTEPH in Bezug auf die Baseline-Werte des RAP ($p = 0,53$), CO ($p = 0,65$), CI ($p = 0,13$) und PAC ($0,63$) wurden nicht beobachtet.

4.2 Absolute Veränderung der hämodynamischen Parameter

4.2.1 Veränderung der absoluten mPAP-Werte

In Tab. 4.3 sind die mPAP-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguat-Einnahme für das Gesamtkollektiv, sowie jeweils für die PAH- und CTEPH-Kohorte aufgeführt.

Tabelle 4.3 mPAP-Werte [mmHg] über die Zeit [min] nach Riociguat-Einnahme

| t nach Rio-Einnahme [min] | n _{gesamt} | mPAP _{gesamt} [mmHg] | n _{PAH} | mPAP _{PAH} [mmHg] | n _{CTEPH} | mPAP _{CTEPH} [mmHg] |
|---------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------|--------------------|------------------------------|
| 0 | 51 | 41 [34-49] | 21 | 41 [34-51] | 30 | 39 [34-46] |
| 15 | 51 | 41 [33-48] | 21 | 41 [33-51] | 30 | 39 [33-46] |
| 30 | 51 | 38 [34-49] | 21 | 38 [34-52] | 30 | 38 [34-48] |
| 45 | 51 | 38 [33-51] | 21 | 41 [33-52] | 30 | 38 [33-49] |
| 60 | 51 | 41 [33-49] | 21 | 42 [33-53] | 30 | 40 [33-48] |
| 75 | 51 | 42 [33-50] | 21 | 42 [33-53] | 30 | 41 [34-49] |
| 90 | 49 | 41 [33-49] | 21 | 44 [33-54] | 28 | 40 [33-49] |

Anzahl der Probanden (n) dargestellt als absolute Häufigkeit, mPAP als Median [Interquartilsabstände] in mmHg für das gesamte Patientenkollektiv, sowie jeweils gesondert für Probanden der PH Gruppen PAH und CTEPH. Dargestellt sind die Werte über die Zeit [min] nach Riociguat-Einnahme. Für den Wert von 0 Minuten wurde der Baselinewert verwendet. Zur Testung der Unterschiede zwischen den Veränderungen des mPAP der Gruppen PAH vs. CTEPH wurde für jeden einzelnen Messpunkt (15, 30, 45, 60, 75 und 90 min) der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. Keine Testung erreichte hierbei das Signifikanzniveau.

CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; n: Stichprobenanzahl; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; Rio: Riociguat; t: Zeit.

Im Gesamtkollektiv (Abb. 4.2.1) betrug der Baselinewert 41 [34-49] mmHg. Nach 30 Minuten wurde mit 38 [34-49] mmHg der niedrigste Wert der Testung erreicht. Gleichzeitig stellte die Differenz von 3 mmHg zwischen der 15- und 30 Minutenmarke den größten mPAP-Abfall innerhalb eines 15-minütigen Intervalls dar. Nach 60 Minuten kam es zu einem erneuten Anstieg des mPAP. Letztlich überstieg der mPAP nach 75 Minuten mit 42 [33-50] mmHg den Baselinewert. Nach 90 Minuten wurde erneut der Ausgangswert erreicht.

In der PAH-Gruppe (Abb. 4.2.2) kam es zur 30 Minutenmarke zum größten mPAP-Abfall (3 mmHg), sowie zum niedrigsten absoluten mPAP-Wert (38 [34-52] mmHg). Nach 45 Minuten wurde ein Anstieg des mPAP auf 41 [33-52] mmHg registriert. Dieser Anstieg setzte sich bis zur Messung der 90. Minute nach Einnahme fort. Mit der Messung nach

60 Minuten wurde mit 42 [33-53] mmHg erstmals der Baseline-Wert übertroffen. Der Höchstwert wurde nach 90 Minuten (44 [33-54] mmHg) erreicht.

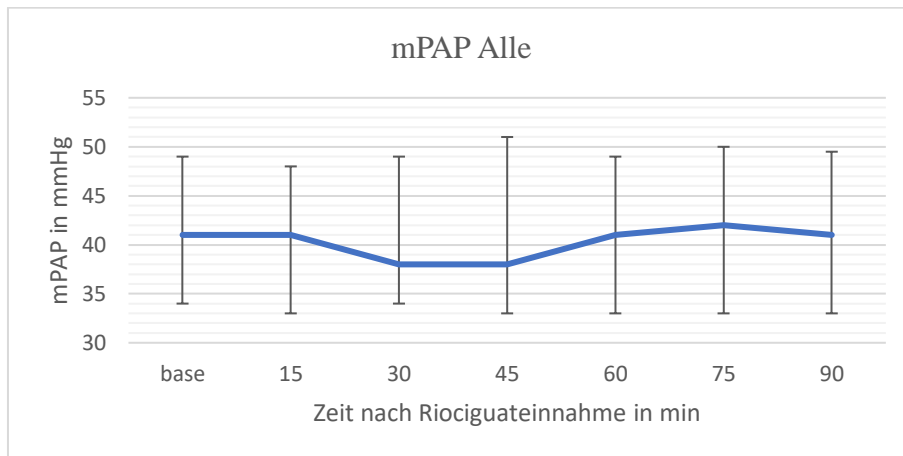


Abbildung 4.2.1 mPAP über die Zeit für das Gesamtkollektiv

Verlauf des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) als Median mit Interquartilsabständen für das gesamte Patientenkollektiv beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme.

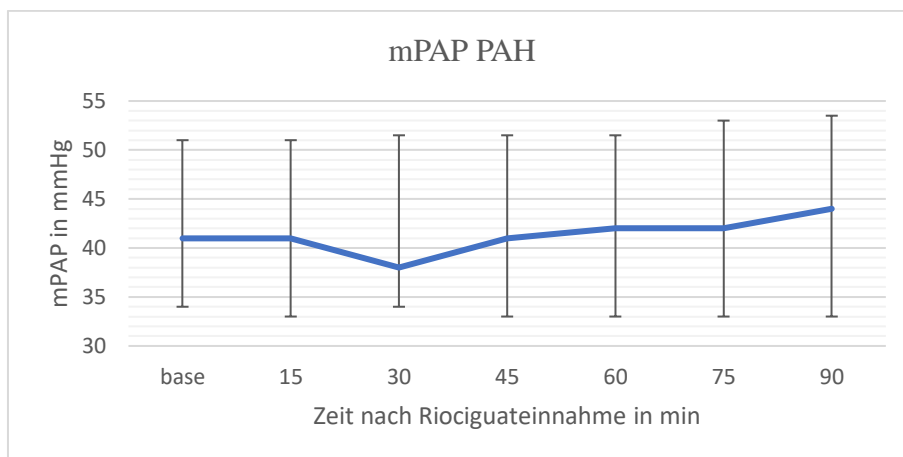


Abbildung 4.2.2 mPAP über die Zeit für Probanden der Gruppe PAH

Verlauf des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme.

Die CTEPH-Kohorte (Abb. 4.2.3) wies mit 39 [34-46] mmHg im Vergleich zur PAH-Gruppe einen niedrigeren Baselinewert auf. Der größte Abfall innerhalb eines Intervalls fiel mit nur 1 mmHg zur 30 Minutenmarke geringer aus. Der niedrigste absolute Wert wurde nach 45 Minuten mit 38 [34-48] mmHg gemessen. Zur 60 Minutenmarke kam es mit 40 [33-48] mmHg zu einem Anstieg unter Überschreitung des Baselinewertes. Der Maximalwert von 41 [34-49] mmHg wurde nach 75 Minuten erfasst. Zur 90 Minutenmessung (40 [33-49] mmHg) kam es zu einem erneuten moderaten Abfall des

mPAP. Signifikante Unterschiede zwischen den Veränderung des mPAP der PAH- und CTEPH-Gruppe wurden zu keinem Messzeitpunkt (15, 30, 45, 60, 75, 90 min) der Messungen verzeichnet.

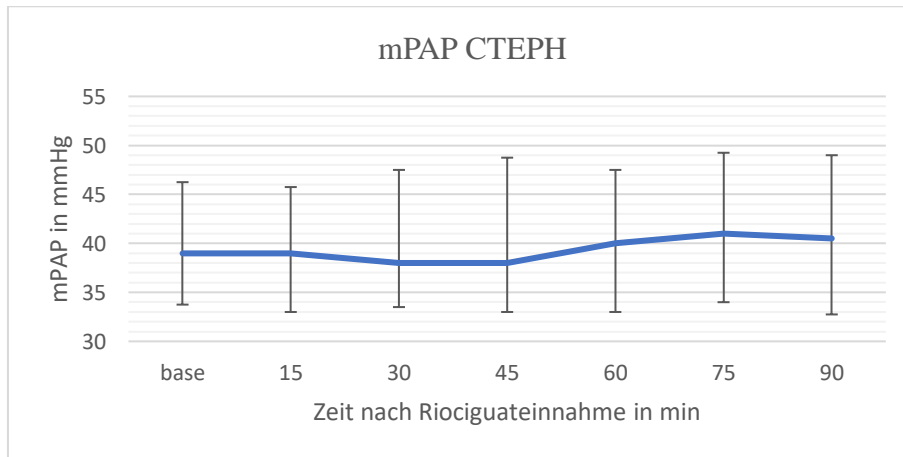


Abbildung 4.2.3 mPAP über die Zeit für Probanden der Gruppe CTEPH

Verlauf des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguat-Einnahme.

4.2.2 Veränderung der absoluten PVR-Werte

In Tab. 4.4 sind die PVR-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguat-Einnahme für alle drei Kohorten aufgeführt.

Tabelle 4.4 PVR-Werte [dyne*sec/cm⁻⁵] über die Zeit [min] nach Riociguat-Einnahme

| t nach Rio-Einnahme [min] | n _{gesamt} | PVR _{gesamt} [dyne*sec/cm ⁻⁵] | n _{PAH} | PVR _{PAH} [dyne*sec/cm ⁻⁵] | n _{CTEPH} | PVR _{CTEPH} [dyne*sec/cm ⁻⁵] |
|---------------------------|---------------------|--|------------------|---|--------------------|---|
| 0 | 51 | 583 [381-855] | 21 | 612 [405-861] | 30 | 567 [355-857] |
| 15 | 51 | 539 [364-800] | 21 | 577 [369-845] | 30 | 520 [354-761] |
| 30 | 51 | 529 [347-752] | 21 | 468 [335-788] | 30 | 542 [350-739] |
| 45 | 51 | 488 [356-720] | 21 | 481 [381-798] | 30 | 490 [338-742] |
| 60 | 50 | 489 [340-720] | 21 | 486 [366-754] | 29 | 491 [339-717] |
| 75 | 51 | 453 [323-706] | 21 | 453 [321-758] | 30 | 462 [321-705] |
| 90 | 49 | 503 [311-748] | 21 | 534 [322-748] | 28 | 486 [290-748] |

Anzahl der Probanden (n) als absolute Häufigkeit, PVR als Median [Interquartilsabstände] in dyne*sec/cm⁻⁵ für das gesamte Patientenkollektiv, sowie jeweils gesondert für Probanden der PH Gruppen PAH und CTEPH. Dargestellt sind die Werte über die Zeit [min] nach Riociguat-Einnahme. Für den Wert von 0 Minuten wurde der Baselinewert verwendet. Zur Testung der Unterschiede zwischen den Veränderungen des PVR der Gruppen PAH vs. CTEPH wurde für jeden einzelnen Messpunkt (15, 30, 45, 60, 75 und 90 min) der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. Keine Testung erreichte hierbei das Signifikanzniveau.

CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Stichprobenanzahl; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; Rio: Riociguat; t: Zeit.

Im Gesamtkollektiv (Abb. 4.2.4) war der größte Abfall des PVR um $44 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ innerhalb eines Teilintervalls bereits nach 15 Minuten zu verzeichnen. Bis einschließlich der Messung zur 75. Minute wurde ein annähernd kontinuierlicher Abfall des PVR bis auf $453 [323-706] \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ beobachtet. Dies ergab eine Gesamtreduktion des Baselinewertes ($583 [381-855] \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$) um $130 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$. Zur finalen Messung kam es zu einem erneuten Anstieg des PVR auf $503 [534-748] \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$. Dies stellte nach 90 Minuten weiterhin eine Reduktion um $68 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ des Baselinewertes dar.

Der größte Abfall innerhalb eines 15-minütigen Intervalls wurde in der PAH-Kohorte (Abb. 4.2.5) nach 30 Minuten und einer Differenz zum Vorwert von $109 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ registriert. Es folgten moderate Anstiege des PVR um $13 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ nach 45 Minuten und nochmals $5 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ nach 60 Minuten, bevor es zu einem erneuten Abfall kam. Mit der 75 Minutenmessung wurde der Minimalwert der Testung ($453 [321-758] \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$) erreicht. Damit ergab sich eine Gesamtreduktion um $159 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ in Bezug zum Baselinewert. Mit $534 [322-748] \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ zeigte der 90 Minutenwert einen erneuten Anstieg um $81 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$. Im Vergleich zum Ausgangswert vor Einnahme war jedoch weiterhin eine Reduktion um $78 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ festzuhalten.

Der Ausgangswert der CTEPH-Kohorte (Abb. 4.2.6) betrug $567 [355-857] \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$. Der Minimalwert der Testung wurde mit $462 [321-705] \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ in der Messung nach 75 Minuten erfasst. Damit ergab sich eine absolute Reduktion des PVR nach Einnahme um $105 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$. Zwischen dem 75- und 90 Minutenintervall kam es erneut zu einem Anstieg um $24 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ auf einen PVR von $486 [290-748] \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$. Im Vergleich zum Baselinewert stellte dies weiterhin eine Reduktion um $81 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ dar. Die größte Reduktion des PVR innerhalb eines 15-minütigen Abschnitts wurde mit $52 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$ zwischen 30- und 45 Minuten festgehalten. Anders als in der PAH-Gruppe zeigte sich zuvor allerdings ein Anstieg im Intervall zwischen der 15. und 30. Minute um $22 \text{ dyne}\cdot\text{sec}/\text{cm}^{-5}$.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Veränderungen der PAH- und CTEPH-Gruppe in Bezug auf den PVR wurden zu keinem Messzeitpunkt (15, 30, 45, 60, 75, 90 min) beobachtet.

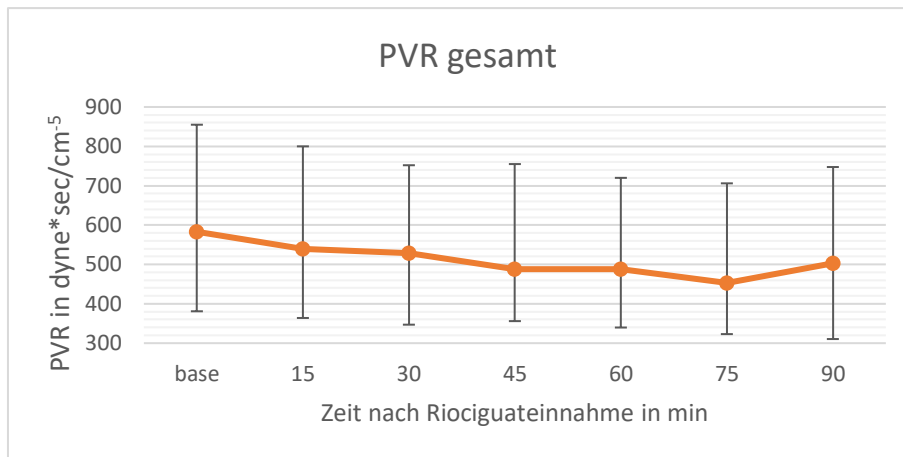


Abbildung 4.2.4 PVR über die Zeit für das Gesamtkollektiv

Verlauf des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) als Median mit Interquartilsabständen für das gesamte Patientenkollektiv beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme.

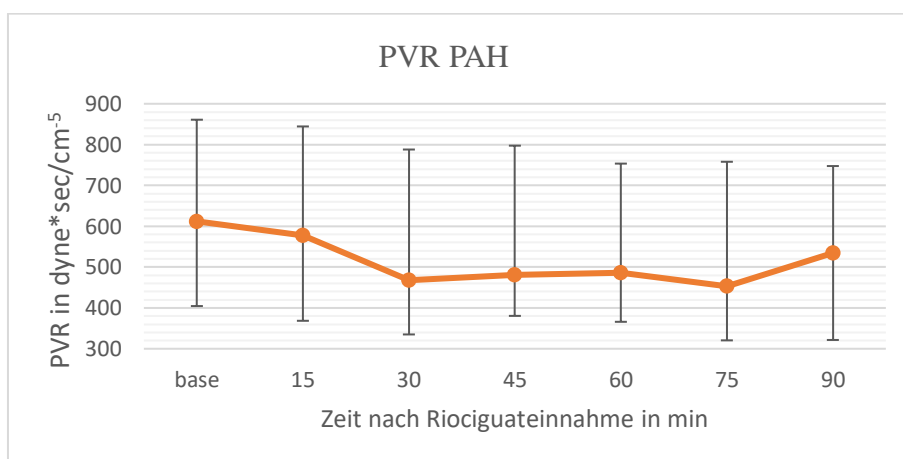


Abbildung 4.2.5 PVR über die Zeit für Probanden der Gruppe PAH

Verlauf des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme.

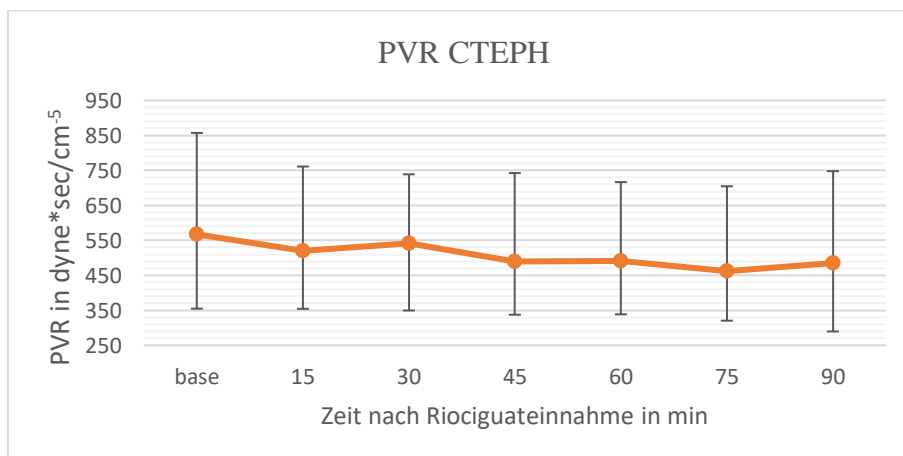


Abbildung 4.2.6 PVR über die Zeit für Probanden der Gruppe CTEPH

Verlauf des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) beginnend zur Baseline, sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme.

4.2.3 Veränderung der absoluten CI-Werte

In Tab. 4.5 sind die CI-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguat-Einnahme für das Gesamtkollektiv, sowie jeweils für die PAH- und CTEPH-Kohorte aufgeführt.

Tabelle 4.5 CI-Werte [l/min/m²] über die Zeit [min] nach Riociguat-Einnahme

| t nach Rio-Einnahme [min] | n _{gesamt} | CI _{gesamt} [l/min/m ²] | n _{PAH} | CI _{PAH} [l/min/m ²] | n _{CTEPH} | CI _{CTEPH} [l/min/m ²] |
|------------------------------|---------------------|---|------------------|--|--------------------|--|
| 0 | 51 | 2,39 ± 0,67 | 21 | 2,56 ± 0,77 | 30 | 2,27 ± 0,56 |
| 15 | 51 | 2,35 ± 0,66 | 21 | 2,51 ± 0,87 | 30 | 2,25 ± 0,45 |
| 30 | 51 | 2,46 ± 0,66 | 21 | 2,64 ± 0,83 | 30 | 2,33 ± 0,48 |
| 45 | 51 | 2,53 ± 0,63 | 21 | 2,65 ± 0,75 | 30 | 2,45 ± 0,52 |
| 60 | 50 | 2,58 ± 0,65 | 21 | 2,67 ± 0,80 | 29 | 2,51 ± 0,51 |
| 75 | 51 | 2,62 ± 0,69 | 21 | 2,73 ± 0,90 | 30 | 2,53 ± 0,50 |
| 90 | 50 | 2,62 ± 0,70 | 21 | 2,73 ± 0,89 | 29 | 2,54 ± 0,53 |

Anzahl der Probanden (n) als absolute Häufigkeit, CI als Mittelwerte ± Standardabweichung in l/min/m² für das gesamte Patientenkollektiv, sowie jeweils gesondert für Probanden der PH Gruppen PAH und CTEPH. Dargestellt sind die Werte über die Zeit [min] nach Riociguat-Einnahme. Für den Wert von 0 Minuten wurde der Baselinewert verwendet. Zur Testung der Unterschiede zwischen den Veränderungen des CI der Gruppen PAH vs. CTEPH wurde für jeden einzelnen Messpunkt (15, 30, 45, 60, 75 und 90 min) der paarweise T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde p < 0,05 festgelegt. Keine Testung erreichte hierbei das Signifikanzniveau. CI: cardiac index; CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Stichprobenanzahl; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; Rio: Riociguat; t: Zeit.

Innerhalb des ersten 15 Minutenintervalls kam es im Gesamtkollektiv (Abb. 4.2.7) zu einem moderaten Abfall des CI um 0,04 l/min/m². Nach dem 15 Minutenwert wurde ein fortlaufender Anstieg des CI bis zur 90. Minute nach Einnahme (2,62 ± 0,70 l/min/m²) verzeichnet. Damit ergab sich ein Anstieg des CI zwischen dem Baselinewert (2,39 ± 0,67 l/min/m²) und dem Maximalwert von 0,23 l/min/m². Der größte Anstieg innerhalb eines 15 Minutenintervalls wurde mit 0,11 l/min/m² zwischen dem 15 - und 30 Minutenwert beobachtet. Darauffolgend nahm die Steilheit des Anstiegs mit jedem folgenden Teilintervall ab. Dieser Trend spiegelte sich in beiden Untergruppen wider.

In der PAH-Kohorte (Abb. 4.2.8) wurde zunächst ein moderater Abfall innerhalb des ersten Teilintervalls um 0,05 l/min/m² verzeichnet. Danach kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg des CI bis zum Maximalwert von 2,73 ± 0,90 l/min/m² nach 75 Minuten. Ausgehend vom Baselinewert (2,56 ± 0,77 l/min/m²) ergab sich somit eine Zunahme um 0,17 l/min/m². Der höchste Anstieg innerhalb eines Teilintervalls wurde mit 0,13 l/min/m² zwischen der 15. und 30. Minute festgehalten.

In der CTEPH-Kohorte (Abb. 4.2.9) wurde ein Baselinewert von $2,27 \pm 0,56$ l/min/m² gemessen. Der Maximalwert der Testung wurde nach 90 Minuten ($2,54 \pm 0,53$ l/min/m²) erreicht. Damit ergab sich ein CI-Zuwachs von $0,26$ l/min/m². Auf einen moderatem Abfall im ersten Teilintervall um $0,02$ l/min/m² folgte ein durchgehender Anstieg des CI bis zum 90 Minutenwert. Der größte Anstieg innerhalb eines Teilintervalls wurde mit $0,12$ l/min/m² zwischen der 30. und 45. Minute nach Einnahme festgehalten. Ein signifikanter Unterschied zwischen der PAH- und CTEPH-Gruppe in Bezug auf den CI wurde zu keinem Zeitpunkt der Messungen (15, 30, 45, 60, 75, 90 min) festgehalten.

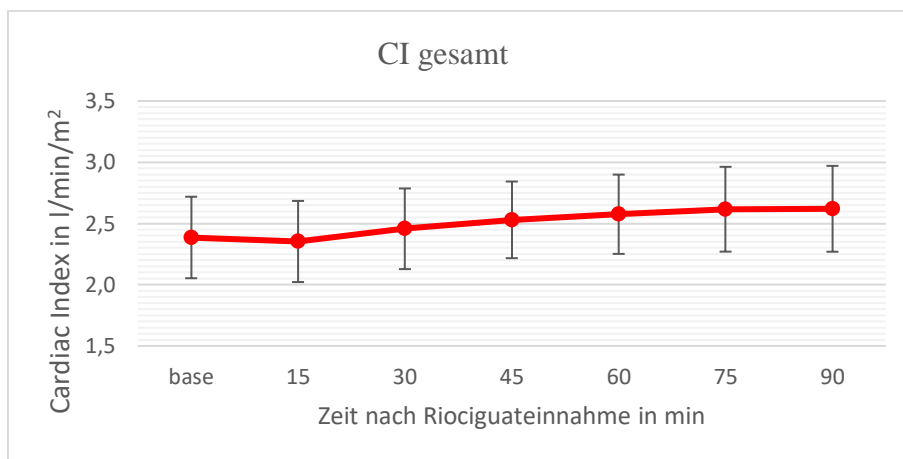


Abbildung 4.2.7 CI über die Zeit für das Gesamtkollektiv

Verlauf des cardiac index (CI) als Mittelwerte \pm Standardabweichung mit Interquartilabständen für das gesamte Patientenkollektiv beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateneinnahme.

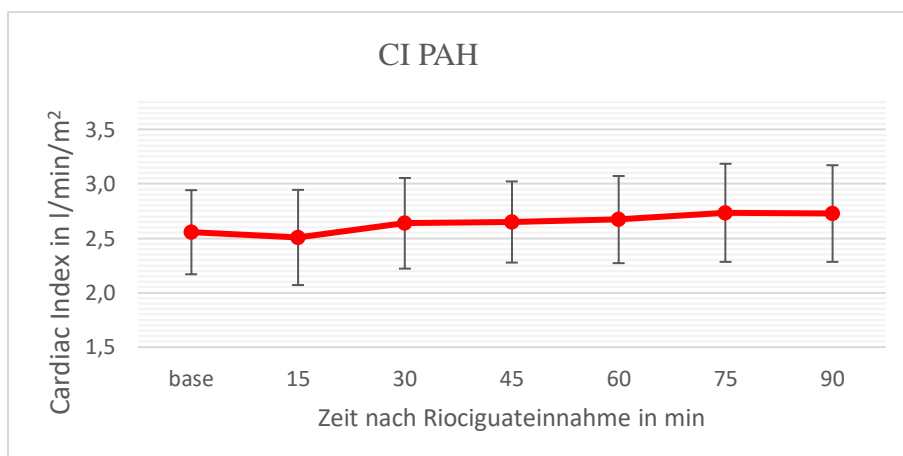


Abbildung 4.2.8 CI über die Zeit für Probanden der Gruppe PAH

Verlauf des cardiac index (CI) als Mittelwerte \pm Standardabweichung für die Probanden der Gruppe der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateneinnahme.

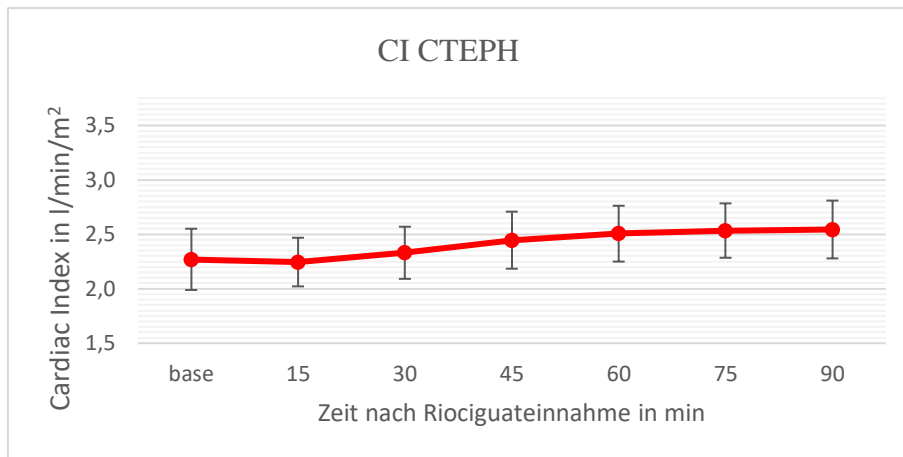


Abbildung 4.2.9 CI über die Zeit für Probanden der Gruppe CTEPH

Verlauf des cardiac index (CI) als Mittelwerte \pm Standardabweichung für die Probanden der Gruppe der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguat-Einnahme.

4.2.4 Veränderung der absoluten PAC-Werte

In Tab. 4.6 sind die PAC-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguat-Einnahme für das Gesamtkollektiv, sowie jeweils für die PAH- und CTEPH-Kohorte aufgeführt.

Tabelle 4.6 PAC-Werte [ml/mmHg] über die Zeit [min] nach Riociguat-Einnahme

| t nach Rio-Einnahme [min] | n gesamt | PAC gesamt [ml/mmHg] | n PAH | PAC _{PAH} [ml/mmHg] | n CTEPH | PAC _{CTEPH} [ml/mmHg] |
|---------------------------|----------|----------------------|-------|------------------------------|---------|--------------------------------|
| 0 | 51 | 1,365 [0,99-1,93] | 21 | 1,365 [1,02-1,63] | 30 | 1,364 [0,99-2,38] |
| 15* | 50 | 1,406 [0,97-1,91] | 21 | 1,443 [1,08-1,71] | 29 | 1,379 [0,95-2,12] |
| 30* | 50 | 1,393 [0,99-1,99] | 21 | 1,430 [1,03-1,79] | 29 | 1,323 [0,90-2,07] |
| 45 | 50 | 1,416 [1,04-2,03] | 21 | 1,558 [1,08-1,80] | 29 | 1,315 [0,95-2,23] |
| 60 | 50 | 1,364 [1,02-1,93] | 21 | 1,489 [1,02-1,69] | 29 | 1,337 [0,99-2,23] |
| 75 | 50 | 1,342 [1,01-1,96] | 21 | 1,400 [1,00-1,74] | 29 | 1,323 [0,99-2,10] |
| 90 | 50 | 1,414 [0,97-1,91] | 21 | 1,414 [0,97-1,71] | 29 | 1,369 [0,98-2,26] |

Anzahl der Probanden (n) als absolute Häufigkeit, PAC als Median [Interquartilsabstände] in ml/mmHg für das gesamte Patientenkollektiv, sowie jeweils gesondert für Probanden der PH Gruppen PAH und CTEPH. Dargestellt sind die Werte über die Zeit [min] nach Riociguat-Einnahme. Für den Wert von 0 Minuten wurde der Baselinewert verwendet. Zur Testung der Unterschiede zwischen den Veränderungen des PAC der Gruppen PAH vs. CTEPH wurde für jeden einzelnen Messpunkt (15, 30, 45, 60, 75 und 90 min) der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. Ein * markiert das Erreichen des Signifikanzniveaus. Die Testung zur 15- und 30-Minutenmarke erreichte das Signifikanzniveau.

CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; n: Stichprobenanzahl; PAC: pulmonale arterielle Kapazität; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; Rio: Riociguat; t: Zeit.

Ausgehend vom Baselinewert (1,365 [0,99-1,93] ml/mmHg) wurde im Gesamtkollektiv (Abb. 4.2.10) zunächst eine Zunahme des PAC um 0,041 ml/mmHg im ersten 15-Minutenintervall registriert. In den folgenden Messungen wurde ein fluktuierender Verlauf des PAC mit moderaten Zu- und Abnahmen beobachtet. Mit 1,416 [1,04-2,03]

ml/mmHg wurde der höchste Wert zur 45 Minutenmessung verzeichnet. Dies stellte eine Zunahme von 0,051 ml/mmHg im Vergleich zur Baseline dar. Der niedrigste Wert wurde mit 1,342 [1,01-1,96] ml/mmHg nach 75 Minuten festgehalten. Zum größten PAC Zugewinn innerhalb eines Teilintervalls kam es zwischen der 75. und 90. Minute. Somit ergab sich nach 90 Minuten ein Anstieg des PAC um 0,049 ml/mmHg im Vergleich zum Ausgangswert vor Einnahme.

Auch bei der gesonderten Betrachtung der PAH-Gruppe (Abb. 4.2.11) fiel ein fluktuierender Verlauf der PAC-Werte auf. Auf einen initialen Anstieg nach 15 Minuten um 0,078 ml/mmHg, folgte zunächst ein Abfall um 0,013 mmHg. Zur 45 Minutenmarke wurde mit 1,558 [1,08-1,80] ml/mmHg der Höchstwert der gesamten Messung beobachtet. Dies stellte eine Zunahme von 0,193 ml/mmHg im Vergleich zur Baseline dar. Der größte Zugewinn innerhalb eines Teilintervalls wurde mit 0,128 ml/mmHg ebenfalls zwischen der 30 - und 45 Minutenmessung beobachtet. Ausgehend vom Maximalwert kam es bis zur 90 Minutenmarke zu einem Abfall bis auf 1,414 [0,97-1,71] ml/mmHg. Dies stellte im Vergleich zum Baselinewert weiterhin eine Zunahme von 0,049 ml/mmHg dar.

In der CTEPH-Kohorte (Abb. 4.2.12) kam es ebenfalls nach initialem moderaten PAC-Anstieg zu einem fluktuierenden Verlauf. Der 15 Minutenwert war dabei mit 1,379 [0,95-2,12] ml/mmHg bereits der Höchstwert der gesamten Messung. Dies stellte eine Zunahme von lediglich 0,015 ml/mmHg im Vergleich zur Baseline dar. Der größte Anstieg innerhalb eines Teilintervalls war mit 0,046 ml/mmHg zwischen der 75. und 90. Minute zu verzeichnen. Die größte Reduktion innerhalb eines Teilintervalls wurde mit einem Abfall von 0,056 ml/mmHg bereits zwischen der 15. und 30. Minute beobachtet. Im Vergleich zum Baselinewert zeigte sich nach 90 Minuten ausschließlich ein geringer Zugewinn von 0,05 ml/mmHg.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den PAC-Veränderungen der PAH- und CTEPH-Gruppe wurde zur 15- ($p = 0,014$) und 30-Minutenmessung ($p = 0,035$) festgehalten.

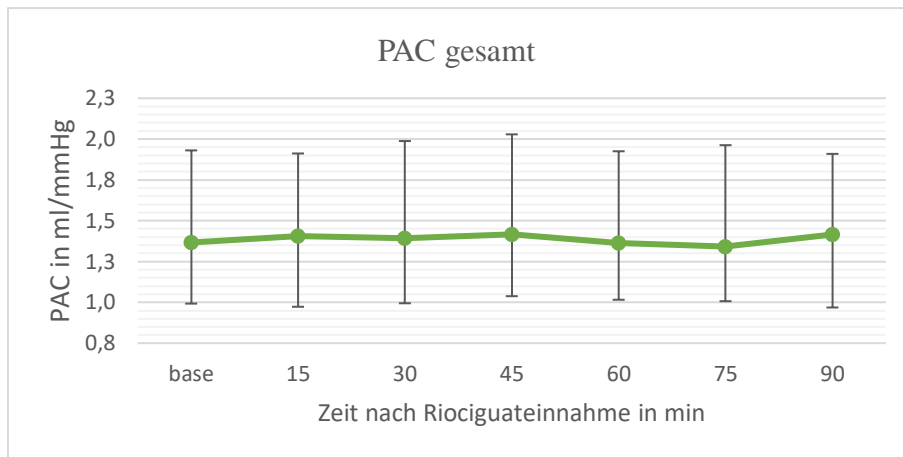


Abbildung 4.2.10 PAC über die Zeit für das Gesamtkollektiv

Verlauf der pulmonalen arteriellen Kapazität (PAC) als Median mit Interquartilsabständen für das gesamte Patientenkollektiv beginnend zur Baseline (PAC), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme.

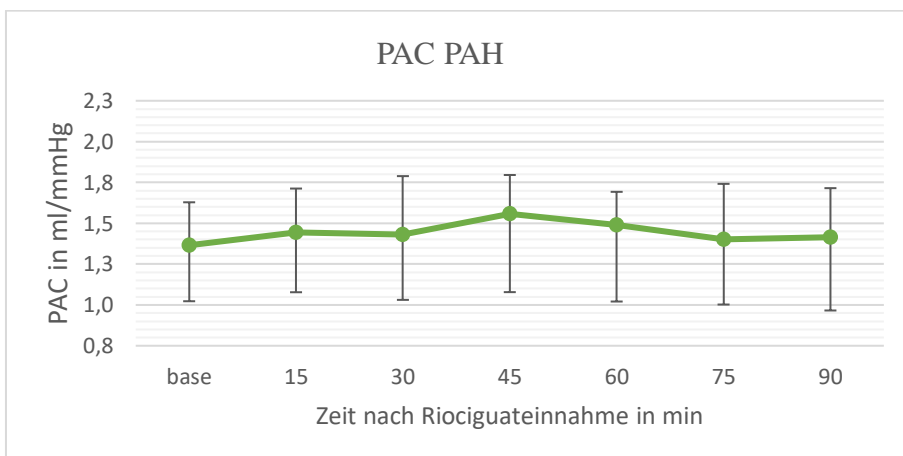


Abbildung 4.2.11 PAC über die Zeit für Probanden der Gruppe PAH

Verlauf der pulmonalen arteriellen Kapazität (PAC) als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) beginnend zur Baseline (base), sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme.

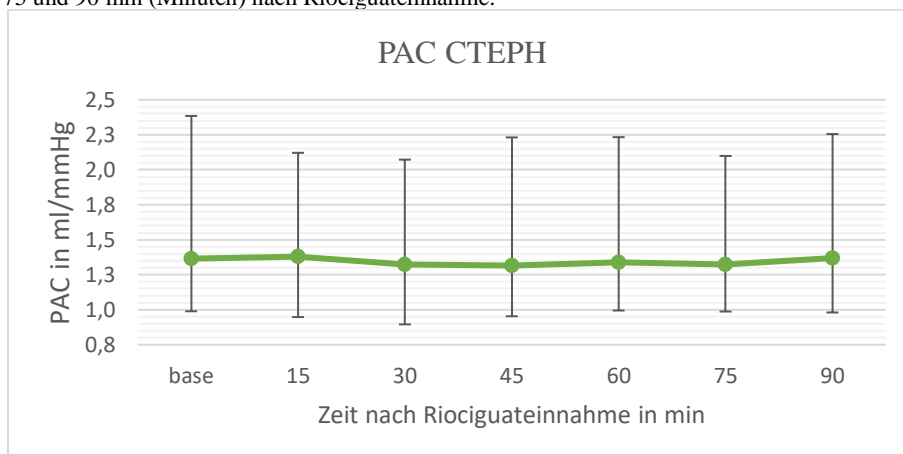


Abbildung 4.2.12 PAC über die Zeit für Probanden der Gruppe CTEPH

Verlauf der pulmonalen arteriellen Kapazität (PAC) als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) beginnend zur Baseline, sowie in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme.

4.3 Relative Veränderung der hämodynamischen Parameter

4.3.1 Relative Veränderung des mPAP nach Riociguat-Einnahme

In Abb. 4.3.1 sind die relativen mPAP-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguat-Einnahme für das Gesamtkollektiv dargestellt.

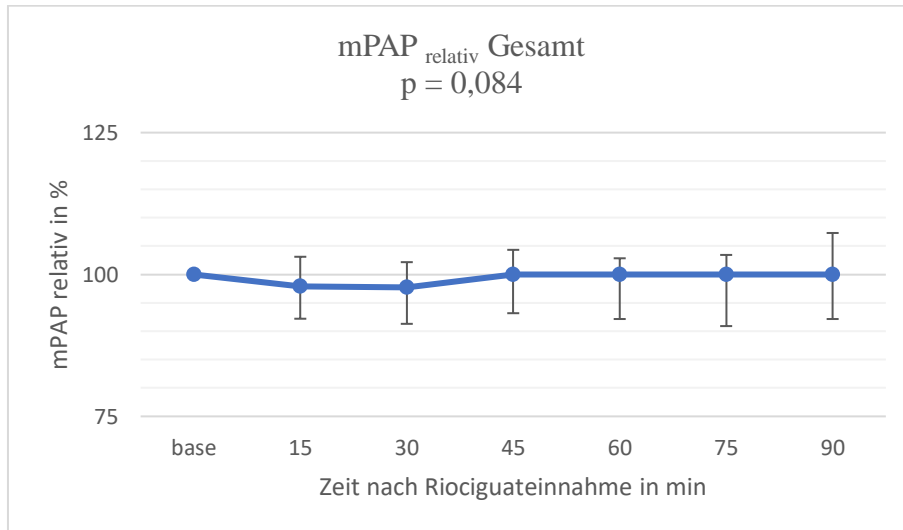


Abbildung 4.3.1 Relative Veränderung des mPAP für das Gesamtkollektiv

Relative Veränderungen des mPAP in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für das gesamte Patientenkollektiv beginnend zur (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguat-Einnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des mPAP über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck

Der niedrigste relative mPAP wurde für das Gesamtkollektiv mit 98 [102-91] % nach 30 Minuten festgehalten. Der Abfall um 2 % zwischen der Baseline- und 15-Minutenmessung stellte die maximale relative Reduktion innerhalb eines Intervalls dar. Zur 45-Minutenmarke wurde der Ausgangswert erneut erreicht. Zu keinem Zeitpunkt der Messung wurde der Baselinewert überschritten. Ein signifikanter Einfluss von Riociguat auf den mPAP des Gesamtkollektivs im Rahmen der Testung wurde nicht beobachtet ($p=0,084$).

In Abb. 4.3.2 sind die relativen mPAP-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguat-Einnahme für die PAH-Gruppe aufgezeigt. Eine Reduktion um 3 % wurde zwischen der 15- und 30- bzw. der 60- und 75 Minutenmessung festgehalten. Dies stellte jeweils den maximalen Abfall innerhalb eines 15-Minutenintervalls dar. Mit 93 [103-89] % wurde der niedrigste relative mPAP nach 75 Minuten festgehalten. Zu keinem Zeitpunkt der Messung wurde der Median des Baselinewertes überschritten. Der Einfluss

von Riociguat auf den relativen mPAP des PAH-Kollektivs im Rahmen der Testung erreichte statistische Signifikanz ($p = 0,026$).

In Abb. 4.3.3 sind die relativen mPAP-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für die CTEPH-Gruppe aufgeführt.

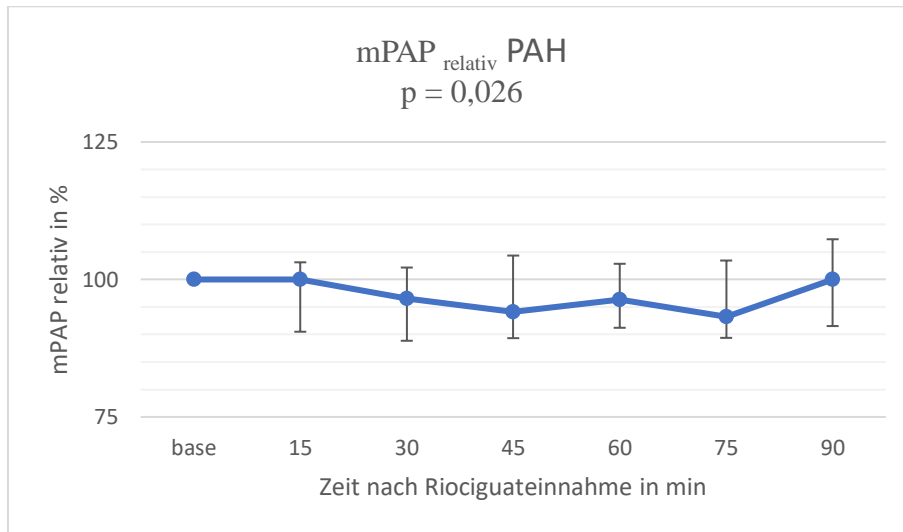


Abbildung 4.3.2 Relative Veränderung des mPAP für Probanden der Gruppe PAH.

Relative Veränderungen des mPAP in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe PAH beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des mPAP über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck. PAH: pulmonale arterielle Hypertonie

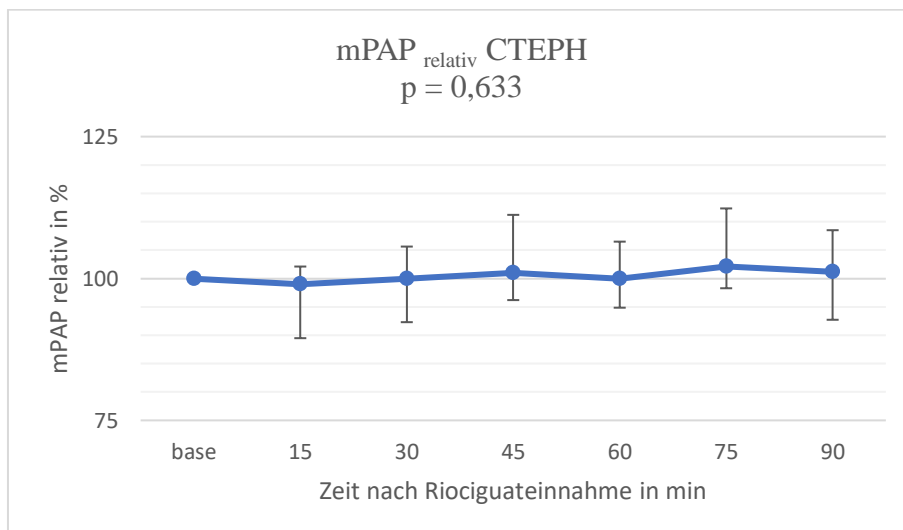


Abbildung 4.3.3 Relative Veränderung des mPAP für Probanden der Gruppe CTEPH.

Relative Veränderungen des mPAP in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe CTEPH beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des mPAP über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck.

Der Minimalwert wurde mit lediglich 99 [106-94] % nach 15 Minuten gemessen. Eine Abnahme um 1 % zwischen der Baseline- und 15-Minutenmessung stellte gleichzeitig die maximale relative Reduktion innerhalb eines Teilintervalls dar. Mit der 45 Minutenmarke wurde der Ausgangswert erstmals überschritten. Der Maximalwert wurde mit 102 [108-98] % nach 75 Minuten erreicht. Ein signifikanter Einfluss von Riociguat auf den Verlauf des relativen mPAP der CTEPH-Kohorte wurde nicht nachgewiesen ($p = 0,084$).

4.3.2 Relative Veränderung des PVR nach Riociguateinnahme

In Abb. 4.3.4 sind die relativen PVR-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für das Gesamtkollektiv dargestellt.

Bis einschließlich des 60 Minutenwertes kam es zu einer kontinuierlichen Abnahme des relativen PVR. Eine maximale Reduktion innerhalb eines 15-minütigen Intervalls wurde mit einem Abfall von 4 % zwischen der 15- und 30-Minutenmessung festgehalten. Mit 87 [96-76] % wurde der niedrigste relative PVR nach 60 Minuten gemessen. Zwischen dem 75- und 90 Minutenintervall kam es erstmals zu einer Zunahme um 2 % auf letztlich 89 [96-78] %. Der Einfluss von Riociguat auf den relativen PVR des Gesamtkollektivs im Rahmen der Testung erreichte hierbei statistische Signifikanz ($p < 0,0001$).

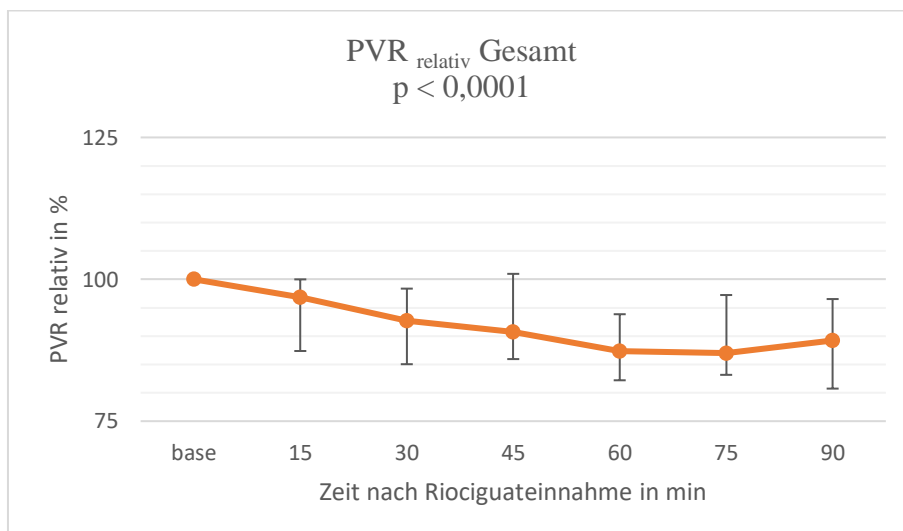


Abbildung 4.3.4 Relative Veränderung des PVR für das Gesamtkollektiv

Relative Veränderungen des PVR in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für das gesamte Patientenkollektiv beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des PVR über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand.

In Abb. 4.3.5 sind die relativen PVR-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für die PAH-Gruppe aufgezeigt.

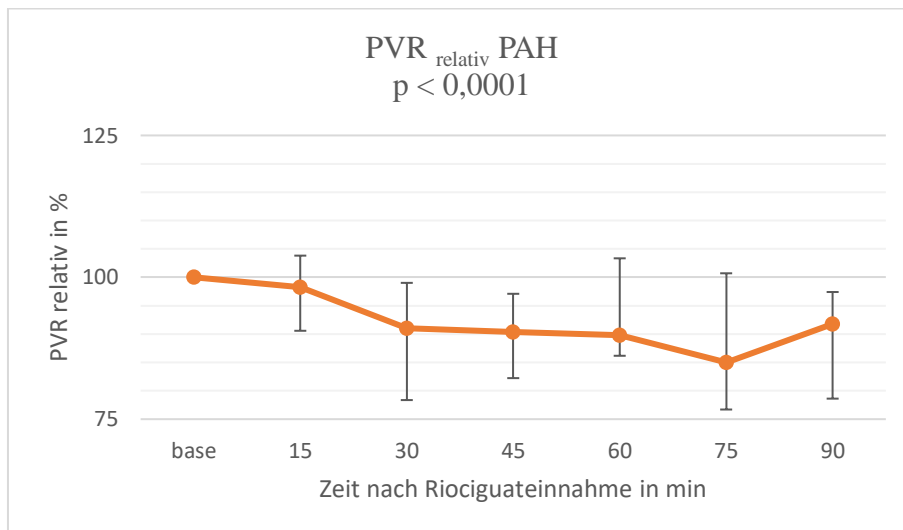


Abbildung 4.3.5 Relative Veränderung des PVR für Probanden der Gruppe PAH.

Relative Veränderungen des PVR in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe PAH beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des PVR über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand.

Der Minimalwert der Messung wurde mit 85 [101-77] % nach 75 Minuten erreicht. Die maximale Reduktion innerhalb eines 15-minütigen Intervalls wurde mit einer Abnahme von 7% zwischen der 15- und 30-Minutenmessung verzeichnet. Zur 90 Minutenmessung kam es erstmals seit Beginn der Medikamententestung zu einem erneuten Anstieg des relativen PVR auf 92 [97-76] %. Der Einfluss von Riociguat auf den relativen PVR des PAH-Kollektivs im Rahmen der Testung erreichte statistische Signifikanz ($p < 0,0001$). In Abb. 4.3.6 sind die relativen PVR-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für das CTEPH-Kollektiv aufgeführt.

Die maximale Reduktion innerhalb eines Teilintervalls wurde wie bereits in der PAH-Kohorte mit einem Abfall von 7 % beobachtet. Diese rapide Abnahme wurde jedoch erst zwischen der 30- und 45-Minutenmessung registriert. Der Minimalwert der Testung wurde mit 85 [91-74] % zur 60 Minutenmarke verzeichnet. Zwischen dem 60- und 90 Minutenintervall wurde eine Zunahme um 3 % auf schließlich 88 [93-75] % beobachtet. Der Einfluss von Riociguat auf den relativen PVR der CTEPH-Gruppe im Rahmen der Testung erreichte hierbei statistische Signifikanz ($p < 0,0001$).

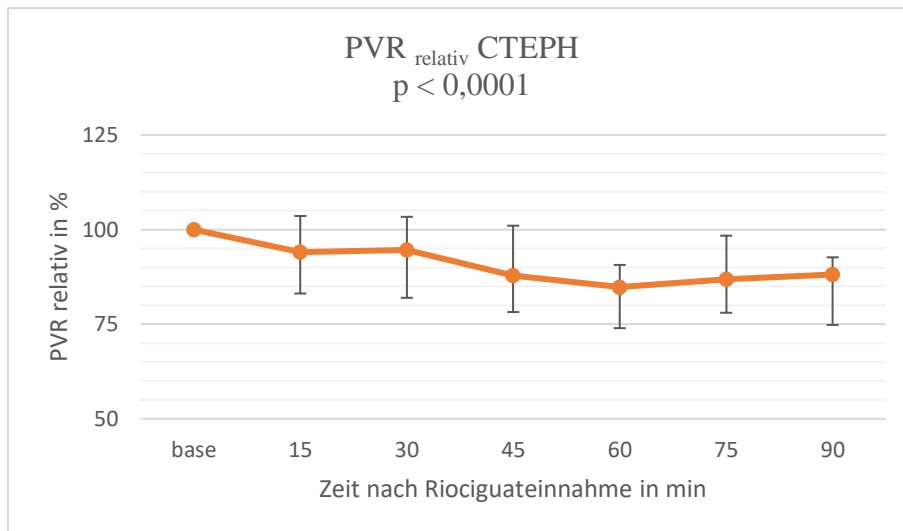


Abbildung 4.3.6 Relative Veränderung des PVR für Probanden der Gruppe CTEPH.

Relative Veränderungen des PVR in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe CTEPH beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des PVR über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand.

4.3.3 Relative Veränderung des CI nach Riociguateinnahme

In Abb. 4.3.7 sind die relativen CI-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für das Gesamtkollektiv dargestellt.

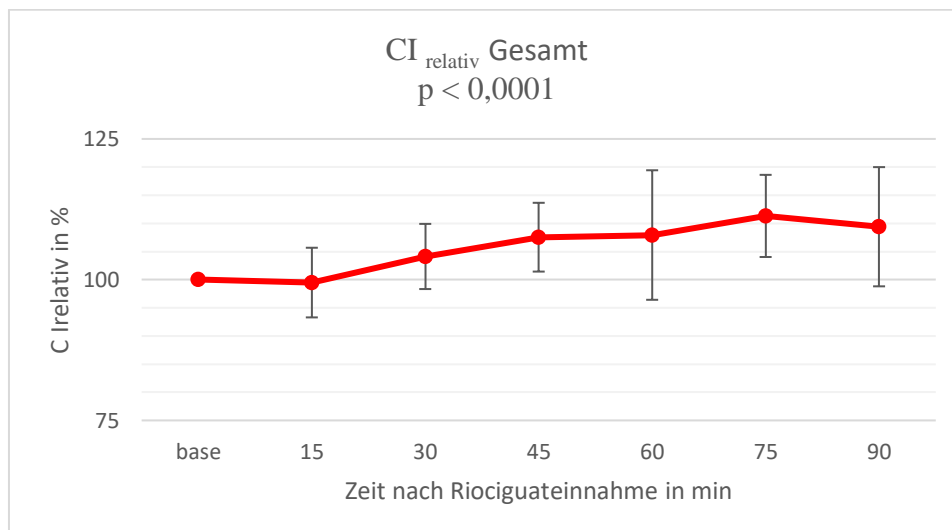


Abbildung 4.3.7 Relative Veränderung des CI für das Gesamtkollektiv

Relative Veränderungen des CI in Prozent als Mittelwerte \pm Standardabweichung für das gesamte Patientenkollektiv beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des CI über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde eine ANOVA durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. CI: cardiac index

Nach einem initialen Abfall innerhalb der ersten 15 Minuten ist ein kontinuierlicher Anstieg des relativen CI bis einschließlich der 75. Minute zu verzeichnen. Der maximale Mittelwert wurde folglich mit $111 \pm 8 \%$ nach 75 Minuten festgehalten. Mit einem Anstieg um 5 % wurde die größte Zunahme innerhalb eines Intervalls zwischen der 15- und 30-Minutenmessung registriert. Im letzten Teilintervall kam es zu einem moderaten Abfall um 2 % auf einen 90 Minutenwert von $109 \pm 11 \%$. Der Einfluss von Riociguat auf den relativen CI des Gesamtkollektivs erreichte statistische Signifikanz ($p < 0,0001$). In Abb. 4.3.8 sind die relativen CI-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für das PAH-Kollektiv aufgezeigt.

Der Maximalwert wurde mit $108 \pm 7 \%$ erst nach 75 Minuten registriert. Zuvor kam es nach einem initialen Abfall um 3 % zur 15 Minutenmessung zu einem kontinuierlichen Anstieg des relativen CI. Die größte Zunahme wurde mit 6 % innerhalb eines Teilintervalls zwischen der 15- und 30-Minutenmessung festgehalten. Im letzten Teilintervall kam es zu einem erneuten moderaten Abfall um 1 % auf einen 90 Minutenwert von $108 \pm 7 \%$. Der Einfluss von Riociguat auf den relativen CI des PAH-Kollektivs im Rahmen der Testung erreichte hierbei statistische Signifikanz ($p < 0,0001$).

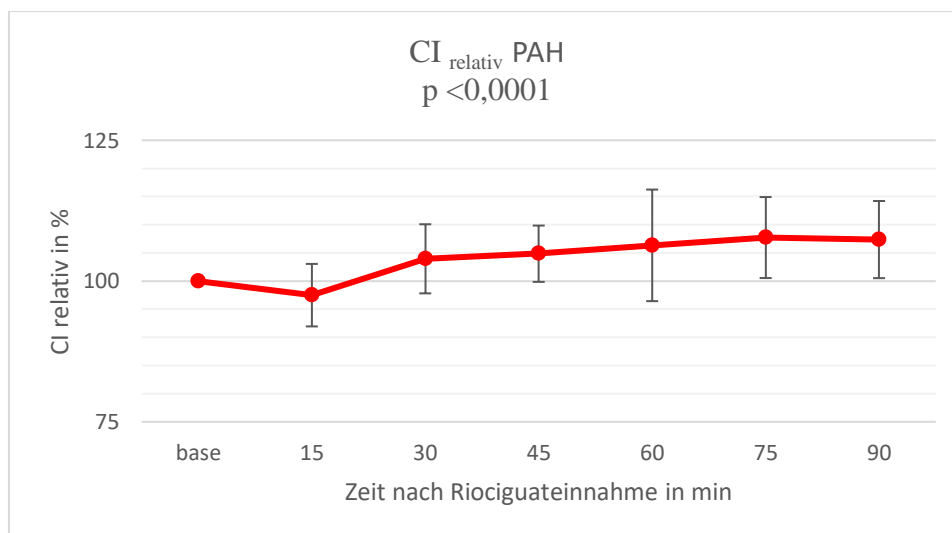


Abbildung 4.3.8 Relative Veränderung des CI für Probanden der Gruppe PAH.

Relative Veränderungen des CI in Prozent als Mittelwerte \pm Standardabweichung für die Probanden der Gruppe PAH beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des CI über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde eine ANOVA durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. CI: cardiac index; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie

In Abb. 4.3.9 sind die relativen CI-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für das CTEPH-Kollektiv aufgeführt.

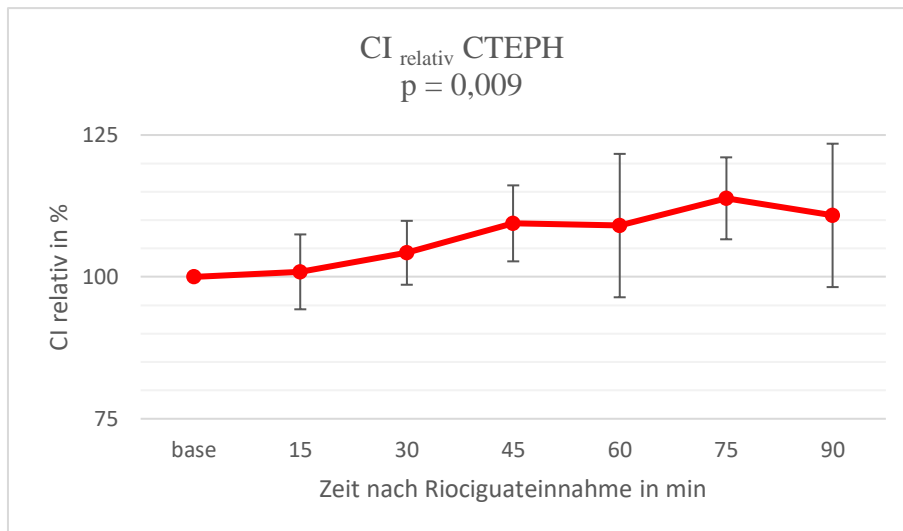


Abbildung 4.3.9 Relative Veränderung des CI für Probanden der Gruppe CTEPH.

Relative Veränderungen des CI in Prozent als Mittelwerte \pm Standardabweichung für die Probanden der Gruppe CTEPH beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 *min* (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des CI über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde eine ANOVA durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. CI: cardiac index; CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

Bis einschließlich der 75 Minutenmessung ist ein kontinuierlicher Anstieg des relativen CI zu verzeichnen. Mit einer Zunahme von 5 % wurde der größte Anstieg des CI innerhalb eines Teilintervalls zwischen der 15- und 30-Minutenmessung festgehalten. Der relative maximale Mittelwert der gesamten Testung wurde mit 114 ± 7 % nach 75 Minuten gemessen. Im letzten Teilintervall kam es zu einem erneuten moderaten Abfall um 3 % auf einen 90 Minutenwert von 111 ± 13 %. Der Einfluss von Riociguat auf den relativen CI der CTEPH-Gruppe im Rahmen der Testung erreichte hierbei statistische Signifikanz ($p < 0,0001$).

4.3.4 Relative Veränderung des PAC nach Riociguateinnahme

In Abb. 4.3.10 sind die relativen PAC-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für das Gesamtkollektiv dargestellt.

Ein kontinuierlicher Anstieg des PAC wurde zunächst bis zur 60 Minutenmarke verzeichnet. Der 60 Minutenmedian stellt mit $106 [112-91]$ % den Höchstwert der Messung dar. Der maximale Anstieg innerhalb eines Teilintervalls wurde zwischen der Baseline- und 15 - bzw. zwischen der 30 und 45 - Minutenmessung festgehalten. Im Intervall zwischen der 60- und 90-Minutenmarke wurde ein Abfall um 2 % registriert. Der Ausgangswert zur Baseline wurde zu keinem Zeitpunkt nach Einnahme unterboten. Der Einfluss von Riociguat auf den PAC des Gesamtkollektivs erreichte im Rahmen der Testung keine statistische Signifikanz ($p = 0,216$).

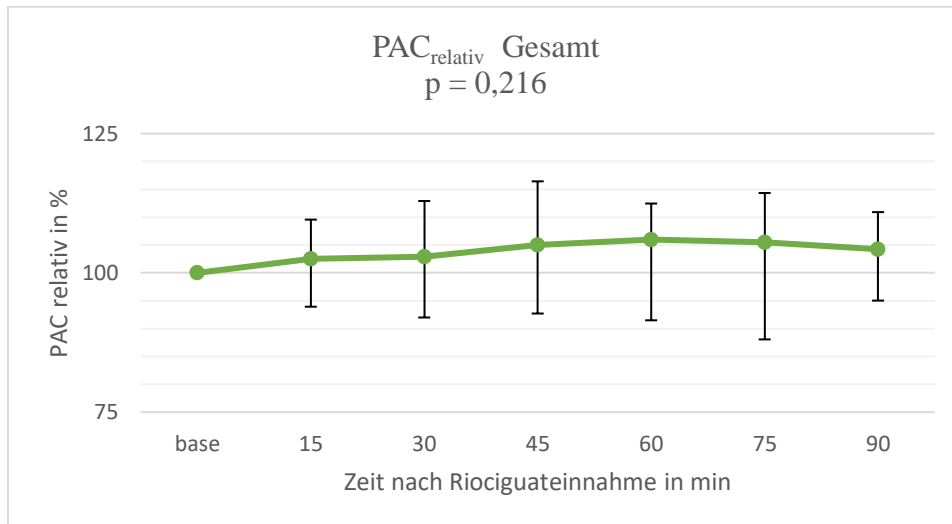


Abbildung 4.3.10 Relative Veränderung des PAC für das Gesamtkollektiv.

Relative Veränderungen des PAC in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für das gesamte Patientenkollektiv beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 *min* (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des PAC über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. PAC: pulmonal arterielle Kapazität

In Abb. 4.3.11 sind die relativen PAC-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für die PAH-Gruppe aufgezeigt.

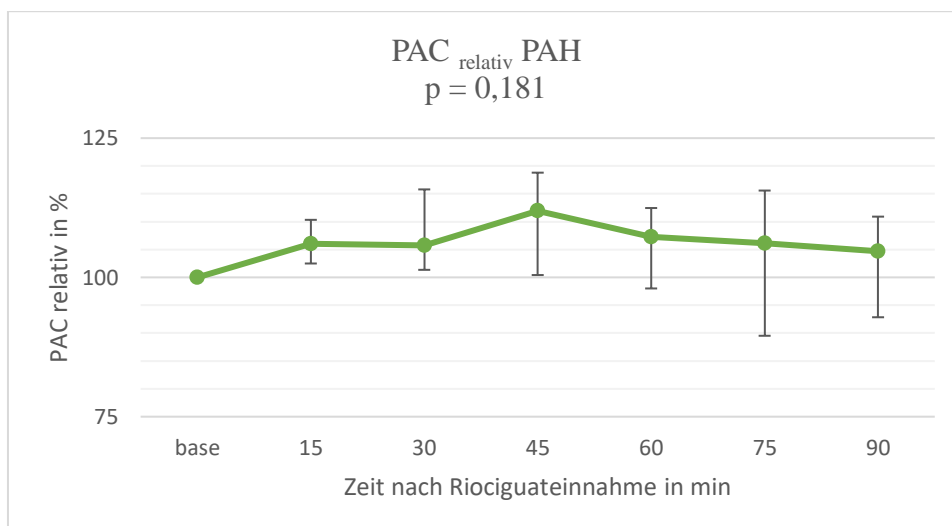


Abbildung 4.3.11 Relative Veränderung des PAC für Probanden der Gruppe PAH.

Relative Veränderungen des PAC in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe PAH beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 *min* (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des PAC über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. PAC: pulmonal arterielle Kapazität; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie.

Der Höchstwert der Testung wurde mit 112 [100-119] % zur 45 Minutenmessung festgehalten. Der maximale Zuwachs innerhalb eines Teilintervalls wurde zwischen der Baseline- und 15 - bzw. zwischen der 30 und 45 - Minutenmessung verzeichnet. Im

Intervall zwischen der 45- und 90-Minutenmarke wurde ein kontinuierlicher Abfall um 7 % registriert. Der Ausgangswert zur Baseline wurde ebenfalls zu keinem Zeitpunkt nach Einnahme unterboten. Der Einfluss von Riociguat auf den PAC der PAH-Gruppe erreichte im Rahmen der Testung keine statistische Signifikanz ($p = 0,181$).

In Abb. 4.3.12 sind die relativen PAC-Werte über den zeitlichen Verlauf von 90 Minuten nach Riociguateinnahme für die CTEPH-Gruppe aufgeführt.

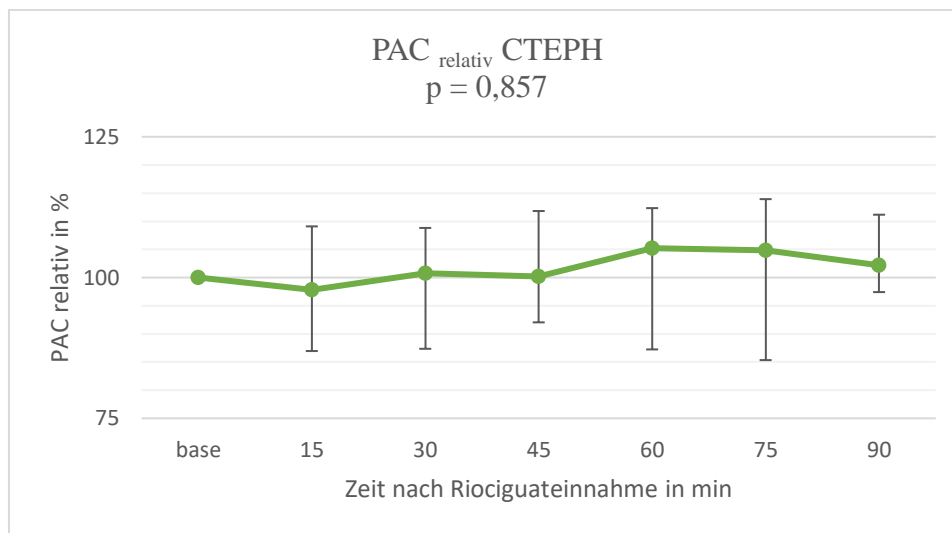


Abbildung 4.3.12 Relative Veränderung des PAC für Probanden der Gruppe CTEPH.

Relative Veränderungen des PAC in Prozent als Median mit Interquartilsabständen für die Probanden der Gruppe CTEPH beginnend zur Baseline (100%), in den Abständen von 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min (Minuten) nach Riociguateinnahme. Zur Untersuchung des Riociguat-Effektes auf den Verlauf des PAC über den gesamten Untersuchungszeitraum (0 bis 90 Minuten) wurde der Friedman-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ festgelegt. CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAC: pulmonal arterielle Kapazität.

Innerhalb des ersten 15-Minutenintervalls nach Einnahme kam es zu einem Abfall um 2 %. Danach wurde ein Anstieg bis einschließlich der 60 Minutenmarke verzeichnet. Mit einem Median von 105 [112-87] war nach 60 Minuten der Höchstwert erreicht. Der maximale Zuwachs von 5 % wurde ebenfalls zwischen der 45- und 60-Minutenmarke beobachtet. Zwischen der 60 und 90 Minutenmarke zeigte sich eine Reduktion um 3 % auf letztlich 102 [111-97] %. Der Einfluss von Riociguat auf den PAC der CTEPH-Gruppe erreichte im Rahmen der Testung keine statistische Signifikanz ($p = 0,857$).

4.4 Logistische Regressionsanalysen

4.4.1 Regressionsanalysen in Bezug auf den Verlauf des PVR

In Tabelle 4.7 und 4.8 wurde der Einfluss diverser Variablen auf die dichotomierte Reduktion des relativen PVR innerhalb von 90 Minuten nach Einnahme untersucht. Die Analysen testen jeweils den Einfluss auf eine relative Reduktion des PVR um 12 % .

Tabelle 4.7 Univariate Analyse: Prädikativer Wert auf den Verlauf des PVR

| | n | B | Exp(B) | P | R ² |
|-------------|-----------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| Alter | 51 | -0,037 | 0,963 | 0,085 | 0,085 |
| BMI | 51 | 0,009 | 1,009 | 0,826 | 0,001 |
| 6MWD | 26 | 0,009 | 1,009 | 0,027 | 0,301 |
| Crea | 40 | -0,093 | 0,911 | 0,919 | 0,000 |
| mPAP | 51 | 0,484 | 1,622 | 0,665 | 0,005 |
| sPAP | 51 | 1,707 | 5,514 | 0,136 | 0,061 |
| dPAP | 51 | 1,889 | 6,612 | 0,079 | 0,087 |
| PCWP | 51 | 0,408 | 1,504 | 0,348 | 0,024 |
| BNP | 38 | 0,294 | 1,342 | 0,309 | 0,037 |
| PVR | 51 | 0,753 | 2,122 | 0,220 | 0,040 |
| RAP | 51 | 0,877 | 2,404 | 0,049 | 0,112 |
| TAPSE_PASP | 45 | -0,327 | 0,721 | 0,861 | 0,001 |

Univariate Regressionsanalyse des dichotomierten Verlaufes des PVR nach Medikamenteneinnahme. Das Modell testet auf eine Reduktion des PVR > 12% bzw. auf relative Werte des PVR < 88% ausgehend vom Baseline-Wert (100%). Nicht-normalverteilte Baselineparameter wurden zuvor mit dem natürlichen Logarithmus transformiert. Das Signifikanzniveau der Variablen wird bei $p < 0,05$ erreicht. Fettdruck bei Erreichen des Signifikanzniveaus. Anzahl der Probanden (n) als absolute Häufigkeit dargestellt. R² ist nach Nagelkerke angegeben.

6MWD: 6-min walking distance ; B: Regressionskoeffizient; BMI: body mass index; Crea: Kreatinin; BNP: B-natriuretisches Peptid; Exp(B): Odd's Ratio; n: Stichprobenanzahl; PCWP: Wedge-Druck; PAP: pulmonalarterieller Druck (mPAP: mittlerer PAP; sPAP: systolischer PAP; dPAP: diastolischer PAP); PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; R²: Bestimmtheitsmaß für Modellgüte; RAP: rechtsatrialer Druck; TAPSE_PASP: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion_Pulmonary Artery Systolic Pressure;

Im Rahmen der univariaten Analysen (Tab. 4.7) wurde das Signifikanzniveau ausschließlich im Modell für 6MWD ($p = 0,027$; $R^2 = 0,301$) und RAP ($p = 0,049$; $R^2 = 0,877$) erreicht. Beide Modelle wiesen ein Odd's Ratio > 1 ($\text{Exp}(B)_{6MWD} = 1,009$; $\text{Exp}(B)_{RA} = 2,404$) bei positiven Regressionskoeffizienten auf. Somit ist eine Assoziation der 6MWD- und RA-Werte zur Baseline mit einer relativen Reduktion des PVR > 12 % im Rahmen der Testung gegeben. Eine statistisch signifikante Assoziation der restlichen Variablen mit der Veränderung des relativen PVR blieb aus.

In der bivariaten Analyse (Tabelle 4.8) des Einflusses von Alter und RA auf den Verlauf des PVR wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Tabelle 4.8 Bivariate Analyse: Prädikativer Wert von Alter und RA auf den Verlauf des PVR

| | N | B | Exp(B) | P | R ² |
|-------|----|--------|--------|-------|----------------|
| Alter | 51 | -0,037 | 0,963 | 0,113 | 0,287 |
| RAP | 51 | 0,843 | 2,322 | 0,059 | 0,287 |

Bivariate Regressionsanalyse des dichotomierten Verlaufes des PVR nach Medikamenteneinnahme für das Alter und den rechtsatrialen Druck. Das Modell testet auf eine Reduktion des PVR > 12% bzw. auf relative Werte des PVR < 88% ausgehend vom Baseline-Wert (100 %). Nicht-normalverteilte Baselineparameter wurden zuvor mit dem natürlichen Logarithmus transformiert. Das Signifikanzniveau der Variablen wird bei $p < 0,05$ erreicht. Fettdruck bei Erreichen des Signifikanzniveaus. Anzahl der Probanden (n) als absolute Häufigkeit dargestellt. R² ist nach Nagelkerke angegeben. Für Abkürzungen siehe Tab.4.7

4.4.1 Regressionsanalysen in Bezug auf den Verlauf des CI

In Tabelle 4.9 und 4.10 wurde die Einflussnahme diverser Variablen auf den Anstieg des relativen CI innerhalb von 90 Minuten nach Einnahme untersucht. Die Analysen testen jeweils den Einfluss der Variablen auf den relativen Zugewinn des CI um > 11 %.

Tabelle 4.9 Univariate Analyse: Prädikativer Wert auf den Verlauf des CI

| | N | B | Exp(B) | P | R ² |
|-------------|-----------|---------------|--------------|--------------|----------------|
| Alter | 34 | 0,031 | 1,032 | 0,177 | 0,076 |
| mPAP | 34 | -0,645 | 0,525 | 0,622 | 0,010 |
| dPAP | 34 | -0,931 | 0,394 | 0,407 | 0,027 |
| sPAP | 34 | -1,121 | 0,326 | 0,451 | 0,023 |
| PCWP | 34 | -1,169 | 0,311 | 0,049 | 0,180 |
| PVR | 34 | 1,598 | 4,944 | 0,048 | 0,167 |
| RAP | 34 | -0,511 | 0,600 | 0,261 | 0,052 |
| BNP | 24 | 0,217 | 1,242 | 0,495 | 0,027 |
| TAPSE_PASP | 34 | -5,726 | 0,003 | 0,077 | 0,170 |

Univariate Regressionsanalyse des dichotomierten Verlaufes des CI nach Medikamenteneinnahme. Das Modell testet auf Anstieg des CI > 11 % bzw. auf relative Werte des CI > 111 % ausgehend vom Baseline-Wert (100 %). Nicht-normalverteilte Baselineparameter wurden zuvor mit dem natürlichen Logarithmus transformiert. Das Signifikanzniveau der Variablen wird bei $p < 0,05$ erreicht. Fettdruck bei Erreichen des Signifikanzniveaus. Anzahl der Probanden (n) als absolute Häufigkeit dargestellt. R² ist nach Nagelkerke angegeben.

6MWD: 6-min walking distance ; B: Regressionskoeffizient; BNP: B-natriuretisches Peptid; Exp(B): Odd's Ratio; n: Stichprobenanzahl; PCWP: Wedge-Druck; PAP: pulmonalerarterieller Druck (mPAP: mittlerer PAP; sPAP: systolischer PAP; dPAP: diastolischer PAP); PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; R²: Bestimmtheitsmaß für Modellgüte; RAP: rechtsatrialer Druck; TAPSE_PASP: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion_Systolic Pulmonary Artery Pressure;

Statistische Signifikanz wurde lediglich in den Modellen für PCWP ($p = 0,049$; $R^2 = 0,180$) und PVR ($p = 0,048$; $R^2 = 0,167$) erreicht. Die Analyse des PVR weist eine Odd's Ration von 4,944 und einen Regressionskoeffizienten B von 1,598 auf. Somit ist eine Assoziation der Höhe des PVR mit einem relativen Anstieg des CI > 11 % nach Riociguatoneinnahme geboten. Im Modell des PCWP wurde mit 0,311 ein Exp (B) < 1 bei negativem Regressionskoeffizienten ($B_{PCWP} = -1,169$) beobachtet. Somit wäre der

Einfluss der Höhe des PCWP bei Baseline als reziprok gegenüber dem Eintreten eines relativen CI-Anstieges > 11 % zu interpretieren. Die univariaten Analysen der restlichen Variablen erreichten keine statistische Signifikanz.

In der bivariaten Analyse des Einflusses von Alter und PVR (Tabelle 4.10) wurde das Signifikanzniveau ausschließlich durch den PVR ($p = 0,024$; $R^2 = 0,179$) erreicht. Mit einem Wert von 7,455 präsentiert sich die Odds Ratio > 1, während der Regressionskoeffizient positiv ist. Somit wird ein Einfluss der Höhe des PVR unabhängig vom Alter auf einen CI-Zugewinn > 11 % festgehalten.

Tabelle 4.10 Bivariate Analyse: Prädikativer Wert von Alter und PVR auf den Verlauf des CI

| | n | B | Exp(B) | P | R ² |
|------------|-----------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| Alter | 34 | 0,051 | 1,052 | 0,085 | 0,179 |
| PVR | 34 | 2,009 | 7,455 | 0,024 | 0,179 |

Bivariate Regressionsanalyse des dichotomierten Verlaufes des CI nach Medikamenteneinnahme für das Alter und den PVR. Das Modell testet auf Anstieg des CI > 11 % bzw. auf relative Werte des CI > 111 % ausgehend vom Baseline-Wert (100 %). Nicht-normalverteilte Baselineparameter wurden zuvor mit dem natürlichen Logarithmus transformiert. Das Signifikanzniveau der Variablen wird bei $p < 0,05$ erreicht. Fettdruck bei Erreichen des Signifikanzniveaus. Anzahl der Probanden (n) als absolute Häufigkeit dargestellt. R² ist nach Nagelkerke angegeben. Für Abkürzungen siehe Tab.4.9

5 Diskussion

5.1 Baseline-Parameter

5.1.1 Demographische Daten

In der Gesamtheit der Studienpopulation ergab sich ein Bild aus vornehmlich weiblichen (73% ♀), präadipösen (BMI 29 ± 7 kg/m²), therapienaiven Patienten vorangeschrittenen Alters ($70 \pm [56-78]$ Jahre). Die kardiopulmonale Belastungsfähigkeit der Probanden zeigte sich deutlich eingeschränkt (86 % NYHA III oder IV; 6MWD 261 ± 130 m).

Gesondert betrachtet wies die PAH-Kohorte ein durchschnittliches Alter von 68 [54-78] Jahren bei einem 71%-igen Anteil weiblicher Probanden auf. Dies ist vergleichbar mit dem Durchschnittsalter und der Geschlechterverteilung der in Deutschland im Jahre 2014 registrierten PAH-Patienten (Hoepfer et al 2016b). Im Vergleich zu den demographischen Daten größerer, nationaler und internationaler Registerstudien (z.B. ASPIRE oder REVEAL) erscheint die Rioakut-Studienpopulation hingegen deutlich älter (Hurdman et al. 2012; McGoon et al. 2013; Gall et al. 2017b). Diese Registerstudien beziehen sich jedoch auf Daten aus den frühen 2000er- und 2010er-Jahren. Seither kam es zu einer Veränderung der diagnostischen Reichweite insbesondere für IPAH-Patienten. Es ist anzunehmen, dass der Anteil sogenannter „typischer“, junger IPAH-Patienten in der Vergangenheit statistisch prävalenter war. Mit der Ausweitung der Testkapazitäten wurde vermehrt ein Bewusstsein für ältere, teilweise multimorbide „atypische“ IPAH-Patienten geschaffen (Awdisch und Cajigas 2016; Opitz et al. 2016). Es ist anzunehmen, dass das PAH-Kollektiv einen höheren Anteil an „atypischen“ IPAH-Patienten aufweist. Weiterhin könnte die Erhöhung des Durchschnittsalters Ausdruck einer Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und Lebenserwartung für PAH-Patienten sein (Gall et. al. 2017a). Gleichzeitig ist jedoch herauszuheben, dass der Großteil der PAH-Studienpopulation (86 %) Therapie-naiv in Bezug auf eine PH-spezifische Medikation war.

Zum Studieneinschluss betrug das Alter der CTEPH-Kohorte 73 [62-77] Jahre bei einem Anteil von 73% weiblicher Probanden. In großangelegten internationalen Registerstudien wiesen CTEPH-Patienten ein durchschnittlich jüngeres Alter bei Erstdiagnose (63 [51-73] Jahre) unter annähernd ausgeglichener Geschlechterverteilung auf (Guth et al. 2021). Diese Daten decken sich mit den Charakteristika der im Jahre 2016 ($63,5 \pm 15$ Jahre; ♂ 50,8%; ♀ 49,2%) in Deutschland registrierten CTEPH-Patienten (Ende-Verhaar et al. 2017).

Eine mögliche Erklärung für das vorangeschrittene Alter der Studienpopulation ist eine bereits weiter zurückliegende Erstdiagnose. Auch inoperable CTEPH-Patienten weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61,8 % auf (Gall et al. 2017a). Der dominante Frauenanteil lässt sich allenfalls mit einer höheren Teilnahmebereitschaft der weiblichen CTEPH-Kandidaten erklären.

Die Probanden der PAH- als auch der CTEPH-Studiengruppe wiesen ausgeprägte Anzeichen einer Rechtsherzbelastung auf. So waren 85 % der PAH bzw. 86 % der CTEPH-Gruppe der NYHA FC III oder IV zugehörig. Die 6MWD lag mit einer durchschnittlich erreichten Distanz von 221 ± 17 m bzw. 296 ± 135 m unterhalb der prognostisch günstigen Marke von > 400 m Laufstrecke (Souza et al. 2018). Auch die erhöhten BNP-Level sind als ein laborchemischer Ausdruck der chronisch erhöhten rechtsventrikulären Nachlast auf dem Boden einer vorangeschrittenen PH zu werten. Zusammenfassend ist anzunehmen, dass sich die Studienpopulationen im Mittel in einem funktionell-wirksamen Krankheitsstadium befanden.

Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen PAH und CTEPH wurden in Bezug auf die o.g. Charakteristika nicht beobachtet. Somit ergab sich der Gesamteindruck eines homogenen Studienkollektivs in Bezug auf seine demographischen Baselineparameter.

5.1.2 Hämodynamische Parameter

Im Gesamtkollektiv waren deutliche Erhöhungen des mPAP (41 [39-49] mmHg) und des PVR (583 [381-855] dyne*sec/cm⁻⁵) bei Baseline zu beobachten. Der PCWP präsentierte sich mit einem Median von 9 [5-12] mmHg hingegen normwertig. Somit zeichnete sich erwartungsgemäß das Bild einer präkapillären PH ab. Auch die Dehnbarkeit der pulmonalarteriellen Strombahn war mit einer PAC von 1,4 [1,0 – 1,9] ml/mmHg eingeschränkt.

Die Ausgangswerte von CO (4,0 [3,2-5,0] l/min), CI ($2,4 \pm 0,7$ l/min/m²) und RAP (7 [4-9] mmHg) des Gesamtkollektivs deuteten auf eine moderate bis mittelschwere kardiale Einschränkung hin. Es ist anzunehmen dass die rechtsventrikuläre Pumpfunktion in Ruhe durch morphologische Anpassungen des Herzmuskels noch teilweise aufrechterhalten werden konnte. Die deutlich eingeschränkte Belastungsfähigkeit (siehe 5.1.1) spricht jedoch für eine signifikante Beeinträchtigung der kardiopulmonalen Reserven des Gesamtkollektivs.

Im direkten Vergleich der beiden Untergruppen (PAH und CTEPH) wurde für keinen der Baselineparameter statistische Signifikanz erreicht. Die PAH-Kohorte wies leichtgradig höhere Werte für die Parameter mPAP (41 [35-41] mmHg vs. 39 [34-46] mmHg; $p = 0,33$) und PVR (612 [405-861 dyne*sec/cm⁻⁵] vs. 567 [355-857] dyne*sec/cm⁻⁵; $p = 0,68$) auf. Weiterhin war der CO der PAH-Gruppe diskret niedriger (4,3 [3,2-5,5] l/min vs. 3,8 [3,1-4,9] l/min; $p = 0,65$). Unter Berücksichtigung der Körperoberfläche konnte keine nennenswerte Abweichung der Herzfunktion zwischen den PAH- ($2,3 \pm 0,6$ l/min/m²) und CTEPH-Probanden ($2,3 \pm 0,8$ l/min/m²) festgestellt werden ($p = 0,13$). Auch beim Parameter der PAC war kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten zu verzeichnen ($p = 0,63$).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass sich die beiden Untergruppen bei Baseline in vergleichbaren hämodynamischen Stadien ihrer PH-Erkrankungen befanden.

5.2 Vasoreagibilitätstestung

5.2.1 Verlauf des mPAP nach Riociguateneinnahme

Im Zuge einer PH-Erkrankung kommt es zu einer Verringerung des Gefäßquerschnittes der distalen Pulmonalarterien (Montani et al. 2013). Um einen suffizienten pulmonalen Blutfluss zu gewährleisten, ist nach Hagen-Poiseuille eine entsprechende Anpassung des Druckgradienten notwendig (siehe Formel 6). Die zunehmende, chronische Erhöhung des mPAP in PAH- und CTEPH-Patienten ist u.a. als Konsequenz dieses physiologischen Prozesses zu verstehen.

Die akute Einflussnahme von Riociguat auf die pulmonale Strombahn basiert auf einer cGMP-vermittelten Vasodilatation. Es ist anzunehmen, dass der mPAP hierdurch auf zwei Ebenen beeinflusst wird: erstens durch eine lokale Erweiterung des Gefäßlumens der Arteria pulmonalis. Dies sollte zu einem unmittelbaren Abfall des mPAP führen. Des Weiteren kommt es zu einer Zunahme der distalen Gefäßdurchmesser. In deren Folge sollte eine Reduktion der erforderlichen pulmonalarteriellen Druckdifferenz und eine Reduktion des mPAP eintreten. In Hinblick auf diese Studie war dementsprechend eine Abnahme des mPAP nach Medikamenteneinnahme zu erwarten.

Formel 6: Berechnung der Strömstärke nach Hagen-Poiseuille (Hick and Hick 2012).

$$I = \frac{\pi \times r^4 \times \Delta P}{8 \times \eta \times l}$$

I = Stromstärke, π = Kreiszahlkonstante, r = Gefäßradius, ΔP = Druckdifferenz, η = Viskosität, l = Gefäßlänge.

Die Einnahme von Riociguat führte zunächst in allen Untergruppen zu einer Verringerung des relativen mPAP. Statistische Signifikanz erreichte ausschließlich der Verlauf des PAH-Kollektivs ($p = 0,026$).

Nach Medikamenteneinnahme wurde in der PAH-Gruppe eine annähernd fortlaufende Abnahme des relativen mittleren pulmonalarteriellen Druckes verzeichnet. Eine maximale relative Reduktion auf 93 [89-103] % des Ausgangswertes wurde 75 Minuten nach Riociguateinnahme beobachtet.

In der CTEPH-Gruppe kam es initial ebenfalls zu einem moderaten Abfall des relativen mPAP um einen Prozenpunkt auf 99 [94-106] %. Nach 30 Minuten wurde jedoch ein diskreter Anstieg beobachtet. Zwischenzeitlich wurde der Ausgangswert sogar übertroffen. Die Riociguateinnahme zeigte demnach einen deutlich schwächeren Effekt auf den Verlauf des mPAP der CTEPH-Untergruppe. Die statistische Signifikanz wurde verfehlt ($p = 0,633$).

Eine mögliche Erklärung könnte in den Unterschieden der pathophysiologischen Grundlagen beider Entitäten liegen. Als Initiator der CTEPH gelten primär thromboembolische Obstruktionen proximaler Gefäßabschnitte mit einem Durchmesser $> 500 \mu\text{m}$ (Lang et al. 2016). In PAH-Patienten ist die Krankheitsentstehung vorrangig Ausdruck einer unverhältnismäßigen Vasokonstriktion und Hypertrophie der Muskulatur kleinerer Gefäße. Im weiteren Verlauf treibt der histopathologische Umbau des distalen Gefäßbettes die Chronifizierung der Erkrankung voran (Olschewski et al 1999, Guignabert et al. 2015).

Im Rahmen einer sekundären Vaskulopathie kommt es in CTEPH-Patienten ebenfalls zu vergleichbaren Veränderungen der distalen Lungenstrombahn. Gleichzeitig werden die pulmonalen Strömungsverhältnisse jedoch fortlaufend durch die Stenosierung des Gefäßlumens von proximaler gelegener Thromben beeinflusst.

Der Benefit der akuten Riociguatwirkung beruht primär auf der Relaxation der Gefäßmuskulatur. In den durch starres, thrombotisches Material verlegten Strombahnabschnitten von CTEPH-Patienten fällt der vorteilhafte Effekt erwartungsgemäß geringer aus. Hiernach erscheint eine unterschiedlich starke Akutwirkung von Riociguat auf den mPAP beider PH-Untergruppen plausibel.

Eine weitere erwähnenswerte Beobachtung dieser Studie liegt in der Tatsache, dass es in einem nicht unbeträchtlichem Anteil der Patienten (ca. einem Drittel beider Untergruppen) zu einer „paradoxen Reaktion“ kam. Anders als erwartet wurde hierbei

eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes nach Riociguat-Einnahme im Verlauf verzeichnet.

Dieses Phänomen übertrug sich vorrangig auf den Verlauf der absoluten mPAP-Werte. So kam es nach initialem Abfall in beiden Untergruppen zu einem Anstieg des mPAP. Die jeweiligen Höchstwerte wurden zur 75-Minutenmessung verzeichnet (mPAP_{75-PAH}: 42 [33-53] mmHg; mPAP_{75-CTEPH}: 41 [34-49] mmHg). Diese Werte überschritten sowohl in der PAH- als auch der CTEPH-Gruppe die entsprechenden Baselineparameter (mPAP_{0-PAH}: 41 [34-51] mmHg; mPAP_{0-CTEPH}: 39 [34-46] mmHg). Die naheliegendste Erklärungsmöglichkeit liegt hierbei nicht in der direkten Beeinflussung des mPAP durch Riociguat. Stattdessen könnte die paradoxe Reaktion als ein Resultat zweier Umstände verstanden werden: der relativ vorangeschrittenen Untersuchungsdauer sowie dem Einfluss von Riociguat auf die Herzarbeit.

Es ist bekannt, dass es in Abhängigkeit der gewählten Messzeitpunkte nach Anlage des RHK zu Fluktuationen des mPAP kommt (Yogeswaran et al. 2020). Der Patient ist mit der Dauer der Untersuchung einem zunehmenden Stress ausgesetzt (körperliche und geistige Erschöpfung, Nachlassen des Lokalanästhetikums an der Einstichstelle, etc.). Im Zuge dessen sind Anstiege des systemischen und pulmonalarteriellen Druckes möglich. Eine Zunahme des mPAP zur 60 bzw. 75 Minutenmarke nach Medikamenteneinnahme wäre somit unter dem Gesichtspunkt einer vegetativen Reaktion denkbar.

Weiterhin könnte der vorteilhafte Effekt von Riociguat auf die rechtsventrikuläre Pumpfunktion (siehe 5.2.2) eine Rolle spielen. Eine Optimierung der Herzarbeit würde in diesem Fall mit einem erhöhten Schlagvolumen und somit einer zunehmenden Strömungsgeschwindigkeit im Bereich der Pulmonalarterie einhergehen. Eine akute Erhöhung des mPAP wäre die Folge. Stützend für diese These wirkt der zeitliche Zusammenhang der Höchstwerte von CI und mPAP.

Insgesamt ist anzunehmen, dass der Einfluss auf die Hämodynamik mit der Riociguat-Plasmakonzentration korrelierte. Die maximale Plasma-Wirkstoffkonzentration wird im Allgemeinen innerhalb von 0,25-1,5 h erreicht (Grimminger et al. 2009; Fachinformation Adempas® 2019). In dieser Studie sollte der maximale Wirkspiegel im Mittel nach 60 bis 75 Minuten erreicht worden sein. So erzielte man zur 60- bzw. 75-Minutenmarke einerseits die Höchstwerte der mPAP-Messungen. Ferner wurden passend hierzu die Bestwerte für den PVR und den CI in beiden Untergruppen festgehalten (siehe 5.2.2).

5.2.2 Veränderungen des PVR und CI nach Riociguateinnahme

Der progrediente Anstieg des PVR im Zuge einer PH-Erkrankung ist primär durch die Verringerung des Gefäßquerschnittes distaler gelegener, kleinerer Blutgefäße begründet. Gemäß den Gesetzen der Strömungsdynamik bewirkt eine Reduktion des Gefäßradius eine Erhöhung des Widerstandes in der 4. Potenz (siehe Formel 7). In der Summe führt die Reduktion der Durchmesser dieser Widerstandsgefäße zu einem chronischen Anstieg des PVR.

Es war davon auszugehen, dass die Riociguat-vermittelte Dilatation dieser Gefäße zu einem signifikanten Abfall des PVR in allen Untergruppen führen sollte. Ein mathematisch reziprokes Verhältnis zwischen PVR und HZV (siehe 3.2.2, Formel 3) ließ ferner die Vermutung zu, dass der akute CI-Verlauf ebenfalls von einer Riociguateinnahme profitieren sollte.

Formel 7: Vereinfachte Berechnung des Gefäßwiderstandes nach den Gesetzen der Strömungsdynamik (Hick and Hick 2012).

$$R = \frac{8 \times \eta \times l}{\pi \times r^4}$$

R = Gefäßwiderstand, η = Viskosität, l = Gefäßlänge
 π = Kreiszahlkonstante, r = Gefäßradius

In allen Untergruppen wurde ein deutlicher, annähernd fortlaufender Abfall des PVR nach Medikamenteneinnahme registriert. Die Verläufe des PVR über 90 Minuten des Gesamtkollektivs ($p < 0,0001$), als auch der PAH- ($p < 0,0001$) und CTEPH-Kohorten ($p < 0,0001$), erreichten statistische Signifikanz.

In der PAH-Gruppe war eine maximale Reduktion auf 85 [77-101] % des Ausgangswertes zur 75. Minute zu beobachten. Dies entsprach einem Abfall von 612 [405-861] dyne*sec/cm⁻⁵ auf 453 [321-758] dyne*sec/cm⁻⁵. In der CTEPH-Gruppe wurde der niedrigste Wert mit 85 [74-91]% zur 60-Minutenmessung aufgezeichnet. Dem steht eine maximale Reduktion der absoluten Werte von 567 [354 - 857] dyne*sec/cm⁻⁵ auf 462 [321 - 705] dyne*sec/cm⁻⁵ gegenüber.

Die Einnahme von Riociguat hatte demnach eine vergleichbar positive Auswirkung auf den akuten Verlauf des PVR von PAH- und CTEPH-Patienten. Eine Erklärung liegt in den pathophysiologischen Gemeinsamkeiten beider PH-Entitäten. Zu Krankheitsbeginn stehen noch ätiologische Unterschiede im Vordergrund (siehe 5.2.1). So führen einerseits Veränderungen des Gefäßwandstoffwechsels weiter distal-gelegener

Strombahnabschnitte zur Ausbildung einer PAH. Andererseits stehen thromboembolische Ereignisse proximaler Gefäßabschnitte im Mittelpunkt der Entstehung einer CTEPH. Im Verlauf kommt es jedoch in beiden Krankheitsformen zu einem vaskulären Remodeling. Dieses beinhaltet den Umbau der Gefäßwandarchitektur, welcher u.a. eine de-novo-Muskularisation distaler Strombahnabschnitte umfasst. Durch die Verringerung des Querschnittes dieser Widerstandsgefäße kommt es zu einer zunehmenden Erhöhung des PVR im Verlauf beider PH-Gruppen. Der cGMP-vermittelte vasodilatatorische Effekt von Riociguat führt zu einer Vergrößerung des Gefäßquerschnittes und somit zu einer akuten Reduktion des PVR in PAH- und CTEPH-Patienten.

Der Verlauf des CI zeigte ebenfalls in allen Untergruppen eine deutliche Verbesserung nach Riociguat-Einnahme. Statistische Signifikanz wurde abermals im Gesamtkollektiv ($p < 0,0001$), sowie den beiden Untergruppen ($p_{\text{PAH}} < 0,0001$; $p_{\text{CTEPH}} < 0,009$), verzeichnet. Im Rahmen der Akuttestung kam es in der PAH-Gruppe zu einer maximalen Erhöhung des relativen CI auf 108 ± 14 % im Vergleich zum Ausgangswert. Der relative Maximalwert wurde nach 75 Minuten erfasst. In der CTEPH-Kohorte wurde mit 109 ± 15 % der relative Höchstwert nach 60 Minuten erreicht. In absoluten Werten entsprach dies einer maximalen Erhöhung des CI von $2,6 \pm 0,8$ auf $2,7 \pm 0,9$ l/min/m² der PAH-Gruppe innerhalb des 90 Minutenintervalls. Die CTEPH-Gruppe lies eine absolute CI-Erhöhung von $2,3 \pm 0,6$ auf $2,5 \pm 0,5$ l/min/m² beobachten.

Die signifikante Erhöhung des CI nach Riociguat-Einnahme ist als Konsequenz des positiven Einflusses auf den PVR zu verstehen. Die cGMP-vermittelte Vasodilatation der Widerstandsgefäße durch Riociguat führt wie oben beschrieben zu einer Reduktion des PVR. Die Senkung des PVR ist mit einer Verringerung der rechtsventrikulären Nachlast gleichzusetzen. Somit wird dem Ventrikel ermöglicht mit gleichem Energie- bzw. Kraftaufwand ein höheres Schlagvolumen zu fördern. Gleichzeitig kann durch die Senkung der Nachlast ein höheres rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen bereitgestellt werden. Aufgrund der hierdurch optimierten Überlappung der Myofilamente wird eine Verbesserung der myokardialen Kraftentwicklung erreicht (gemäß dem sog. Frank-Sterling-Mechanismus). Dies führt letztlich zu einer Optimierung der Herzaktion und somit einer Verbesserung der Herzleistung bzw. des CI in beiden Untergruppen.

5.2.3 Veränderungen des PAC

PVR und PAC stehen als zentrale Bestandteile der rechtsventrikulären Nachlast in einem reziproken Verhältnis zueinander (Souza 2008; Thenappan et al. 2020). Eine signifikante Abnahme des PVR würde demnach vereinfacht eine entsprechende Zunahme des PAC nahelegen. Vor diesem Hintergrund war eine deutliche Veränderung des PAC nach Riociguatapplikation für beide PH-Gruppen zu erwarten.

Nach Einnahme von Riociguat kam es in allen Untergruppen zu einer tendenziellen Verbesserung des PAC. Statistische Signifikanz des PAC-Verlaufes nach Medikamenteneinnahme wurde jedoch in keiner der Untergruppen erreicht ($p_{\text{gesamt}} < 0,216$; $p_{\text{PAH}} < 0,181$; $p_{\text{CTEPH}} < 0,857$).

In der PAH-Kohorte wurde ein Maximalwert von 112 [100-119] % zur 45-Minutenmarke festgehalten. Dies entsprach einem absoluten Anstieg von 1,37 [1,02-1,63] ml/mmHg auf 1,56 [1,08-1,80] ml/mmHg. Die CTEPH-Kohorte verzeichnete nach 60 Minuten einen Höchstwert von 105 [87 - 112] % verglichen mit dem Baselineparameter. Der Baselinewert der CTEPH-Kohorte von 1,36 [0,99-2,38] ml/mmHg wurde im Rahmen der Testung mit einem Maximalwert 1,38 [0,95-2,12] ml/mmHg kaum überschritten.

Das Verfehlen einer statistisch signifikanten Veränderung der PAC erscheint unter Berücksichtigung der restlichen Studienergebnisse zunächst verwunderlich. Die PAC gilt als Parameter der pulsatilen, rechtsventrikulären Nachlast. Sie steht in invers-hyperbolischer Beziehung zu der statistischen rechtsventrikulären Nachlast. Letztere wird durch den PVR definiert (Thenappan et al. 2020).

Vereinfacht wäre anzunehmen, dass eine signifikante Einflussnahme auf den PVR eine entsprechende Veränderung des PAC mit sich führen würde. Die Studienergebnisse zeigen jedoch eine signifikante Verbesserung des PVR (siehe 5.2.2) bei statistisch unzureichender Akutwirkung auf den PAC auf. Für diesen vermeintlichen Widerspruch könnten zwei Umstände als Erklärungen dienen: erstens der hohe PVR der Studienpopulation bei Baseline. Zweitens die geringe Akutwirkung von Riociguat auf die pathophysiologischen Hintergründe des krankheitsbedingten PAC-Verlustes.

Nach Lankhaar besteht zwischen dem PVR (x-Achse) und der PAC (y-Achse) ein invers-hyperbolischer Zusammenhang (Lankhaar et al. 2006). In der Frühphase der Erkrankung kommt es hiernach zu einem drastischen Verlust der Dehnbarkeit des pulmonalarteriellen Gefäßbettes. Im weiteren Krankheitsverlauf werden mit zunehmendem PVR nur noch verhältnismäßig geringere Reduktionsschritte der PAC verzeichnet.

Bei Baseline wies die Studienpopulation beider Untergruppen im Median einen PVR > 7 WE auf. Somit ist anzunehmen, dass der PVR der Probanden weit rechts auf der horizontalen x-Achse einzuordnen ist. Die akute Verringerung des PVR der Studienpopulation würde im Rahmen der vorangeschrittenen PH-Erkrankung einen verhältnismäßig geringen Zugewinn der PAC mit sich führen. Dementsprechend ist das Verfehlen einer statistisch signifikanten Veränderung des PAC bei signifikanter Abnahme des PVR möglich.

Aus pathophysiologischer Sicht ist die Abnahme der pulmonal-vaskulären Compliance einer vorangeschrittenen PH-Erkrankung größtenteils Ausdruck des fibrotischen Umbaus der Gefäße. Die Akutwirkung von Riociguat beruht primär auf einer cGMP-vermittelten Vasodilatation. Die tendenzielle Zunahme der PAC nach Einnahme ist durch eine Herabsetzung des Gefäßmuskeltonus zu erklären. Ein relevanter Einfluss auf die strukturelle Zusammensetzung der pulmonalen Gefäßwände besteht im Akutsetting jedoch nicht. Vor diesem Hintergrund erscheint das Verfehlen einer signifikanten PAC-Zunahme wenig verwunderlich.

Anders als in dieser Akutstudie wurde ein signifikant positiver Effekt auf die PAC im Rahmen einer Riociguat-Dauertherapie festgehalten. Eine Post-Hoc-Analyse der Daten aus PATENT-1 und CHEST-1 zeigte einen signifikanten Anstieg der PAC in einem Intervall von 12 bzw. 16 Wochen auf (Thenappan et al. 2020). Es ist davon auszugehen, dass der vorteilhafte Effekt auf die Langzeitwirkung von Riociguat zurückzuführen ist. Im Tiermodell konnte eine positive Auswirkung von sGC-Stimulatoren auf das PH-assoziierte kardiopulmonale Remodeling aufgezeigt werden (Geschka et al. 2011; Lang et al. 2012). Es wird angenommen dass Riociguat das Voranschreiten der sekundären Vaskulopathie verhindern und den Remodelingprozess partiell rückgängig machen kann (Klinger et al. 2021). Dieser verlangsamte bzw. rückgängig gemachte Umbau würde die Verbesserung der PAC im Verlauf einer Riociguatdauertherapie bei gleichzeitigem Verfehlen einer signifikanten Reduktion im Akutsetting erklären.

5.3 Logistische Regressionsanalysen

5.3.1 Assoziation des Verlauf des PVR mit Baseline-Werten

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen ließen keine Identifikation robuster Parameter zur Vorhersagbarkeit des PVR-Verlaufes nach Riociguat-Einnahme zu. Mit allenfalls grenzwertig-statistischer Relevanz wurde eine Assoziation mit den Baselinewerten des

RAP ($p = 0,049$; $R^2 = 0,112$) und der 6MWD ($p = 0,027$; $R^2 = 0,301$) festgehalten. Hiernach wäre ein größerer RAP bzw. eine weitere 6MWD bei Baseline mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Reduktion des PVR um 12 % nach Riociguatinnahme assoziiert.

Im Zuge einer PH-Erkrankung führt das vaskuläre Remodeling der distalen Gefäße zu einer zunehmenden, chronischen Rechtsherzbelastung. Die gesteigerte rechtsventrikuläre Nachlast hat letztlich auch einen Anstieg des rechtsatrialen Druckes zur Folge.

Die durchgeführte Regressionsanalyse lässt annehmen, dass ein hämodynamisch vorangeschrittenes Krankheitsstadium eine PVR-Reduktion im Akutsetting begünstigt. Verwunderlich erscheint diese These jedoch vor dem Hintergrund, dass der erhöhte RAP aus einer chronisch erhöhten Nachlast resultieren sollte. Im Umkehrschluss wäre ein erhöhter Baseline-PVR als begünstigender Faktor des PVR-Verlaufes zu erwarten. Die Regressionsanalyse für den PVR bei Baseline ist mit $p = 0,220$ jedoch deutlich oberhalb des Signifikanzniveaus geblieben. Eine Erklärungsmöglichkeit dieses Phänomens könnte in einer nicht-linearen Abhängigkeit von RAP und PVR liegen.

Es ist anzunehmen, dass die Veränderung des RAP unter dem Einfluss multipler Faktoren steht. So wird die rechtsventrikuläre Nachlast nicht ausschließlich durch den PVR definiert. Stattdessen wird der PAC eine zentrale Rolle als „pulsatile Nachlast“ zugeschrieben. Etwa 77% der rechtsventrikulären Kraftentwicklung entfallen auf die Überwindung des PVR. Die restlichen 23 % werden zur Bewältigung der PAC aufgebracht (Saouti et al. 2010).

Weiterhin sollte die morphologische Anpassungsfähigkeit des rechten Ventrikels einen Anstieg der Nachlast streckenweise puffern können. Im Rahmen eines rechtsventrikulären Remodelings ist die teilweise Aufrechterhaltung der kardialen, hämodynamischen Verhältnisse initial möglich (Vonk-Noordegraaf et al. 2013). Erst bei fortbestehender Rechtsherzbelastung würde es zu einer eindrucklichen Erhöhung des RAP sowie einem zunehmenden venösen Rückstau kommen.

Ab welchem PVR das hämodynamische Gleichgewicht aufgehoben wird, sollte a.e. interindividuellen Unterschieden der kardialen Anpassungsfähigkeit unterliegen. Zusammenfassend wäre ein hoher PVR nicht zwingenderweise mit einem hohen RAP vergesellschaftet.

In Gänze betrachtet ist jedoch hervorzuheben, dass beide Untergruppen allenfalls hochnormale RAP-Mediane bei Baseline aufwiesen ($RAP_{\text{basePAH}} = 7 [4-10]$ mmHg; $RAP_{\text{baseCTEPH}} = 7 [4-9]$ mmHg). Die Auswirkung eines schwer pathologisch-erhöhten

RAP auf den PVR-Verlauf lassen sich im Rahmen der Analyse somit nur bedingt abschätzen. Gleichzeitig ist zu erwähnen, dass das Signifikanzniveau in der Regressionsanalyse des RAP-Einflusses bei Baseline ($p = 0,049$; $R^2 = 0,112$) eben noch erreicht wurde und einen $R^2 < 0,2$ aufwies. Die tatsächliche statistische Aussagekraft der Analyse ist demnach, wie bereits eingangs erörtert, zu hinterfragen.

Anders präsentierte sich die Assoziationsanalyse der 6MWD als unabhängiger Faktor deutlicher signifikant und mit akzeptabler Güte ($p = 0,027$; $R^2 = 0,301$). Die 6-Minuten-Gehstrecke gilt als wichtiger Parameter zur Einschätzung der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit. Ihre Veränderung über die Zeit ist ein Gradmesser des medikamentösen Therapieerfolges im klinischen Alltag. Als sekundärer Endpunkt ist sie ferner wichtiger Maßstab multipler Studien zur Einschätzung der Wirksamkeit von spezifischen PH-Therapien (Wronski et al. 2020).

Eine längere Gehstrecke bei Baseline könnte auf zwei Umstände hinweisen: erstens eine mildere Ausprägung der PH-Erkrankung und/oder zweitens bessere kardiopulmonale Reservekapazitäten. So könnten Patienten in vergleichbaren Krankheitsstadien z.B. unterschiedliche Einschränkungen der Herzfunktion aufweisen. Ferner wären Unterschiede der allgemeinen Gefäßarchitektur der pulmonalarteriellen Strombahn anzunehmen. Besonders günstige kardiopulmonale Ausgangszustände könnten eine bessere Anpassungsfähigkeit auf die chronische Nachlast ermöglichen. Innerhalb dieser These würde das dynamischere Gefäßsystem effizienter auf die Riociguat-vermittelte Vasodilatation ansprechen. Eine höhere Wahrscheinlichkeit der PVR-Reduktion bei weiterer 6MWD bei Baseline erscheint hierunter plausibel.

5.3.2 Assoziation des Verlauf des CI mit Baselinewerten

Auch die Ergebnisse der Regressionsanalysen für den Verlauf des CI sind bei grenzwertiger statischer Relevanz zu relativieren. Eine signifikante Assoziation konnte gerade noch zwischen den Baselinewerten des PVR ($p = 0,048$; $R^2 = 0,167$) bzw. des PAWP ($p = 0,049$; $R^2 = 0,180$) und der Zunahme des CI um $> 11\%$ beobachtet werden. Einerseits wäre somit ein höherer PVR bei Baseline mit einer Zunahme des CI assoziiert. Andererseits stünde ein niedrigerer PAWP bei Baseline mit einer Zunahme des CI im Rahmen der Vasoreagibilitätstestung in Verbindung.

Der Zusammenhang zwischen PVR und CI wurde bereits unter Punkt 5.2.2 diskutiert. Ein erhöhter PVR bei Baseline geht demnach mit einer gesteigerten rechtsventrikulären

Nachlast und einer entsprechenden Beeinträchtigung der Herzarbeit einher. Die Riociguat-vermittelte Reduktion dieser Nachlast führt zu einer Verringerung des rechtsventrikulären Kraftaufwandes unter Optimierung der rechtsventrikulären Herzfunktion (s.o.). Die Regressionsanalyse lässt die nachvollziehbare Behauptung zu, dass ein besonders schwer belastetes Herz, von einer Reduktion des PVR außerordentlich profitiert.

Ein erhöhter PAWP bei Baseline ist hinweisend auf eine verhältnismäßig höhere Belastung der Linksherzfunktion. Riociguat führt wie in 6.2.2 beschrieben zu einer Verbesserung der Rechtsherzfunktion. Der CI ist ein Maß für die Leistung des gesamten Herzens. Dementsprechend liegt es nahe, dass eine geringere Auswirkung auf den CO bzw. den CI bei gleichzeitiger Linksherzerkrankung besteht. Ferner ist zu erwähnen, dass alle Probanden eine präkapilläre PH aufwiesen. Folglich wurde der PAWP-Schwellenwert von > 15 mmHg von keinem Patienten überschritten. Eine schwere Einschränkung der Linksherzfunktion ist demnach unwahrscheinlich. Das Signifikanzniveau wurde mit $p = 0,049$ eben noch erreicht. Ferner weist das Modell mit $R^2 = 0,180$ eine eingeschränkte Güte bzw. Anpassungsfähigkeit auf. Die abgeleiteten Thesen sind dementsprechend statistisch zu hinterfragen.

5.4 Ausblick

Die Studie ließ eine vorteilhafte Akutwirkung von Riociguat auf die kardiopulmonale Hämodynamik von PAH und CTEPH-Patienten beobachten. Hierauf aufbauend könnte die Tauglichkeit von Riociguat zur Identifizierung von Respondern einer CCB-Therapie untersucht werden. Leitliniengerecht wird u.a. inhalatives NO zur Vasoreagibilitätstestung in PAH-Patienten verwendet. Riociguat nutzt als einziges PH-spezifisches Medikament ebenfalls die unmittelbare NO-sGC-cGMP-Kaskade. Eine Eignung zum Ausfindigmachen von Respondern liegt dementsprechend nahe. Der Zusammenhang zwischen der Akutwirkung und der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens einer Dauertherapie könnte darüber hinaus Gegenstand neuerer Untersuchungen sein.

Weiterhin ist eine Ausweitung des Studienkollektivs in zukünftigen Analysen möglich. Unsere Studienkriterien bezogen sich auf die vorherigen hämodynamischen PH-Grenzen. Als geeignet galten Probanden der Gruppe 1 und 4 mit einem mPAP von ≥ 25 mmHg. Die neuen ESC-Guidelines aus dem Jahr 2022 etablierten eine mPAP-

Untergrenze von 20 mmHg. Entsprechend wäre eine Testung von Patienten in einem vermeintlich früheren Krankheitsstadium möglich.

Von besonderem Interesse könnte hierbei z.B. die Frage des akuten Einflusses auf die PAC sein. In der Frühphase der PAH-Erkrankung führt primär eine humorale Dysbalance zu einer erhöhten Rigidität des Gefäßsystems. Es ist anzunehmen, dass eine Riociguat-vermittelte Vasodilatation in diesem Frühstadium zu einer signifikanteren Verbesserung der PAC führen könnte. Erst im Zuge der Chronifizierung der Erkrankung durch das vaskuläre Remodeling sollte sich der Einfluss im Akutsetting verringern. Gegebenenfalls ließe sich ein Zusammenhang zwischen der Akutwirkung auf die PAC und dem Stadium der sekundären Vaskulopathie von PH-Patienten untersuchen.

Letztlich wäre eine unmittelbare klinische Relevanz der Erkenntnisse bereits heute denkbar. Das Wissen um den vorteilhaften Effekt könnte Untersucher dazu veranlassen vermehrt Riociguat im Rahmen einer RHK-Untersuchung einzusetzen. Ein häufigeres Einleiten einer Dauertherapie von Riociguat bei Patienten mit besonders gutem Akutansprechen wäre eine mögliche Folge.

Zusammenfassend wurde mit der Studie ein Grundstein für weitere Analysen sowie das bessere Verständnis der Wirkweise von Riociguat in PAH- und CTEPH-Patienten gelegt.

6 Zusammenfassung

Seit seiner Zulassung ist Riociguat (Adempas®) der erste PH-spezifische Wirkstoff der in zwei PH-Gruppen (Gruppe 1 und 4) Leitlinien-gerecht seine Verwendung findet. Die vorteilhafte Riociguatwirkung im Rahmen einer Dauertherapie ist bereits intensiv untersucht worden. Über den akuten Einfluss des sGC-Stimulators auf die pulmonale Hämodynamik wurde deutlich weniger in Erfahrung gebracht. Ausschließlich eine kleine Phase II-Studie publizierte im Jahr 2009 Daten einer hämodynamischen Akuttestung nach Riociguat-Einnahme. Das Patientenkollektiv umfasste lediglich 15 Patienten (Grimminger et al. 2009).

In dieser prospektiven, nicht-randomisierten, unkontrollierten Studie verabreichten wir insgesamt 51 Probanden der Gruppen PAH (n = 21) und CTEPH (n = 30) 1 mg Riociguat p.o. während einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung. In 15-minütigen Intervallen wurden die Parameter PVR, CI, mPAP und PAC erhoben.

Eine vorteilhafte, statistisch-signifikante Veränderung wurde für den PVR ($p_{\text{PAH}} < 0,0001$; $p_{\text{CTEPH}} < 0,0001$) und den CI ($p_{\text{PAH}} < 0,0001$; $p_{\text{CTEPH}} < 0,009$) in beiden PH-Gruppen erreicht. Ausschließlich in der PAH-Gruppe zeigte sich der mPAP statistisch signifikant verändert ($p_{\text{PAH}} = 0,026$; $p_{\text{CTEPH}} = 0,633$). Vereinzelt war sogar eine paradoxe Reaktion unter Zunahme des mPAP zu verzeichnen. In beiden Gruppen wurde eine signifikante PAC-Zunahme verfehlt ($p_{\text{PAH}} < 0,181$; $p_{\text{CTEPH}} < 0,857$). Zusätzlich wurden mittels logistischer Regressionsanalysen die Baselineparameter RA_{baseline} und $6\text{MWD}_{\text{baseline}}$ als prognostische Marker für den Verlauf des PVR identifiziert. Außerdem wurde eine Assoziation des $\text{PVR}_{\text{baseline}}$ und $\text{PCWP}_{\text{baseline}}$ mit dem Verlauf des CI festgehalten.

Insgesamt betrachtet zeichnet sich die Akutwirkung primär durch die Reduktion des PVR und der damit verbundenen Erhöhung des CI ab. Dies gilt gleichermaßen für beide PH-Gruppen. Ursächlich ist die sGC-vermittelte Vasodilatation der durch sekundäre Vaskulopathie veränderten distalen Widerstandsgefäße. Die akute Senkung der Nachlast ermöglicht in der Folge eine Optimierung der Herzarbeit und einen Anstieg des CI. Der Einfluss auf die Parameter mPAP und PAC fällt hingegen geringer aus. Die invers-hyperbolische Beziehung zwischen PAC und PVR kommt im Akutsetting nicht ausreichend zum Tragen. Dies ist a.e. dem bereits vorangeschrittenen Krankheitsstadium der Probanden zuzuschreiben.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit eine deutliche, signifikante Verbesserung der kardiopulmonalen Hämodynamik nach Riociguateneinnahme sowohl für PAH- und CTEPH-Patienten im Akutsetting festgehalten werden.

7 Summary

Since its approval, riociguat (Adempas®) has been the first PH-specific active substance to be used in two PH groups (1 and 4) in accordance with guidelines. The beneficial effect of riociguat in the context of long-term therapy has been intensively investigated. Much less has been learned about its acute impact on pulmonary hemodynamics. Exclusively one small phase II study published data of an acute hemodynamic test after riociguat intake in 2009. The patient population included only 15 participants (Grimminger et al. 2009).

In this prospective, non-randomized, uncontrolled study, we administered 1 mg riociguat p.o. during right heart catheterization to a total of 51 subjects in the PAH (n = 21) and CTEPH (n = 30) groups. At 15-minute intervals PVR, CI, mPAP, and PAC parameters were collected.

A statistically significant beneficial change was obtained for PVR ($p_{\text{PAH}} < 0.0001$; $p_{\text{CTEPH}} < 0.0001$) and CI ($p_{\text{PAH}} < 0.0001$; $p_{\text{CTEPH}} < 0.009$) in both PH groups. Exclusively in the PAH group mPAP exhibited statistically significant changes ($p_{\text{PAH}} = 0.026$; $p_{\text{CTEPH}} = 0.633$). Partially a paradoxical response under increase of mPAP was observed. In both groups, a significant increase in PAC was missed ($p_{\text{PAH}} < 0.181$; $p_{\text{CTEPH}} < 0.857$).

In addition, logistic regression analyses identified baseline $\text{RA}_{\text{baseline}}$ and $6\text{MWD}_{\text{baseline}}$ as prognostic markers for PVR progression. Furthermore, an association of $\text{PVR}_{\text{baseline}}$ and $\text{PCWP}_{\text{baseline}}$ with CI progression was noted.

Overall, the acute effect of riociguat is primarily characterized by the reduction of PVR and the associated increase in CI. This equally applies for both PH groups. The cause is sGC-mediated vasodilation of distal resistance vessels altered by secondary vasculopathy. The acute reduction in afterload subsequently allows optimization of right ventricular function. In contrast, the effect on the parameters mPAP and PAC is less pronounced. The inverse-hyperbolic relationship between PAC and PVR did not come into play sufficiently in the acute setting. This is due to the already advanced disease stage of the subjects.

In conclusion, in this study, a significant improvement in cardiopulmonary hemodynamics after riociguat intake was noted for both PAH and CTEPH patients in the acute setting.

8 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erläuterung |
|------------------|---|
| 6MWD | engl. 6-min walking distance, 6-Minuten-Gehtest-Strecke |
| °C | Grad Celsius |
| - | minus, bis |
| % | Prozent |
| + | Plus |
| < | kleiner als |
| > | größer als |
| ± | Plusminus |
| ≤ | kleiner gleich |
| ≥ | größer gleich |
| µm | Mikrometer |
| µM | Mikromol |
| ♀ | Weiblich |
| ♂ | Männlich |
| 5-HAT | 5-Hydroxytryptamin, Serotonin |
| 5-HTT | 5-HT-Transporter |
| a.e. | am ehesten |
| Abb. | Abbildung |
| ALK1 | activin-like receptor kinase-1 |
| APAH | assoziierte PAH |
| AUC | Area Under the Curve |
| B | Regressionskoeffizient |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BMPR2 | bone morphogenetic protein receptor 2 |
| BNP | B-natriuretisches Peptid |
| BPA | Ballonangioplastie |
| bzw. | Beziehungsweise |
| CA | Calcium |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CAV1 | caveolin-1 |
| CCB | Calciumkanalblocker |
| cGMP | cyclisches Guanosinmonophosphat |
| CHEST-1 | CTEPH Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1 |
| CI | Cardiac Index |
| C _{max} | maximale Wirkstoffkonzentration |
| CO (Synonym HZV) | Cardiac Output |
| Crea | engl. creatinine, Kreatinin |
| CT | Computertomographie |
| CTEPH | Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie |

| | |
|------------------|---|
| CTPA | CT-Pulmonalisangiographie |
| CYP | Cytochrom |
| DEA | Diethylamin |
| DLCO | Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide |
| DPAH | (engl. „drug-induced PAH“) Pulmonale arterielle Hypertonie assoziiert mit Medikamenten und Toxinen |
| dPAP | diastolischer Pulmonalarteriendruck |
| Dyness | Einheit für Kraft |
| ED | Endotheliale Dysfunktion |
| ENG | Endoglin |
| engl. | Englisch |
| eNOS | endotheliale NOS |
| ERA | Endothelin-Rezeptor-Antagonist |
| ET-1 | Endothelin-1 |
| etc. | Et cetera |
| Exp (B) | Odd´s Ratio |
| EXPERT | EXPosurE Registry Riociguat |
| FC | functional class |
| Fe | Eisen |
| G | Gramm |
| GTP | Guanosintriphosphat |
| H | Stunde |
| HFpEF | Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HPAH | hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie |
| HZV (Synonym CO) | Herzzeitvolumen |
| i.v. | Intravenös |
| IE | Internationale Einheit |
| inh. | Inhalativ |
| iNOS | induzierbare NOS |
| INR | International Normalized Ratio |
| IP ₃ | Inositoltriphosphat |
| IPAH | Idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie |
| IQR | engl. interquartile range, Interquartilabstand |
| K ⁺ | Kalium |
| KCNK3 | Kaliumkanal der Subfamilie K Mitglied 3 |
| Kg | Kilogramm |
| KI | Koinfidenzintervall |
| L | Liter |
| LA | Lupus-Antikoagulans |
| Ln | natürlicher Logarithmus |
| LPH-Fragebogen | Living with Pulmonary Hypertension-Fragebogen |

| | |
|------------------|---|
| LTE | engl. long-term extension study, langfristige Verlängerungsstudie |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| m | Meter |
| m ² | Quadratmeter |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mmHg | Millimeter-Quecksilbersäule |
| mPAP | mittlerer pulmonalarterieller Druck |
| N | Stichprobengröße |
| NADP | Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat |
| nNOS | neuronale NOS |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| NOS | NO-Synthasen |
| NT-proBNP | N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid |
| NYHA | New York Heart Association |
| o. g. | oben genannt |
| O ₂ | Sauerstoff |
| P | Signifikanzniveau |
| p.o. | per os |
| PAC | Pulmonal arterielle Kapazität |
| PAH | Pulmonale arterielle Hypertonie |
| PATENT-1 | PAH Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial 1 |
| PAWP (Syn. PCWP) | engl. pulmonary artery wedge pressure, Wedge-Druck |
| PASP | pulmonary arterial systolic pressure |
| PCH | pulmonale kapilläre Hämangiomatose |
| PDE | Phosphodiesterase |
| PEA | pulmonale Endarteriektomie |
| Pg | Pikogramm |
| PGI ₂ | Prostazyklin |
| PH | pulmonale Hypertonie |
| PVOD | Pulmonale veno-okklusive Erkrankung |
| PVR | pulmonal vaskulärer Widerstand |
| R ² | Bestimmtheitsmaß für Modellgüte |
| RAP | rechtsatrialer Druck |
| RCT | engl. randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie |
| RHK | Rechtsherzkatheter |
| ROS | engl. reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies |
| s.c. | Subkutan |
| SD | Standardabweichung |
| s.o. | siehe oben |

| | |
|-----------------|---|
| SBP | engl. systolic blood pressure, systolischer Blutdruck |
| sGC | lösliche Guanylatzyclase |
| SMAD9 | mothers against decapentaplegic 9 |
| sO ₂ | Sauerstoffsättigung |
| sog. | Sogenannt |
| sPAP | systolischer Pulmonalarteriendruck |
| SVR | engl. systemic vascular resistance, systemischer Widerstand |
| Tab. | Tabelle |
| TAPSE | tricuspid annular plane systolic excursion |
| TBX4 | T-box protein 4 |
| TGF-β | tumor growth factor-beta |
| TTE | transthorakale Echokardiographie |
| u. a. | unter anderem |
| usw. | und so weiter |
| vs. | Versus |
| WE | Wood-Einheiten |
| WHO | World Health Organization |
| WSPH | Weltsymposium zur Pulmonalen Hypertonie |
| z. B. | zum Beispiel |
| ZVD | Zentraler Venendruck |

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 3.1.1 Studiendesign Rioakut-Trial 2018 | 32 |
| Abbildung 4.2.1 mPAP über die Zeit für das Gesamtkollektiv | 42 |
| Abbildung 4.2.2 mPAP über die Zeit für Probanden der Gruppe PAH | 42 |
| Abbildung 4.2.3 mPAP über die Zeit für Probanden der Gruppe CTEPH | 43 |
| Abbildung 4.2.4 PVR über die Zeit für das Gesamtkollektiv | 45 |
| Abbildung 4.2.5 PVR über die Zeit für Probanden der Gruppe PAH | 45 |
| Abbildung 4.2.6 PVR über die Zeit für Probanden der Gruppe CTEPH | 45 |
| Abbildung 4.2.7 CI über die Zeit für das Gesamtkollektiv | 47 |
| Abbildung 4.2.8 CI über die Zeit für Probanden der Gruppe PAH | 47 |
| Abbildung 4.2.9 CI über die Zeit für Probanden der Gruppe CTEPH | 48 |
| Abbildung 4.2.10 PAC über die Zeit für das Gesamtkollektiv | 50 |
| Abbildung 4.2.11 PAC über die Zeit für Probanden der Gruppe PAH | 50 |
| Abbildung 4.2.12 PAC über die Zeit für Probanden der Gruppe CTEPH | 50 |
| Abbildung 4.3.1 Relative Veränderung des mPAP für das Gesamtkollektiv | 51 |
| Abbildung 4.3.2 Relative Veränderung des mPAP für Probanden der Gruppe PAH. | 52 |
| Abbildung 4.3.3 Relative Veränderung des mPAP für Probanden der Gruppe CTEPH. | 52 |
| Abbildung 4.3.4 Relative Veränderung des PVR für das Gesamtkollektiv | 53 |
| Abbildung 4.3.5 Relative Veränderung des PVR für Probanden der Gruppe PAH. | 54 |
| Abbildung 4.3.6 Relative Veränderung des PVR für Probanden der Gruppe CTEPH. | 55 |
| Abbildung 4.3.7 Relative Veränderung des CI für das Gesamtkollektiv | 55 |
| Abbildung 4.3.8 Relative Veränderung des CI für Probanden der Gruppe PAH. | 56 |
| Abbildung 4.3.9 Relative Veränderung des CI für Probanden der Gruppe CTEPH. | 57 |
| Abbildung 4.3.10 Relative Veränderung des PAC für das Gesamtkollektiv. | 58 |
| Abbildung 4.3.11 Relative Veränderung des PAC für Probanden der Gruppe PAH. | 58 |
| Abbildung 4.3.12 Relative Veränderung des PAC für Probanden der Gruppe CTEPH. | 59 |

10 Formelverzeichnis

| | |
|--|----|
| Formel 1: Berechnung des HZV nach dem Fick'schen Prinzip | 34 |
| Formel 2: Berechnung des HZV nach der Thermodilutionsmethode | 35 |
| Formel 3: Berechnung des PVR | 35 |
| Formel 4: Berechnung des CI | 35 |
| Formel 5: Berechnung des PAC | 35 |
| Formel 6: Berechnung der Strömstärke nach Hagen-Poiseuille. | 65 |
| Formel 7: Vereinfachte Berechnung des Gefäßwiderstandes | 68 |

11 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1.1 Hämodynamische Definitionen | 1 |
| Tabelle 1.2 Klinische Klassifikation der PH | 2 |
| Tabelle 1.3 Profil eines „atypischen“ PAH-Patienten | 5 |
| Tabelle 1.4 Übersicht PH-Medikamente | 16 |
| Tabelle 4.1 Baseline-Charakteristika | 38 |
| Tabelle 4.2 Baseline-Parameter der kardiopulmonalen Hämodynamik im RHK | 40 |
| Tabelle 4.3 mPAP-Werte über die Zeit nach Riociguat-Einnahme | 41 |
| Tabelle 4.4 PVR-Werte über die Zeit nach Riociguat-Einnahme | 43 |
| Tabelle 4.5 CI-Werte über die Zeit nach Riociguat-Einnahme | 46 |
| Tabelle 4.6 PAC-Werte über die Zeit nach Riociguat-Einnahme | 48 |
| Tabelle 4.7 Univariate Analyse: Prädikativer Wert auf den Verlauf des PVR | 60 |
| Tabelle 4.8 Bivariate Analyse: Prädikativer Wert von Alter und RA auf den PVR | 60 |
| Tabelle 4.9 Univariate Analyse: Prädikativer Wert auf den Verlauf des CI | 61 |
| Tabelle 4.10 Bivariate Analyse: Prädikativer Wert von Alter und PVR auf den CI | 62 |

12 Anhang

12.1 Aufklärungsbögen

Prüfstelle:

Ambulanz für Pulmonale Hypertonie

Medizinische Klinik II

Klinikstraße 33

35392 Gießen

Telefon: 0641-985-57030

Prüfärzte: Dr. M. Richter, Dr. H. Gall, Dr. K. Tello

Titel der Studie

Prognostische Bedeutung der medikamentösen Akuttestung von Riociguat während der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei der pulmonalen Hypertonie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 40 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert aus eigenen Mitteln der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie, den Verantwortlichen für diese Studie.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Der Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie) im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erfordert oftmals eine Kombination verschiedener medikamentöser Therapiekonzepte. Hierzu werden im Endstadium der Erkrankung orale, inhalative oder auch subcutane sowie intravenöse Therapien kombiniert. Fest vorgeschrieben ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit medikamentöser Testung vor Start einer Therapie. Bislang werden medikamentöse Akuttestungen mit verschiedenen Medikamenten wie z.B. Stickstoffmonoxid oder inhalativen Iloprost durchgeführt. Wir möchten daher Patienten in unsere offene Studie einschließen, welche eine medikamentöse Akuttestung mit Riociguat während einer

Rechtsherzkatheteruntersuchung erhalten werden. Jedoch ist der Stellenwert einer medikamentösen Akuttestung mit Riociguat im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchungen unklar. Die Indikation zur medikamentösen Testung mit Riociguat stellt ihr behandelnder Arzt. Riociguat ist seit 2014 für die Behandlung des Lungenhochdruckes in Deutschland zugelassen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Es entstehen für Sie keine Veränderungen bei der Aufnahme auf Station und Entscheidung über den Rechtsherzkatheter. Es werden jeglich die im Rahmen des Aufenthaltes entstehenden Daten (Vital-Parameter, Laborwerte, Belastungsuntersuchung, Rechtsherzkatheterdaten, Echokardiographie, Medikamente auf Station, Verweildauer, Komplikationen) erfasst und in einer verschlüsselten Datenbank in pseudonymisierter Form gespeichert. Ist eine Wiedervorstellung zur zweiten Rechtsherzkatheteruntersuchung indiziert, werden hier ebenfalls die o.g. Daten erfasst werden. In 6 monatigen Abständen werden wir Sie zur Erfassung des Langzeitüberlebens telefonisch oder schriftlich kontaktieren.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, den Nutzen einer medikamentösen Akuttestung von Riociguat im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung besser einzuschätzen.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Es sind keine durch die Studie bedingten Risiken vorhanden. Riociguat ist zur Behandlung des Lungenhochdruckes in Deutschland zugelassen.

5. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Dieser Punkt entfällt

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Patienten mit einer Dauertherapie mit Sildenafil dürfen an der Studie nicht teilnehmen.

7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Fahrtkosten können im Rahmen dieser Studie nicht erstattet werden.

8. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

9. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Studie auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit ggf. wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

11. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Prüfstelle:
Ambulanz für Pulmonale Hypertonie
Medizinische Klinik II
Klinikstraße 33
35392 Gießen
Telefon: 0641-985-57030

Prüfärzte: Dr. M. Richter, Dr. H. Gall, Dr. K. Tello

Titel der Studie

Prognostische Bedeutung der medikamentösen Akuttestung von Riociguat während der
Rechtsherzkatheteruntersuchung bei der pulmonalen Hypertonie

| |
|-------------------------------|
| Einwilligungserklärung |
|-------------------------------|

.....
.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im UKGM aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen (Dr. M. Richter/Dr. H. Gall) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, bin ich berechtigt, alle damit in Zusammenhang stehenden Daten löschen zu lassen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

.....

Name des Prüfarztes/der Prüfarztin in Druckbuchstaben

.....

.....

Datum
Prüfarztin

.....

Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der**

12.2 Votum der Ethik-Kommission

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Dr. Manuel Richter
Med. Klinik II
Klinikstr. 33
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns**

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 29. März 2016
Dr. Kr./erb

AZ.: 225/15

Titel: *Prognostische Bedeutung der medikamentösen Akuttestung von Riociguat während der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei der pulmonalen Hypertonie.*

Sitzung am 19.11.2015

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin, *liebe Manu Richter,*

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)

Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- Formalisierter Antrag
- Ausführliche Darstellung des Vorhabens (inkl. Begründung)
- Patienteninformation und -Einwilligungserklärung (Version 1 vom 26.01.2013)
- Abteilungsleiterhaftpflichtversicherung

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags. Die Voraussetzungen des § 23 (Ausnahmen zur klinischen Prüfung) des MPG sind gegeben.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr ohne Aufforderung ein kurzer Abschlussbericht übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 17.12.2015:

Herr Dr. med. Manuel Jonas Richter trägt vor. Hintergrund und Ziel der Studie: Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine multifaktorielle Erkrankung unterschiedlichster Genese. Das Hauptsymptom der Patienten ist Dyspnoe teils in Ruhe und/oder bei geringer Belastung, je nach dem Schweregrad der Erkrankung. Zur Diagnosestellung und Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie ist eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung mit Messung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP), des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (pulmonary artery wedge pressure, PAWP) und des Herzminutenvolumens (HZV) zwingend vorgeschrieben. - Nach Diagnosestellung einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), Gruppe 1 nach der aktuellen klinischen Klassifikation wird, je nach funktionellem Schweregrad der Erkrankung, eine medikamentöse Therapie mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmer, einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, einem Prostazyklin oder mit einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase eingeleitet, entweder als Monotherapie oder vor allem bei fortgeschrittenem Schweregrad [New York Heart Association (NYHA) III und IV] als initiale Kombinationstherapie (Authors/Task Force Members, Galiè, N., Humbert, M., et al.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur. Respir. J. 2015; 46: 903-975). - Der Stimulator der löslichen Guanylatzyklase Riociguat wirkt dabei unabhängig von endogenem Stickoxid (NO) im cGMP-Pathway der pulmonalen Gefäßmuskulatur. Riociguat ist für die spezifische Therapie der PAH, Gruppe 1 und der inoperablen chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) in Deutschland zugelassen (Authors/Task Force Members, Galiè, N., Humbert, M., et al.: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur. Respir. J. 2015; 46: 903-975; Ghofrani, H.A., D'Armini, A.M., Grimminger, F., et al.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 319-329). Die Akutwirkung von Riociguat auf die pulmonale Hämodynamik ist bislang nur in einer kleinen Phase-2-Studie im Detail beschrieben worden (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). Hierbei zeigte sich eine deutliche Abnahme des mPAP bei Anstieg des HZV in diesem kleinen Patientenkollektiv (Grimminger, F., Weimann, G., Frey, R., et al., Eur. Respir. J. 2009; 33: 785-792). Jedoch bleibt der Stellenwert der Akuttestung von Riociguat im Rahmen der Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei PH-Patienten im klinischen Alltag unklar und ist bislang nicht untersucht. Sicher ist, daß teilweise während der Akuttestung auch eine paradoxe Reaktion auf Riociguat eintreten kann (eine parallele Reduktion des Herzminutenvolumens und des mittleren Pulmonalarteriendruckes). - Daher ist es das Ziel der prospektiven Analyse der Antragsteller, den Stellenwert der routinemäßig durchgeführten medikamentösen Testung mit Riociguat (1 mg) während der Rechtsherzkatheter-Untersuchung zu analysieren. Ferner ist mit dem vorliegenden Projekt geplant, Assoziationen der Akuttestung mit einer späteren Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, mit der funktionellen Klasse und/oder mit Belastungsparametern aufzuzeigen. Im Detail soll in der Studie gezeigt werden, ob z. B. ein akuter Abfall des mittleren Pulmonalarteriendruckes bei gleichzeitigem Anstieg des Herzminutenvolumens während der Testung prädiktiv für ein gutes Therapieansprechen mit Verbesserung der funktionellen Klasse im weiteren Verlauf ist. Umgekehrt ist möglicherweise die paradoxe Akutreaktion auf Riociguat (eine parallele Reduktion des Herzminutenvolumens und des mittleren Pulmonalarteriendruckes) als prädiktiv für einen negativen Verlauf zu werten.

Bei dem Vorhaben handelt es sich um eine prospektive, monozentrische, offene, explorative Studie der Grundlagenforschung. Leiter der klinischen Studie ist Prof. Dr. med. Hossein Ardeschir Ghofrani, Leiter der Ambulanz für pulmonale Hypertonie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, sowie Leiter der Abteilung für Pneumologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim. Hiesige Prüfarzte (in Gießen) sind Dr. med. Henning Gall, Dr. med. Manuel Jonas Richter und Dr. med. Khodr Tello, Medizinische Klinik II, Pneumologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen. Die biometrische Bearbeitung erfolgt durch Dr. med. Henning Gall, Medizinische Klinik II (Ausbildung zum Master of Clinical Epidemiology an der Erasmus-Universität Rotterdam). Die Studie soll baldmöglichst nach Erhalt des positiven Votums unserer Ethik-Kommission beginnen. Insgesamt sollen 40 Patienten beiderlei Geschlechts (Alter: 18 bis 89 Jahre) in die Studie eingeschlossen werden. Einschlusskriterium ist die Durchführung einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung. Ausschlusskriterium ist eine begleitende Therapie mit Sildenafil. Hauptzielkriterium ist die pulmonale Hämodynamik. Nebenzielkriterien sind 1) die Mortalität, 2) die funktionelle Klasse und 3) die 6-Minuten-Gehstrecke.

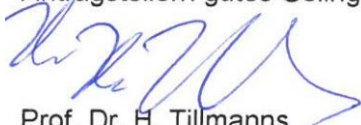
In der Diskussion geht Herr Dr. med. Manuel Jonas Richter auf den Wirkmechanismus von Riociguat ein. Er erläutert, daß Riociguat ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) und zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen vorgesehen sei, insbesondere der pulmonalen Hypertonie. Herr Dr. Richter betont, daß Riociguat einen direkten Stimulator der löslichen Guanylatzyklase in vitro und in vivo darstelle, unabhängig von Stickoxid (NO), das einen endogenen Aktivator dieses Enzyms darstelle. Außerdem verstärke Riociguat die Wirksamkeit von NO in Gegenwart dieser Substanz. Die lösliche Guanylatzyklase stelle einen wesentlichen Regulator im kardiovaskulären System dar und sei in Gefäßzellen sowie in Thrombozyten vorhanden. Herr Dr. Richter betont, daß der endogene Aktivator der löslichen Guanylatzyklase von Endothelzellen gebildetes NO sei, das eine parakrine Wirkung ausübe. In glatten Muskelzellen und in Plättchen aktiviere NO die lösliche Guanylatzyklase; hierdurch steige die intrazelluläre Konzentration des zyklischen Guanosin-Monophosphats (cGMP) an, mit dem Resultat einer Vasorelaxation, einer Hemmung der Proliferation und der Migration der Zellen, sowie einer Hemmung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Beeinträchtigungen der NO/sGC/cGMP-Signalkette würden akute und chronische Gefäßschäden, einschließlich der endothelialen Dysfunktion, einer Vasokonstriktion sowie eines vaskulären Remodelings der Gefäße des Lungenkreislaufs hervorrufen. Herr Dr. Richter weist darauf hin, daß Inhalationen niedriger NO-Konzentrationen angewendet würden, um Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Genese zu behandeln. Inhaliertes NO bewirke eine selektive pulmonale Vasodilatation in gut belüfteten Lungenregionen durch Stimulierung der löslichen Guanylatzyklase mit Anstieg des zyklischen Guanosin-Monophosphats (cGMP) in pulmonalen glatten Gefäßmuskelzellen. Allerdings ende diese Wirkung schon kurze Zeit, nachdem die NO-Inhalation abgebrochen worden sei. Weil Riociguat in verschiedenen Modellen der akuten und chronischen pulmonalen Hypertonie vorteilhafte Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit gezeigt habe, seien ein Phase I-, Phase II- und Phase III-Programm bei gesunden Personen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingeleitet worden. Herr Dr. Richter verweist auf die Ergebnisse dieser Studien, welche die erwartete pharmakologische Wirkungsweise (konsistent mit den Eigenschaften eines sGC-Stimulators) bestätigt hätten und signifikante Effekte von Riociguat auf die pulmonale Hämodynamik ohne größere Sicherheitsbedenken habe erkennen lassen.

- Im Folgenden geht Herr Dr. Richter auf das Design und den Ablauf der Studie ein. Er berichtet, daß es das Ziel der prospektiven Analyse der Antragsteller sei, den Stellenwert der routinemäßig durchgeführten medikamentösen Testung mit Riociguat (1 mg) während der Rechtsherzkatheter-Untersuchung zu analysieren. Ferner sei es beabsichtigt, mit dieser Studie Assoziationen der Akutttestung mit einer späteren Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, der funktionellen Klasse und/oder der Belastungsparameter aufzuzeigen. Im Detail solle im Rahmen der vorliegenden Studie gezeigt werden, ob z. B. ein akuter Abfall des mittleren Pulmonalarteriendruckes bei gleichzeitigem Anstieg des Herzminutenvolumens während der Testung prädiktiv für ein gutes Therapieansprechen mit Verbesserung der funktionellen Klasse im weiteren Verlauf sei. Umgekehrt sei möglicherweise die paradoxe

Akutreaktion auf Riociguat (eine parallele Reduktion des Herzminutenvolumens und des mittleren Pulmonalarteriendruckes) als prädiktiv für einen negativen Verlauf zu werten. Herr Dr. Richter weist darauf hin, daß im Falle einer Therapieänderung nach den Leitlinien eine erneute Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt werde. - Herr Dr. Richter berichtet, daß im Vordergrund des geplanten Vorhabens eine prospektive Erfassung aller Akutttestungen mit Riociguat während der Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aus der Ambulanz für pulmonale Hypertonie stehe; die prospektive Analyse enthalte außerdem die anschließenden Verlaufsdaten. Er erläutert, daß die prospektive Erfassung nach schriftlicher Aufklärung und Zustimmung der Patientinnen/Patienten in pseudonymisierter Form innerhalb der bestehenden Datenbank für pulmonale Hypertonie erfolge. Während der klinischen Studie würden medizinische Befunde und personenbezogene Daten erhoben und in der Prüfstelle in die Patientenakte niedergeschrieben bzw. elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten würden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Die Daten würden für einen Zeitraum von 15 Jahren gespeichert. Die Daten seien gegen unbefugten Zugriff in einer paßwortgeschützten Datenbank gesichert. - Im weiteren Verlauf der Diskussion werden 1) der Wirkmechanismus des Studienmedikaments Riociguat [direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase (sGC) mit nachfolgender Steigerung der intrazellulären Konzentration des zyklischen Guanosin-Monophosphats (cGMP) und konsekutiver Vasodilatation]; 2) die Bedeutung der Steigerung der Wirksamkeit von NO durch Riociguat; 3) die Interaktion von Riociguat mit anderen, klinisch angewendeten Vasodilatoren [mit Nitroglycerin, Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridintyp und Phosphodiesterase-5-Hemmern (u. a. Sildenafil, Tadalafil) bei Gefahr einer starken Blutdruckabsenkung]; 4) die Möglichkeit einer pharmakokinetischen Interaktion zwischen Riociguat und starken Cytochrom P450-Isoenzym-3A4-Hemmern (z. B. Ketoconazol), mit dem Resultat einer deutlichen RR-Absenkung; 5) die sekundären Endpunkte der Studie [a) der pulmonale Gefäßwiderstand, b) der Cardiac Index (C.I.), c) der Serumspiegel des B-Typ-natriuretischen Peptids (BNP), d) die Gehstrecke in Metern (6-Minuten-Gehstrecke), e) die maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie (Peak VO₂)]; 6) die Patienten-Information und -Einwilligung, sowie 7) der Datenschutz (Pseudonymisierung der Daten) erörtert.

Die Kommission hat keine fachlichen Einwände gegen das geplante Vorhaben. Sie weist lediglich auf wenige formale Kritikpunkte bezüglich der Patienteninformation und -Einwilligung hin: 1) S 2, Absatz 2: Der Begriff "pseudonymisiert" sollte an dieser Stelle erklärt werden, dann reicht ein einfacher Hinweis auf S 4 im Absatz 11 (also Reihenfolge umkehren). 2) Der Absatz 5 sollte wegen Nichtzutreffens komplett gestrichen werden.

In der sicheren Annahme, daß die oben erwähnten Korrekturen und Ergänzungen der Patienten-Information und der Patienten-Einwilligung durchgeführt werden, stimmt die Kommission der klinisch relevanten prospektiven, explorativen Studie der pneumologischen Arbeitsgruppe der Justus-Liebig-Universität Gießen ohne Einwände zu und wünscht den Antragstellern gutes Gelingen.



Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichen hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Dr. Blüters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Dr. Degenhardt (Gynäkologie/Pränatalmedizin); Prof. Dr. Dr. Dettmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Krämer (Zahnheilkunde); Prof. Dr. Kretschmer (Rechtswissenschaften); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Tillmanns, Vorsitzender (Innere Med).

Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Riße (Rechtsmedizin); Prof. Schmidt, (Rheumatologie).

P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigefügten Formulars über den Beginn der Studie!

13 Literaturverzeichnis

Apitz, C.; Abdul-Khaliq, H.; Albin, S.; Beerbaum, P.; Dubowy, K. O.; Gorenflo, M. et al. (2020): Neue hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie. In *Monatsschr Kinderheilkd* 168 (3), pp. 252–256. DOI: 10.1007/s00112-019-00792-z.

Auger, William R.; Kim, Nick H. (2014): Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The story continues. In *The European respiratory journal* 44 (5), pp. 1121–1122. DOI: 10.1183/09031936.00155914.

Awdish, R.; Cajigas, H. (2016): Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. In *Heart failure reviews* 21 (3), pp. 223–228. DOI: 10.1007/s10741-015-9510-y.

Bart, N. K.; Ambati, C.; Kearney, K.; Scheuer, S.; Emmanuel, S.; Wilson, M. et al. (2020): Outcomes of Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Risk Stratified by a Dedicated Heart Team to Receive Pulmonary Endarterectomy or Balloon Pulmonary Angioplasty. In *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 39 (4), S170. DOI: 10.1016/j.healun.2020.01.734.

Becattini, Cecilia; Agnelli, Giancarlo; Pesavento, Raffaele; Silingardi, Mauro; Poggio, Renzo; Taliani, Maria Rita; Ageno, Walter (2006): Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. In *Chest* 130 (1), pp. 172–175. DOI: 10.1378/chest.130.1.172.

BJORNSSON, JOHANNES; EDWARDS, WILLIAM D. (1985): Primary Pulmonary Hypertension. A Histopathologic Study of 80 Cases. In *Mayo Clinic Proceedings* 60 (1), pp. 16–25. DOI: 10.1016/S0025-6196(12)65277-X.

Bonderman, D.; Wilkens, H.; Wakounig, S.; Schäfers, H-J; Jansa, P.; Lindner, J. et al. (2009): Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *The European respiratory journal* 33 (2), pp. 325–331. DOI: 10.1183/09031936.00087608.

Butrous, Ghazwan (2019): Schistosome infection and its effect on pulmonary circulation. In *Global cardiology science & practice* 2019 (1), p. 5. DOI: 10.21542/gcsp.2019.5.

Christman, B. W.; McPherson, C. D.; Newman, J. H.; King, G. A.; Bernard, G. R.; Groves, B. M.; Loyd, J. E. (1992): An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. In *The New England journal of medicine* 327 (2), pp. 70–75. DOI: 10.1056/NEJM199207093270202.

Clapp, Lucie H.; Finney, Paul; Turcato, Sally; Tran, Sandy; Rubin, Lewis J.; Tinker, Andrew (2002): Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. In *American journal of respiratory cell and molecular biology* 26 (2), pp. 194–201. DOI: 10.1165/ajrcmb.26.2.4695.

Condliffe, Robin; Howard, Luke S. (2015): Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. In *F1000prime reports* 7, p. 6. DOI: 10.12703/P7-06.

Condon, David F.; Nickel, Nils P.; Anderson, Ryan; Mirza, Shireen; Jesus Perez, Vinicio A. de (2019): The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. What's old is new. In *F1000Research* 8. DOI: 10.12688/f1000research.18811.1.

Conole, Daniel; Scott, Lesley J. (2013): Riociguat. First global approval. In *Drugs* 73 (17), pp. 1967–1975. DOI: 10.1007/s40265-013-0149-5.

D'Alto, Michele; Badagliacca, Roberto; Argiento, Paola; Romeo, Emanuele; Farro, Andrea; Papa, Silvia et al. (2020): Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. In *Chest* 157 (2), pp. 376–383. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.009.

Derbyshire, Emily R.; Marletta, Michael A. (2012): Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. In *Annual review of biochemistry* 81, pp. 533–559. DOI: 10.1146/annurev-biochem-050410-100030.

Dorfmueller, Peter; Günther, Sven; Ghigna, Maria-Rosa; Thomas de Montpréville, Vincent; Boulate, David; Paul, Jean-François et al. (2014): Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A role for pulmonary veins and systemic vasculature. In *The European respiratory journal* 44 (5), pp. 1275–1288. DOI: 10.1183/09031936.00169113.

Emmons-Bell, Sophia; Johnson, Catherine; Boon-Dooley, Alexandra; Corris, Paul A.; Leary, Peter J.; Rich, Stuart et al. (2022): Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension. A systematic review for the global burden of disease 2020 study. In *Pulmonary circulation* 12 (1), e12020. DOI: 10.1002/pul2.12020.

Ende-Verhaar, Yvonne M.; Cannegieter, Suzanne C.; Vonk Noordegraaf, Anton; Delcroix, Marion; Pruszczyk, Piotr; Mairuhu, Albert T. A. et al. (2017): Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. A

contemporary view of the published literature. In *The European respiratory journal* 49 (2). DOI: 10.1183/13993003.01792-2016.

Evans, Jonathan D. W.; Girerd, Barbara; Montani, David; Wang, Xiao-Jian; Galiè, Nazzareno; Austin, Eric D. et al. (2016): BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension. An individual participant data meta-analysis. In *The Lancet Respiratory Medicine* 4 (2), pp. 129–137. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00544-5.

Evgenov, Oleg V.; Pacher, Pál; Schmidt, Peter M.; Haskó, György; Schmidt, Harald H. H. W.; Stasch, Johannes-Peter (2006): NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase. Discovery and therapeutic potential. In *Nat Rev Drug Discov* 5 (9), pp. 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.

Evgenov, Oleg V.; Zou, Lin; Zhang, Ming; Mino-Kenudson, Mari; Mark, Eugene J.; Buys, Emmanuel S. et al. (2011): Nitric oxide-independent stimulation of soluble guanylate cyclase attenuates pulmonary fibrosis. In *BMC Pharmacol* 11 (S1). DOI: 10.1186/1471-2210-11-S1-O9.

Fachinformation Adempas® (2019): Adempas 0,5 mg/-1 mg/-1,5 mg/-2mg/-2,5mg Filmtabletten. [<https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/adempas.pdf>] Stand: Februar 2019. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zulassungsnummer: EU/1/13/907/001-020.

Follmann, Markus; Griebenow, Nils; Hahn, Michael G.; Hartung, Ingo; Mais, Franz-Josef; Mittendorf, Joachim et al. (2013): The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. In *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 52 (36), pp. 9442–9462. DOI: 10.1002/anie.201302588.

Frey, Reiner; Mück, Wolfgang; Unger, Sigrun; Artmeier-Brandt, Ulrike; Weimann, Gerrit; Wensing, Georg (2008): Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521. An ascending-dose study in healthy male volunteers. In *Journal of clinical pharmacology* 48 (8), pp. 926–934. DOI: 10.1177/0091270008319793.

Friebe, A.; Koesling, D. (1998): Mechanism of YC-1-induced activation of soluble guanylyl cyclase. In *Molecular pharmacology* 53 (1), pp. 123–127. DOI: 10.1124/mol.53.1.123.

Frost, Adaani; Badesch, David; Gibbs, J. Simon R.; Gopalan, Deepa; Khanna, Dinesh; Manes, Alessandra et al. (2019): Diagnosis of pulmonary hypertension. In *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01904-2018.

Fukui, Shigefumi; Ogo, Takeshi; Goto, Yoichi; Ueda, Jin; Tsuji, Akihiro; Sanda, Yoshihiro et al. (2015): Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *International journal of cardiology* 180, pp. 66–68. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.187.

Fukui, Shigefumi; Ogo, Takeshi; Morita, Yoshiaki; Tsuji, Akihiro; Tateishi, Emi; Ozaki, Kumi et al. (2014): Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. In *The European respiratory journal* 43 (5), pp. 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.

Galiè, Nazzareno; Barberà, Joan A.; Frost, Adaani E.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Hoeper, Marius M.; McLaughlin, Vallerie V. et al. (2015a): Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. In *The New England journal of medicine* 373 (9), pp. 834–844. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687.

Galiè, Nazzareno; Humbert, Marc; Vachiery, Jean-Luc; Gibbs, Simon; Lang, Irene; Torbicki, Adam et al. (2016): 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). In *European heart journal* 37 (1), pp. 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.

Galiè, Nazzareno; Kim, Nick H. S. (2006): Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (7), pp. 571–576. DOI: 10.1513/pats.200605-113LR.

Galiè, Nazzareno; McLaughlin, Vallerie V.; Rubin, Lewis J.; Simonneau, Gerald (2019): An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. In *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.02148-2018.

Galiè, Nazzareno; Müller, Katharina; Scalise, Andrea-Viviana; Grünig, Ekkehard (2015b): PATENT PLUS. A blinded, randomised and extension study of riociguat plus

sildenafil in pulmonary arterial hypertension. In *The European respiratory journal* 45 (5), pp. 1314–1322. DOI: 10.1183/09031936.00105914.

Gall, Henning; Felix, Janine F.; Schneck, Franziska K.; Milger, Katrin; Sommer, Natascha; Voswinckel, Robert et al. (2017a): The Giessen Pulmonary Hypertension Registry. Survival in pulmonary hypertension subgroups. In *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 36 (9), pp. 957–967. DOI: 10.1016/j.healun.2017.02.016.

Gall, Henning; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Humbert, Marc; Simonneau, Gérald; Grünig, Ekkehard; Klose, Hans et al. (2017b): Safety of riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. Data from the EXPERT registry. In : Pulmonary Circulation and Pulmonary Vascular Disease. ERS International Congress 2017 abstracts: European Respiratory Society, PA3534.

Gall, Henning; Hoeper, Marius M.; Richter, Manuel J.; Cacheris, William; Hinzmann, Barbara; Mayer, Eckhard (2017c): An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. In *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0121-2016.

Geschka, Sandra; Kretschmer, Axel; Sharkovska, Yuliya; Evgenov, Oleg V.; Lawrenz, Bettina; Hucke, Andreas et al. (2011): Soluble guanylate cyclase stimulation prevents fibrotic tissue remodeling and improves survival in salt-sensitive Dahl rats. In *PloS one* 6 (7), e21853. DOI: 10.1371/journal.pone.0021853.

Ghofrani, H. A.; Hoeper, M. M.; Halank, M.; Meyer, F. J.; Staehler, G.; Behr, J. et al. (2010): Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. A phase II study. In *The European respiratory journal* 36 (4), pp. 792–799. DOI: 10.1183/09031936.00182909.

Ghofrani, Hossein A.; Hoeper, Marius M.; Halank, Michael; Meyer, F. Joachim; Stahler, Gerd; Behr, Jürgen et al. (2012): Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. Long-term safety, tolerability, and efficacy. In : A106. ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM: American Thoracic Society, A2370-A2370.

Ghofrani, Hossein-Ardeschir; D'Armini, Andrea M.; Grimminger, Friedrich; Hoeper, Marius M.; Jansa, Pavel; Kim, Nick H. et al. (2013a): Riociguat for the treatment of

chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *The New England journal of medicine* 369 (4), pp. 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.

Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Galiè, Nazzareno; Grimminger, Friedrich; Grünig, Ekkehard; Humbert, Marc; Jing, Zhi-Cheng et al. (2013b): Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. In *The New England journal of medicine* 369 (4), pp. 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.

Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Gomez Sanchez, Miguel-Angel; Humbert, Marc; Pittrow, David; Simonneau, Gérald; Gall, Henning et al. (2021): Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Final safety data from the EXPERT registry. In *Respiratory medicine* 178, p. 106220. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106220.

Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grimminger, Friedrich; Grünig, Ekkehard; Huang, Yigao; Jansa, Pavel; Jing, Zhi-Cheng et al. (2016): Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension. Data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. In *The Lancet Respiratory Medicine* 4 (5), pp. 361–371. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4.

Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Simonneau, Gérald; D'Armini, Andrea M.; Fedullo, Peter; Howard, Luke S.; Jaïs, Xavier et al. (2017): Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1). Results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. In *The Lancet Respiratory Medicine* 5 (10), pp. 785–794. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30305-3.

Gopalan, Deepa; Delcroix, Marion; Held, Matthias (2017): Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0108-2016.

Gräf, Stefan; Haimel, Matthias; Bleda, Marta; Hadinnapola, Charaka; Southgate, Laura; Li, Wei et al. (2018): Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. In *Nature Communications* 9 (1), p. 1416. DOI: 10.1038/s41467-018-03672-4.

Grimminger, F.; Weimann, G.; Frey, R.; Voswinckel, R.; Thamm, M.; Bölkow, D. et al. (2009): First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat

in pulmonary hypertension. In *The European respiratory journal* 33 (4), pp. 785–792. DOI: 10.1183/09031936.00039808.

Grünig, E.; Barner, A.; Bell, M.; Claussen, M.; Dandel, M.; Dumitrescu, D. et al. (2010): Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. ESC/ERS-Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. In *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 135 Suppl 3, S67-77. DOI: 10.1055/s-0030-1263314.

Guignabert, Christophe; Tu, Ly; Girerd, Barbara; Ricard, Nicolas; Huertas, Alice; Montani, David; Humbert, Marc (2015): New molecular targets of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. Importance of endothelial communication. In *Chest* 147 (2), pp. 529–537. DOI: 10.1378/chest.14-0862.

Guth, Stefan; D'Armini, Andrea M.; Delcroix, Marion; Nakayama, Kazuhiko; Fadel, Elie; Hoole, Stephen P. et al. (2021): Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results of the worldwide prospective CTEPH Registry. In *ERJ open research* 7 (3). DOI: 10.1183/23120541.00850-2020.

Halliday, Stephen J.; Hemnes, Anna R.; Robbins, Ivan M.; Pugh, Meredith E.; Zhao, David X.; Piana, Robert N. et al. (2015): Prognostic value of acute vasodilator response in pulmonary arterial hypertension. Beyond the "classic" responders. In *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 34 (3), pp. 312–318. DOI: 10.1016/j.healun.2014.10.003.

Hervé, Philippe; Launay, Jean-Marie; Scrobohaci, Marie-Laurène; Brenot, François; Simonneau, Gérard; Petitpretz, Patrick et al. (1995): Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. In *The American Journal of Medicine* 99 (3), pp. 249–254. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)80156-9.

Hick, Christian; Hick, Astrid (2009): Intensivkurs Physiologie. [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch]. 6., überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer (Vorklinik).

Hick, Christian; Hick, Astrid (2012): Intensivkurs Physiologie. 6., überarb. Aufl., Sonderausg. München: Elsevier Urban & Fischer (Vorklinik).

Hoeper, M. M.; Aplitz, C.; Grünig, E.; Halank, M.; Ewert, R.; Kaemmerer, H. et al. (2016a): Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. Empfehlungen der

Kölner Konsensuskonferenz 2016. In *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (S 01), S33-S41. DOI: 10.1055/s-0042-114526.

Hoepfer, Marius M. (2015): Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 24 (136), pp. 272–282. DOI: 10.1183/16000617.00001015.

Hoepfer, Marius M.; Bogaard, Harm Jan; Condliffe, Robin; Frantz, Robert; Khanna, Dinesh; Kurzyna, Marcin et al. (2013): Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D42-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.

Hoepfer, Marius M.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grünig, Ekkehard; Klose, Hans; Olschewski, Horst; Rosenkranz, Stephan (2017a): Pulmonary Hypertension. In *Deutsches Arzteblatt international* 114 (5), pp. 73–84. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0073.

Hoepfer, Marius M.; Gomez Sanchez, Miguel-Angel; Humbert, Marc; Pittrow, David; Simonneau, Gérald; Gall, Henning et al. (2020): Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. Final safety data from the EXPERT registry. In *Respiratory medicine* 177, p. 106241. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106241.

Hoepfer, Marius M.; Huscher, Doerte; Pittrow, David (2016b): Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. In *International journal of cardiology* 203, pp. 612–613. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.001.

Hoepfer, Marius M.; Klinger, James R.; Benza, Raymond L.; Simonneau, Gerald; Langleben, David; Naeije, Robert; Corris, Paul A. (2017b): Rationale and study design of RESPITE. An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension who demonstrate an insufficient response to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors. In *Respiratory medicine* 122 Suppl 1, S18-S22. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.11.001.

Hoepfer, Marius M.; Simonneau, Gérald; Corris, Paul A.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Klinger, James R.; Langleben, David et al. (2017c): RESPITE. Switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. In *The European respiratory journal* 50 (3). DOI: 10.1183/13993003.02425-2016.

Horn, Florian; Armbruster, Marco; Dospil, Alexander (2009): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Humbert, Marc; Galiè, Nazzareno; McLaughlin, Vallerie V.; Rubin, Lewis J.; Simonneau, Gérald (2019a): An insider view on the World Symposium on Pulmonary Hypertension. In *The Lancet Respiratory Medicine* 7 (6), pp. 484–485. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30111-0.

Humbert, Marc; Guignabert, Christophe; Bonnet, Sébastien; Dorfmueller, Peter; Klinger, James R.; Nicolls, Mark R. et al. (2019b): Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. State of the art and research perspectives. In *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01887-2018.

Humbert, Marc; Kovacs, Gabor; Hoeper, Marius M.; Badagliacca, Roberto; Berger, Rolf M. F.; Brida, Margarita et al. (2022): 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In *European heart journal* 43 (38), pp. 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.

Humbert, Marc; Morrell, Nicholas W.; Archer, Stephen L.; Stenmark, Kurt R.; MacLean, Margaret R.; Lang, Irene M. et al. (2004): Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology* 43 (12 Suppl S), 13S-24S. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.029.

Hurdman, J.; Condliffe, R.; Elliot, C. A.; Davies, C.; Hill, C.; Wild, J. M. et al. (2012): ASPIRE registry. Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. In *The European respiratory journal* 39 (4), pp. 945–955. DOI: 10.1183/09031936.00078411.

Inampudi, Chakradhari; Hemnes, Anna R.; Briasoulis, Alexandros (2019): Approach to a patient with pulmonary hypertension. In *Journal of geriatric cardiology : JGC* 16 (6), pp. 478–481. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.06.007.

Jaïs, Xavier; D'Armini, Andrea M.; Jansa, Pavel; Torbicki, Adam; Delcroix, Marion; Ghofrani, Hossein A. et al. (2008): 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. In *Journal of the American College of Cardiology* 52 (25), pp. 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.

Jarrett, Harish; Barnett, Christopher (2017): HIV-associated pulmonary hypertension. In *Current opinion in HIV and AIDS* 12 (6), pp. 566–571. DOI: 10.1097/COH.0000000000000418.

Jeffery, T. K.; Morrell, N. W. (2002): Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. In *Progress in cardiovascular diseases* 45 (3), pp. 173–202. DOI: 10.1053/pcad.2002.130041.

Jenkins, David; Madani, Michael; Fadel, Elie; D'Armini, Andrea Maria; Mayer, Eckhard (2017): Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0111-2016.

Khan, Muhammad Shahzeb; Amin, Emaan; Memon, Muhammad Mustafa; Yamani, Naser; Siddiqi, Tariq Jamal; Khan, Safi U. et al. (2019): Meta-analysis of use of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *International journal of cardiology* 291, pp. 134–139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.02.051.

Kim, Nick H.; Delcroix, Marion; Jais, Xavier; Madani, Michael M.; Matsubara, Hiromi; Mayer, Eckhard et al. (2019): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01915-2018.

Kim, Nick H.; Delcroix, Marion; Jenkins, David P.; Channick, Richard; Darteville, Philippe; Jansa, Pavel et al. (2013): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D92-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.

Klinger, James R.; Chakinala, Murali M.; Langleben, David; Rosenkranz, Stephan; Sitbon, Olivier (2021): Riociguat. Clinical research and evolving role in therapy. In *British journal of clinical pharmacology* 87 (7), pp. 2645–2662. DOI: 10.1111/bcp.14676.

Klinger, James R.; Elliott, C. Gregory; Levine, Deborah J.; Bossone, Eduardo; Duvall, Laura; Fagan, Karen et al. (2019): Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. In *Chest* 155 (3), pp. 565–586. DOI: 10.1016/j.chest.2018.11.030.

Klinke, Rainer; Pape, Hans-Christian; Silbernagl, Stefan (2005): *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Ko, F. N.; Wu, C. C.; Kuo, S. C.; Lee, F. Y.; Teng, C. M. (1994): YC-1, a novel activator of platelet guanylate cyclase. In *Blood* 84 (12), pp. 4226–4233. DOI: 10.1182/blood.V84.12.4226.bloodjournal84124226.

Kovacs, G.; Berghold, A.; Scheidl, S.; Olschewski, H. (2009): Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. In *The European respiratory journal* 34 (4), pp. 888–894. DOI: 10.1183/09031936.00145608.

Kovacs, Gabor; Avian, Alexander; Pienn, Michael; Naeije, Robert; Olschewski, Horst (2014): Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. In *American journal of respiratory and critical care medicine* 190 (3), pp. 252–257. DOI: 10.1164/rccm.201402-0269PP.

Kwapiszewska, G.; Hoffmann, J.; Kovacs, G.; Stacher, E.; Olschewski, A.; Olschewski, H. (2016): Pulmonal (arterielle) Hypertonie. In *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 70 (10), pp. 630–637. DOI: 10.1055/s-0042-100537.

Lane, Kirk B.; Machado, Rajiv D.; Pauciulo, Michael W.; Thomson, Jennifer R.; Phillips, John A.; Loyd, James E. et al. (2000): Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. In *Nature Genetics* 26 (1), pp. 81–84. DOI: 10.1038/79226.

Lang, Irene M.; Dorfmüller, Peter; Vonk Noordegraaf, Anton (2016): The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In *Annals of the American Thoracic Society* 13 Suppl 3, S215-21. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.

Lang, Michaela; Kojonazarov, Baktybek; Tian, Xia; Kalymbetov, Anuar; Weissmann, Norbert; Grimminger, Friedrich et al. (2012): The Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Riociguat Ameliorates Pulmonary Hypertension Induced by Hypoxia and SU5416 in Rats. In *PloS one* 7 (8), e43433. DOI: 10.1371/journal.pone.0043433.

Lankhaar, Jan-Willem; Westerhof, Nico; Faes, Theo J. C.; Marques, Koen M. J.; Marcus, J. Tim; Postmus, Piet E.; Vonk-Noordegraaf, Anton (2006): Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. In *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 291 (4), H1731-7. DOI: 10.1152/ajpheart.00336.2006.

Leber, Laurence; Beaudet, Amélie; Muller, Audrey (2021): Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. In *Pulmonary circulation* 11 (1), 2045894020977300. DOI: 10.1177/2045894020977300.

Leschke, M.; Wädlich, A.; Waldenmaier, S.; Faehling, M. (2009): Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. In *Der Internist* 50 (9), 1086, 1088-90, 1092-100. DOI: 10.1007/s00108-009-2335-9.

Leuchte, H. H.; Behr, J.; Ewert, R.; Ghofrani, H. A.; Grünig, E.; Halank, M. et al. (2015): Riociguat. Stimulation der löslichen Guanylatzyklase. Neuer Wirkmechanismus zur Behandlung der pulmonal-arteriellen und der nicht operablen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. In *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 69 (3), pp. 135–143. DOI: 10.1055/s-0034-1391435.

Liberal, Rodrigo; Grant, Charlotte R.; Baptista, Rui; Macedo, Guilherme (2015): "Porto-pulmonary hypertension. A comprehensive review". In *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 39 (2), pp. 157–167. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.12.011.

Liu, Huan-Long; Chen, Xue-Yan; Li, Jie-Ru; Su, Su-Wen; Ding, Tao; Shi, Chen-Xia et al. (2016): Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. In *Chest* 150 (2), pp. 353–366. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.031.

Lücke, Eva; Schmeißer, Alexander; Schreiber, Jens (2019): Pulmonale Hypertonie. Diagnostik, Klassifikation und Therapie. In *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 54 (5), pp. 320–333. DOI: 10.1055/a-0668-4642.

Ma, Lijiang; Roman-Campos, Danilo; Austin, Eric D.; Eyries, Mélanie; Sampson, Kevin S.; Soubrier, Florent et al. (2013): A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. In *The New England journal of medicine* 369 (4), pp. 351–361. DOI: 10.1056/NEJMoa1211097.

McGoon, Michael D.; Benza, Raymond L.; Escribano-Subias, Pilar; Jiang, Xin; Miller, Dave P.; Peacock, Andrew J. et al. (2013): Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology and registries. In *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D51-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.

McLaughlin, Vallerie V.; Jansa, Pavel; Nielsen-Kudsk, Jens E.; Halank, Michael; Simonneau, Gérald; Grünig, Ekkehard et al. (2017): Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from an early access study. In *BMC pulmonary medicine* 17 (1), p. 216. DOI: 10.1186/s12890-017-0563-7.

Montani, David; Günther, Sven; Dorfmueller, Peter; Perros, Frédéric; Girerd, Barbara; Garcia, Gilles et al. (2013): Pulmonary arterial hypertension. In *Orphanet journal of rare diseases* 8, p. 97. DOI: 10.1186/1750-1172-8-97.

Montani, David; Savale, Laurent; Natali, Delphine; Jaïs, Xavier; Herve, Philippe; Garcia, Gilles et al. (2010): Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. In *European heart journal* 31 (15), pp. 1898–1907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq170.

Morrell, Nicholas W.; Adnot, Serge; Archer, Stephen L.; Dupuis, Jocelyn; Jones, Peter Lloyd; MacLean, Margaret R. et al. (2009): Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology* 54 (1 Suppl), S20-31. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.018.

Morrell, Nicholas W.; Aldred, Micheala A.; Chung, Wendy K.; Elliott, C. Gregory; Nichols, William C.; Soubrier, Florent et al. (2019): Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. In *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01899-2018.

Morris, Timothy A.; Marsh, James J.; Chiles, Peter G.; Auger, William R.; Fedullo, Peter F.; Woods, Virgil L. (2006): Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. In *American journal of respiratory and critical care medicine* 173 (11), pp. 1270–1275. DOI: 10.1164/rccm.200506-916OC.

Naeije, Robert; Richter, Manuel J.; Rubin, Lewis J. (2022): The physiological basis of pulmonary arterial hypertension. In *The European respiratory journal* 59 (6). DOI: 10.1183/13993003.02334-2021.

Ogo, Takeshi (2015): Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *Current opinion in pulmonary medicine* 21 (5), pp. 425–431. DOI: 10.1097/MCP.000000000000188.

Olschewski, H.; Seeger, W.; Grimminger, F. (1999): Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation. In *Der Internist* 40 (7), pp. 696–709. DOI: 10.1007/s001080050391.

Olschewski, Horst; Hoeper, M. M.; Borst, M. M.; Ewert, R.; Grünig, E.; Kleber, F-X et al. (2007): Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. In *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 96 (5), pp. 301–330. DOI: 10.1007/s00392-007-0508-x.

Olsson, Karen M.; Wiedenroth, Christoph B.; Kamp, Jan-Christopher; Breithecker, Andreas; Fuge, Jan; Krombach, Gabriele A. et al. (2017): Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The initial German experience. In *The European respiratory journal* 49 (6). DOI: 10.1183/13993003.02409-2016.

Opitz, C. F.; Blindt, R.; Blumberg, F.; Borst, M. M.; Bruch, L.; Leuchte, H. et al. (2010): Pulmonale Hypertonie. Invasive Diagnostik: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. In *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 135 Suppl 3, S78-86. DOI: 10.1055/s-0030-1263315.

Opitz, Christian F.; Hoeper, Marius M.; Gibbs, J. Simon R.; Kaemmerer, Harald; Pepke-Zaba, Joanna; Coghlan, J. Gerry et al. (2016): Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. A Pathophysiological Continuum. In *Journal of the American College of Cardiology* 68 (4), pp. 368–378. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.047.

Pacher, Pál; Beckman, Joseph S.; Liaudet, Lucas (2007): Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. In *Physiological reviews* 87 (1), pp. 315–424. DOI: 10.1152/physrev.00029.2006.

Pengo, Vittorio; Lensing, Anthonie W. A.; Prins, Martin H.; Marchiori, Antonio; Davidson, Bruce L.; Tiozzo, Francesca et al. (2004): Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. In *The New England journal of medicine* 350 (22), pp. 2257–2264. DOI: 10.1056/NEJMoa032274.

Pietra, Giuseppe G.; Capron, Frederique; Stewart, Susan; Leone, Ornella; Humbert, Marc; Robbins, Ivan M. et al. (2004): Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology* 43 (12 Suppl S), 25S-32S. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.033.

Pullamsetti, Soni Savai; Schermuly, Ralph; Ghofrani, Ardeschir; Weissmann, Norbert; Grimminger, Friedrich; Seeger, Werner (2014): Novel and emerging therapies for pulmonary hypertension. In *American journal of respiratory and critical care medicine* 189 (4), pp. 394–400. DOI: 10.1164/rccm.201308-1543PP.

Rich, S.; Kaufmann, E.; Levy, P. S. (1992): The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. In *The New England journal of medicine* 327 (2), pp. 76–81. DOI: 10.1056/NEJM199207093270203.

Richter, M. J.; Gall, H.; Tello, K.; Sommer, N.; Seeger, W.; Grimminger, F.; Ghofrani, H. A. (2015): Medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie. Was ist neu? In *Der Internist* 56 (5), pp. 573–582. DOI: 10.1007/s00108-015-3693-0.

Ritchie RH (2017): The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. In *Pharmacological Research* 116, pp. 57–69. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.12.017.

Rosenkranz, S.; Baldus, S.; Grünig, E.; Klose, H.; Opitz, C.; Hoeper, M. M. (2016a): Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. In *Kardiologie* 10 (4), pp. 211–221. DOI: 10.1007/s12181-016-0068-2.

Rosenkranz, S.; Behr, J.; Ewert, R.; Ghofrani, H. A.; Grünig, E.; Halank, M. et al. (2011): Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. In *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 136 (50), 2601-16; quiz 2617-20. DOI: 10.1055/s-0031-1292858.

Rosenkranz, S.; Lang, I. M.; Blindt, R.; Bonderman, D.; Bruch, L.; Diller, G. P. et al. (2016b): Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen. Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. In *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (S 01), S48-S56. DOI: 10.1055/s-0042-114522.

Rosenkranz, Stephan (2007): Pulmonary hypertension. Current diagnosis and treatment. In *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 96 (8), pp. 527–541. DOI: 10.1007/s00392-007-0526-8.

Rosenkranz, Stephan; Diller, Gerhard-Paul; Dumitrescu, Daniel; Ewert, Ralf; Ghofrani, H. Ardeschir; Grünig, Ekkehard et al. (2019): Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie. Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. In *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. DOI: 10.1055/a-0918-3772.

Rosenkranz, Stephan; Ghofrani, Hossein Ardeschir; Grünig, Ekkehard; Klose, Hans; Olschewski, Horst; Opitz, Christian; Hoeper, Marius (2016c): Pulmonale Hypertonie. Kölner Konsensus-Konferenz 2016. In *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141 (24), pp. 1778–1782. DOI: 10.1055/s-0042-117785.

Roth, Todd S.; Aboulhosn, Jamil A. (2016): Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease. In *Cardiology clinics* 34 (3), pp. 391–400. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.04.002.

Rubin, Lewis J.; Galiè, Nazzareno; Grimminger, Friedrich; Grünig, Ekkehard; Humbert, Marc; Jing, Zhi-Cheng et al. (2015): Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. A long-term extension study (PATENT-2). In *The European respiratory journal* 45 (5), pp. 1303–1313. DOI: 10.1183/09031936.00090614.

Sadushi-Kolici, Roela; Lang, Irene Marthe (2019): Treprostinil for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *Expert review of respiratory medicine*, pp. 1–7. DOI: 10.1080/17476348.2019.1652094.

Sandner, Peter; Zimmer, Daniel P.; Milne, G. Todd; Follmann, Markus; Hobbs, Adrian; Stasch, Johannes-Peter (2019): Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators. In *Handbook of experimental pharmacology*. DOI: 10.1007/164_2018_197.

Saouti, Nabil; Westerhof, Nico; Helderma, Frank; Marcus, J. Tim; Boonstra, Anco; Postmus, Pieter E.; Vonk-Noordegraaf, Anton (2010): Right ventricular oscillatory power is a constant fraction of total power irrespective of pulmonary artery pressure. In *American journal of respiratory and critical care medicine* 182 (10), pp. 1315–1320. DOI: 10.1164/rccm.200910-1643OC.

Schermuly, R. T.; Stasch, J-P; Pullamsetti, S. S.; Middendorff, R.; Müller, D.; Schlüter, K-D et al. (2008): Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. In *The European respiratory journal* 32 (4), pp. 881–891. DOI: 10.1183/09031936.00114407.

Sharkovska, Yuliya; Kalk, Philipp; Lawrenz, Bettina; Godes, Michael; Hoffmann, Linda Sarah; Wellkisch, Kathrin et al. (2010): Nitric oxide-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces organ damage in experimental low-renin and high-renin models. In *Journal of hypertension* 28 (8), pp. 1666–1675. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833b558c.

Sharma, Abhishek; Obiagwu, Chukwudi; Mezue, Kenechukwu; Garg, Aakash; Mukherjee, Debabrata; Haythe, Jennifer et al. (2016): Role of Vasodilator Testing in Pulmonary Hypertension. In *Progress in cardiovascular diseases* 58 (4), pp. 425–433. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.09.006.

Simonneau, Gerald; Galiè, Nazzareno; Rubin, Lewis J.; Langleben, David; Seeger, Werner; Domenighetti, Guido et al. (Eds.) (2004): Clinical classification of pulmonary hypertension (43).

Simonneau, Gerald; Gatzoulis, Michael A.; Adatia, Ian; Celermajer, David; Denton, Chris; Ghofrani, Ardeschir et al. (2013): Updated clinical classification of pulmonary hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D34-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.

Simonneau, Gérald; D'Armini, Andrea M.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grimminger, Friedrich; Hoeper, Marius M.; Jansa, Pavel et al. (2015): Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A long-term extension study (CHEST-2). In *The European respiratory journal* 45 (5), pp. 1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114.

Simonneau, Gérald; D'Armini, Andrea M.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grimminger, Friedrich; Jansa, Pavel; Kim, Nick H. et al. (2016): Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. In *The Lancet Respiratory Medicine* 4 (5), pp. 372–380. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4.

Simonneau, Gérald; Montani, David; Celermajer, David S.; Denton, Christopher P.; Gatzoulis, Michael A.; Krowka, Michael et al. (2019): Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.

Sitbon, Olivier; Jaïs, Xavier; Savale, Laurent; Cottin, Vincent; Bergot, Emmanuel; Macari, Elise Artaud et al. (2014): Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. A pilot study. In *The European respiratory journal* 43 (6), pp. 1691–1697. DOI: 10.1183/09031936.00116313.

Sitbon, Olivier; Sattler, Caroline; Bertoletti, Laurent; Savale, Laurent; Cottin, Vincent; Jaïs, Xavier et al. (2016): Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial

hypertension. In *The European respiratory journal* 47 (6), pp. 1727–1736. DOI: 10.1183/13993003.02043-2015.

Soma, S.; Takahashi, H.; Muramatsu, M.; Oka, M.; Fukuchi, Y. (1999): Localization and distribution of endothelin receptor subtypes in pulmonary vasculature of normal and hypoxia-exposed rats. In *American journal of respiratory cell and molecular biology* 20 (4), pp. 620–630. DOI: 10.1165/ajrcmb.20.4.3356.

Sood, Namita; Aranda, Alvaro; Platt, David; LaRose, Anneliese; Kleinjung, Frank; O'Brien, Gerald (2019): Riociguat improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension. Results from the phase 4 MOTION study. In *Pulmonary circulation* 9 (1), 2045894018823715. DOI: 10.1177/2045894018823715.

Souza, Rogerio (2008): Assessment of compliance in pulmonary arterial hypertension. In *European heart journal* 29 (13), pp. 1603–1604. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn181.

Souza, Rogério; Channick, Richard N.; Delcroix, Marion; Galiè, Nazzareno; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Jansa, Pavel et al. (2018): Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. Data from the randomized SERAPHIN trial. In *PloS one* 13 (3), e0193226. DOI: 10.1371/journal.pone.0193226.

Stacher, Elvira; Graham, Brian B.; Hunt, James M.; Gandjeva, Aneta; Groshong, Steve D.; McLaughlin, Vallerie V. et al. (2012): Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. In *American journal of respiratory and critical care medicine* 186 (3), pp. 261–272. DOI: 10.1164/rccm.201201-0164OC.

Stasch, Johannes-Peter; Evgenov, Oleg V. (2013): Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. In *Handbook of experimental pharmacology* 218, pp. 279–313. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0_12.

Stasch, Johannes-Peter; Pacher, Pál; Evgenov, Oleg V. (2011): Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. In *Circulation* 123 (20), pp. 2263–2273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.

Stasch, Johannes-Peter; Schmidt, Peter M.; Nedvetsky, Pavel I.; Nedvetskaya, Tatiana Y.; H S, Arun Kumar; Meurer, Sabine et al. (2006): Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels. In *The Journal of clinical investigation* 116 (9), pp. 2552–2561. DOI: 10.1172/JCI28371.

Stenmark, Kurt R.; Davie, Neil; Frid, Maria; Gerasimovskaya, Evgenia; Das, Mita (2006): Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. In *Physiology (Bethesda, Md.)* 21, pp. 134–145. DOI: 10.1152/physiol.00053.2005.

Sulica, Roxana; Sangli, Swathi; Chakravarti, Alope; Steiger, David (2019): Clinical and hemodynamic benefit of macitentan and riociguat upfront combination in patients with pulmonary arterial hypertension. In *Pulmonary circulation* 9 (1), 2045894019826944. DOI: 10.1177/2045894019826944.

Thenappan, Thenappan; Al-Naamani, Nadine; Ghio, Stefano; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Hassoun, Paul M.; Pritzker, Marc et al. (2020): Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance in the PATENT and CHEST studies. In *Pulmonary circulation* 10 (4), 2045894020963836. DOI: 10.1177/2045894020963836.

van Thor, M. C. J.; Klooster, L. ten; Snijder, R. J.; Post, M. C.; Mager, J. J. (2019): Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In *International journal of cardiology. Heart & vasculature* 22, pp. 163–168. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004.

Ventetuolo, Corey E.; Gabler, Nicole B.; Fritz, Jason S.; Smith, K. Akaya; Palevsky, Harold I.; Klinger, James R. et al. (2014): Are hemodynamics surrogate end points in pulmonary arterial hypertension? In *Circulation* 130 (9), pp. 768–775. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009690.

Voelkel, N. F. (1997): Appetite suppressants and pulmonary hypertension. In *Thorax* 52 Suppl 3, S63-7. DOI: 10.1136/thx.52.2008.s63.

Vonk-Noordegraaf, Anton; Haddad, François; Chin, Kelly M.; Forfia, Paul R.; Kawut, Steven M.; Lumens, Joost et al. (2013): Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension. Physiology and pathobiology. In *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D22-33. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.027.

Weir, E. K.; Reeve, H. L.; Huang, J. M.; Michelakis, E.; Nelson, D. P.; Hampl, V.; Archer, S. L. (1996): Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. In *Circulation* 94 (9), pp. 2216–2220. DOI: 10.1161/01.cir.94.9.2216.

Weissmann, Norbert; Lobo, Borja; Pichl, Alexandra; Parajuli, Nirmal; Seimetz, Michael; Puig-Pey, Raquel et al. (2014): Stimulation of soluble guanylate cyclase prevents

cigarette smoke-induced pulmonary hypertension and emphysema. In *American journal of respiratory and critical care medicine* 189 (11), pp.1359–1373. DOI: 10.1164/rccm.201311-2037OC.

Wilkens, H.; Lang, I.; Behr, J.; Berghaus, T.; Grohe, C.; Guth, S. et al. (2010): Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. In *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 135 Suppl 3, S125-30. DOI: 10.1055/s-0030-1263319.

Wronski, Samantha L.; Mordin, Margaret; Kelley, Kim; Anguiano, Rebekah H.; Classi, Peter; Shen, Eric; Manaker, Scott (2020): The Role of Noninvasive Endpoints in Predicting Long-Term Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. In *Lung* 198 (1), pp. 65–86. DOI: 10.1007/s00408-019-00289-2.

Yogeswaran, Athiththan; Richter, Manuel Jonas; Sommer, Natascha; Ghofrani, Hossein Ardeschir; Seeger, Werner; Gall, Henning; Tello, Khodr (2020): Evaluation of pulmonary hypertension by right heart catheterisation. Does timing matter? In *The European respiratory journal* 56 (3). DOI: 10.1183/13993003.01892-2019.

Yuan, J. X.; Aldinger, A. M.; Juhaszova, M.; Wang, J.; Conte, J. V.; Gaine, S. P. et al. (1998): Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. In *Circulation* 98 (14), pp. 1400–1406. DOI: 10.1161/01.cir.98.14.1400.

Zeder, Katarina; Banfi, Chiara; Steinrissler-Allex, Gregor; Maron, Bradley A.; Humbert, Marc; Lewis, Gregory D. et al. (2022): Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise. A systematic review. In *The European respiratory journal* 60 (4). DOI: 10.1183/13993003.03181-2021.

14 Publikation

“Acute hemodynamic effects of riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension”

Adrian Kambakamba², Khodr Tello², Jens Axmann², Henning Gall², Hossein A. Ghofrani^{1,2,4}, Stefan Guth³, Christoph Wiedenroth³, Manuel Jonas Richter^{1,2}

¹ Department of Pneumology, Kerckhoff Heart, Rheuma and Thoracic Center, Bad Nauheim, Germany

² Department of Internal Medicine, Justus-Liebig-University Giessen, Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Member of the German Center for Lung Research (DZL)

³ Department of Thoracic Surgery, Kerckhoff Heart, Rheuma and Thoracic Center, Bad Nauheim, Germany

⁴ Department of Medicine, Imperial College London, London, UK

European Respiratory Journal 2018 52: PA3049; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3049

15 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum Unterschrift

16 Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Werner Seeger, Prof. Dr. H. Ardeschir Ghofrani und Prof. Dr. Henning Gall für die Möglichkeit in der PH-Ambulanz in Gießen mitgewirkt zu haben.

Besonderer Dank gilt PD Dr. Manuel Richter für die gute Betreuung und durchweg konstruktive Kritik im Zuge der Verfassung dieser Arbeit

Dank gilt meinen Eltern, Jean-Jacques und Danuta, sowie meinem Bruder Patryk, für das Verständnis, dass im Zuge der Verfassung dieser Arbeit die gemeinsame Zeit auch an dienstfreien Wochenenden häufig zu kurz kam.

Mein tiefster Dank gilt Julia für die uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen.

17 Lebenslauf

In der Datei der Drucklegung wurde der Lebenslauf entfernt