

**Diplomarbeit**

**Therapie der pulmonalen Hypertonie in der COPD –  
lange überfällig oder gefährlich?**

eingereicht von

**Vanessa Holy**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Katharina Jandl, MSc PhD.**

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, 11.03.2023*

*Vanessa Holy eh.*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Katharina Jandl, MSc PhD, die meine Diplomarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich möchte mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann für die Begutachtung dieser Diplomarbeit als Zweitbetreuer recht herzlich bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt auch meiner Familie – insbesondere meiner Mama und meinen Großeltern für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft!

Des Weiteren möchte ich mich bei allen meinen Freundinnen und Freunden bedanken, die mich zum Teil schon über viele Jahre meines Lebens begleitet haben und mir immer zur Seite gestanden sind. Vielen Dank für eure Unterstützung – nicht nur während des Schreibens dieser Diplomarbeit, sondern während des gesamten Studiums.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	v
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
Zusammenfassung .....	x
Abstract.....	xii
1 Einleitung .....	1
1.1 COPD.....	1
1.1.1 Symptome der COPD .....	2
1.1.2 Diagnose der COPD .....	2
1.2 Pulmonale Hypertonie .....	3
1.2.1 Symptome der PH.....	6
1.2.2 Diagnose der PH.....	7
1.2.3 Pathophysiologie der PH .....	7
1.3 PH-COPD .....	8
1.3.1 Auswirkungen der PH .....	10
1.3.2 Pathogenese .....	12
1.3.3 Veränderungen in den Lungengefäßen.....	14
2 Material und Methoden .....	16
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Endothelin-Pathway.....	18
3.1.1 Endothelin-Rezeptoren in der COPD und in der PH.....	19
3.1.2 Endothelinrezeptorantagonisten .....	20
3.1.2.1 Ambrisentan .....	20
3.1.2.2 Bosentan .....	24
3.2 Nitric Oxide-Pathway .....	29
3.2.1 PDE-5-Expression in COPD und PAH .....	30
3.2.2 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren .....	31
3.2.2.1 Sildenafil .....	31
3.2.2.2 Tadalafil .....	36
3.2.3 sGC in der COPD, PH-COPD und IPAH.....	40
3.2.4 sGC-Stimulatoren .....	41
3.2.4.1 Riociguat .....	41
3.3 Prostacyclin-Pathway.....	43
3.3.1 Prostacyclinsynthese in der COPD.....	44
3.3.1.1 Prostacycline .....	45
3.3.1.2 Iloprost .....	45
3.3.1.3 Treprostinil.....	49
3.3.1.4 Epoprostenol.....	49
3.4 Vergleich und Zusammenfassung.....	49

4	Neue Ansatzpunkte.....	56
4.1	Vasodilatierende Wirkung .....	56
4.1.1	Kynurenin .....	56
4.1.2	Fasudil .....	58
4.1.3	Racecadotril .....	59
4.1.4	Apelin .....	60
4.2	Hemmung des vaskulären Remodellings.....	61
4.2.1	Zinktransporter ZIP12 .....	61
4.2.2	Hyaluronsäure-Synthasen.....	63
4.3	Zusammenfassung .....	66
5	Diskussion .....	67
	Literaturverzeichnis .....	70

## Abkürzungen und deren Erklärung

4-MU	4-Methylumbelliferon
4-MUG	4-MU-Glucuronid
6MWD-Test	6 Minute Walking Distance Test/6-Minuten-Gehtest
ADORA2B	Adenosin A2B Rezeptor
AKT	Proteinkinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-abhängige Kinase
ANP	atriales natriuretisches Peptid
APLNR	Apelin-Rezeptor
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BODE-Index	Zur multidimensionalen Einschätzung der COPD, B: Body-mass Index (BMI), O: Obstruktion (gemessen durch FEV1), D: Dyspnoe, E: Exercise capacity (körperliche Belastbarkeit mittels 6-Minuten-Gehtest)
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSE	Zigarettenrauch-Extrakt
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CW-Doppler	Continuous Wave Doppler, eine Sonographie Methode
DAG	Diacylglycerin
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
ECM	Extrazelluläre Matrix
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale NOS
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinases
ET-1	Endothelin-1

ET <sub>A</sub>	Endothelinrezeptor A
ET <sub>B</sub>	Endothelinrezeptor B
FEV1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GTP	Guanosintriphosphat
HA	Hyaluronsäure
HAS	Hyaluronsäuresynthase
HIF-2	hypoxia-inducible factor-2
HPAEC	human pulmonary artery endothelial cells
hPASMCs	human pulmonary artery smooth muscle cells
HPMVECs	menschliche pulmonale mikrovaskuläre Endothelzellen
HYAL	Hyaluronoglucosaminidase
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonie
IP <sub>3</sub>	Inositoltrisphosphat
IPAH	Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose; wird zu den ILDs gezählt
KLF2	Krüppel-like Factor 2
LTOT	Langzeitsauerstofftherapie
LV	Linker Ventrikel
MCT	Monocrotalin
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule, Maßeinheit für den Blutdruck
mPAP	Pulmonal-arterieller Mitteldruck
mRNA	Messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
NEPi	Nepriylisin-Inhibitor
NO	Nitric oxide/Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase
NYHA	New York Heart Association
p.o.	Per os, orale Gabe eines Medikaments
Pack Years	Packungsjahre, Schätzung wie viele Zigaretten geraucht wurden
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PASMCs	Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells/Glatte Muskelzellen der Lungenarterien

PAWP	Pulmonary artery wedge pressure/Lungenkapillarenverschlussdruck
PDE-5	Phosphodiesterase 5
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-COPD	Pulmonale Hypertonie mit COPD (COPD als Grunderkrankung)
PH-ILD	Pulmonale Hypertonie bei Interstitiellen Lungenerkrankungen
PH-IPF	Pulmonale Hypertonie bei Idiopathischer Pulmonaler Fibrose
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKA	Proteinkinase A
PKG	Proteinkinase G
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand, angegeben in Wood Units (WU)
RAP	Rechtsatrialer Druck
RHC	Rechtsherzkatheter
ROCK	Rho-Kinase
RV	Rechter Ventrikel
sGC	lösliche Guanylatcyclase
SPECT-CT	Single Photon Emission Computed Tomography-CT
TPR	Tryptophan
UDP	Uridindiphosphat
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
ULN	Upper Limit of Normal = Obere Begrenzung eines Referenzbereichs
WHO	World Health Organisation
WU	Wood Units, Maßeinheit für den Gefäßwiderstand

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Endothelin-Pathway adaptiert nach (Mandras et al. 2021) .....	19
Abbildung 2: Strukturformel von Ambrisentan ( <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ambrisentan.svg">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ambrisentan.svg</a> abgerufen am 20.04.2022)..	21
Abbildung 3: Strukturformel von Bosentan ( <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bosentan.svg">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bosentan.svg</a> abgerufen am 22.05.2022).....	25
Abbildung 4: NO-Pathway adaptiert nach (Wilkins et al. 2008) .....	30
Abbildung 5: Strukturformel von Sildenafil ( <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sildenafil.svg?uselang=de">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sildenafil.svg?uselang=de</a> abgerufen am 14.07.2022).....	32
Abbildung 6: Strukturformel von Tadalafil ( <a href="https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/77/Tadalafil_Formula_V.1.svg/2507px-Tadalafil_Formula_V.1.svg.png">https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/77/Tadalafil_Formula_V.1.svg/2507px-Tadalafil_Formula_V.1.svg.png</a> abgerufen am 23.07.2022) .....	37
Abbildung 7: Strukturformel von Riociguat ( <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Riociguat_Structural_Formula_V.1.svg">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Riociguat_Structural_Formula_V.1.svg</a> abgerufen am 26.07.2022) .....	42
Abbildung 8: Prostacyclin-Pathway adaptiert nach (Mandras et al. 2021) .....	44
Abbildung 9: Strukturformel von Iloprost ( <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Iloprost_2D_structure.svg">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Iloprost_2D_structure.svg</a> abgerufen am 31.07.2022).....	46
Abbildung 10: Übersicht über PAH, COPD und PH-COPD (adaptiert nach Kovacs et al. 2018, erstellt mit bioRender.com) .....	55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 GOLD-Stadien (übernommen von Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2022 Report) .....	2
Tabelle 2 Häodynamische Definitionen der PH (adaptiert nach Humbert et al. 2022).....	4
Tabelle 3 Klassifikation der PH (adaptiert nach Humbert et al. 2022) .....	4
Tabelle 4 WHO Funktionelle Klasse (adaptiert nach Humbert et al. 2022) .....	6
Tabelle 5: Charakteristiken der COPD Studienpopulation adaptiert nach (Badesch et al. 2012).....	22
Tabelle 6: Zusammenfassung und Vergleich der Studien.....	52

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung:**

Die pulmonale Hypertonie ist eine schwerwiegende Komplikation der COPD und führt unbehandelt zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie, Rechtsherzinsuffizienz und Tod durch Rechtsherzversagen. Obwohl dadurch eine eindeutige Therapieindikation gegeben ist, gibt es derzeit keine einzige zugelassene Behandlung für die PH-COPD. Die Anwendung von etablierten PAH-Medikamenten zur Behandlung von Patient\*innen mit PH-COPD erzielte in verschiedenen klinischen Studien unterschiedliche und zum Teil negative Ergebnisse. Diese Medikamente können bei Patient\*innen mit PH-COPD durch ihren Wirkmechanismus nachteilige Auswirkungen auf die Hämodynamik, die körperliche Leistungsfähigkeit, den Gasaustausch und die Outcomes bei dieser Patient\*innen-Population haben. Mit dieser Arbeit soll daher die Frage beantwortet werden, ob die Therapie der pulmonalen Hypertonie als Komplikation der COPD wirksam und sicher ist, oder ob von der Behandlung der pulmonalen Hypertonie aufgrund der möglichen Gefahren abgesehen werden sollte.

## **Methoden:**

Um die Forschungsfrage zu beantworten, wurde eine systematische Literaturrecherche mittels PubMed (MEDLINE), OvidSP, UpToDate, Pschyrembel Online, Google Scholar und ClinicalTrials.gov durchgeführt. Zusätzlich wurden zur Erstellung der Arbeit die 2022 ESC/ERS Leitlinie für die Diagnose und Behandlung von pulmonaler Hypertonie und der GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2022 Report verwendet.

## **Ergebnisse:**

Alle klinischen Studien zu Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil, Tadalafil, Riociguat, Iloprost und Treprostinil zeigen keinen eindeutigen Nutzen in der Behandlung der PH-COPD. Das Hauptproblem dieser Studien ist, dass aufgrund unterschiedlicher PH-Definitionen, unterschiedlicher Schweregrade der COPD und der PH, unterschiedlicher Messmethoden (Rechtsherzkatheter vs. Echokardiografie), zu kurzer Laufzeiten, zu kleiner Studienpopulation, fehlender Placebogruppen, unterschiedlicher primärer Endpunkte und unterschiedlicher Dosierungen keine Vergleichbarkeit gegeben ist. Es muss zuallererst eine Patient\*innenkohorte definiert werden, die tatsächlich von einer vasodilatierenden

Therapie profitieren kann. Dann müssen mit jenen Patient\*innen große, multizentrische, randomisierte klinische Studien mit ausreichender Laufzeit und mit dem primären Endpunkt Mortalität durchgeführt werden, um eindeutige Schlüsse daraus ziehen zu können.

Des Weiteren sollte in der Forschung ein Hauptaugenmerk auf das vaskuläre Remodelling gelegt werden. Die ECM stellt hierfür einen vielversprechenden Angriffspunkt dar, um über verschiedene Mechanismen das vaskuläre Remodelling bei der PH-COPD zu hemmen und damit das Fortschreiten der PH aufzuhalten.

### **Diskussion:**

Aufgrund der geringen Studienanzahl und der durchwachsenen Studienergebnisse kann keine allgemeine Empfehlung zur routinemäßigen Anwendung von etablierten PAH-Medikamenten in der Therapie der PH-COPD ausgesprochen werden. Jedoch deuten neuere Studienergebnisse daraufhin, dass Patient\*innen mit einer schweren PH – besonders jene mit dem pulmonovaskulären Phänotyp – von einer vasodilatierenden Therapie profitieren können. Die Therapieentscheidung sollte dennoch nach individuellem Abwägen des Nutzens und der Risiken getroffen werden. Falls eine Entscheidung für die Therapie getroffen wird, sollte diese nur unter strenger Überwachung und an einem Zentrum mit der notwendigen Expertise erfolgen. Die Therapie der PH-COPD kann unter den falschen Umständen gefährlich sein. Trotz all der Risiken ist auch ein Nicht-Therapieren der PH gefährlich für die Patient\*innen, da es sich in der Regel um eine progressive Erkrankung handelt, die mit einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit und erhöhten Mortalität einhergeht. Daher ist in diesem Bereich mehr Forschung notwendig – auch im Bereich der extrazellulären Matrix und des vaskulären Remodellings –, um den betroffenen Patient\*innen sichere und wirksame Behandlungsmöglichkeiten bieten zu können.

## **Abstract**

### **Introduction:**

Pulmonary hypertension is a serious complication of COPD and, if left untreated, leads to right ventricular hypertrophy, right heart failure, and death from right heart failure. Although this provides a clear therapeutic indication, there is currently no single approved treatment for PH-COPD. The use of established PAH drugs for the treatment of patients with PH-COPD achieved variable and sometimes negative results in various clinical trials. These drugs may have adverse effects on hemodynamics, exercise capacity, gas exchange, and outcomes in patients with PH-COPD due to their mechanism of action. Therefore, the purpose of this thesis is to answer the question of whether treatment of pulmonary hypertension as a complication of COPD is effective and safe, or whether treatment of pulmonary hypertension should be avoided due to the potential dangers.

### **Methods:**

To answer the research question, a systematic literature search was performed using PubMed (MEDLINE), OvidSP, UpToDate, Pschyrembel Online, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov. In addition, the 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension and the GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2022 Report were used as a basis for this thesis.

### **Results:**

All clinical trials of ambrisentan, bosentan, sildenafil, tadalafil, riociguat, iloprost, and treprostinil showed no clear benefit in the treatment of PH-COPD. The main issue with these studies is that they are not comparable due to different PH definitions, different severity of COPD and PH, different measurement methods (right heart catheter vs. echocardiography), too short durations, too small study population, lack of placebo groups, different primary endpoints and different doses. First and foremost, a cohort of patients who can truly benefit from vasodilator therapy must be defined. Then, large, multicenter, randomized clinical trials with sufficient duration and with the primary endpoint of mortality must be conducted with those patients in order to draw distinctive conclusions.

Furthermore, research should focus on vascular remodeling. ECM is a promising target to inhibit vascular remodeling in PH-COPD by various mechanisms and thus halt the progression of PH.

**Discussion:**

Due to the small number of studies and the mixed study results, no general recommendation can be made for the routine use of established PAH drugs in the treatment of PH-COPD. However, recent study results suggest that patients with severe PH – especially those with the pulmovascular phenotype – may benefit from vasodilator therapy. Nevertheless, the therapeutic decision should be made after individual consideration of the benefits and risks. If a decision is made to proceed with therapy, it should be done only under close supervision and at a center with the necessary expertise. Therapy for PH-COPD can be dangerous under the wrong circumstances. Despite all the risks, not treating PH is also dangerous for patients because it usually is a progressive disease associated with impaired exercise capacity and increased mortality. Therefore, more research is needed in this area – including extracellular matrix and vascular remodeling – to provide safe and effective treatment options for affected patients.

# 1 Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) stellt eine wesentliche Komplikation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) dar und ist bei fortgeschrittener COPD weit verbreitet. Sie geht mit funktionellen Beeinträchtigungen einher und ist mit einem erhöhtem Sterberisiko verbunden. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter Druck in den Lungengefäßen von Patient\*innen mit COPD einen direkten negativen Einfluss auf das Überleben dieser Patient\*innen hat (Cuttica et al. 2010).

Aufgrund von unterschiedlichen Messmethoden, unterschiedlichen Studienpopulationen und unterschiedlichen Definitionen von PH schwanken Angaben zu Prävalenz der PH in der COPD stark. In Anbetracht der hohen Prävalenz der COPD ist die Krankheitslast möglicherweise sehr hoch.

Obwohl die betroffenen Patient\*innen an einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit und einer erhöhten Mortalität leiden, herrscht nach wie vor Uneinigkeit darüber, ob man die PH bei COPD-Patient\*innen therapieren soll, da den Patient\*innen durch eine potentielle Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Quotienten geschadet werden könnte. Dies könnte akut schädliche Auswirkungen auf die arterielle Oxygenierung haben und somit zu einer akuten Hypoxämie führen oder eine bereits bestehende Hypoxämie verstärken. Aber nicht nur der Gasaustausch kann durch eine vasodilatierende Therapie negativ beeinflusst werden, sondern auch die Hämodynamik, die körperliche Leistungsfähigkeit sowie das Überleben der betroffenen Patient\*innen (Humbert et al. 2022).

## 1.1 COPD

Die COPD ist die dritthäufigste Todesursache weltweit (WHO's Global Health Estimates 2020) und stellt damit eine wichtige Ursache für Morbidität und Sterblichkeit weltweit dar. Die COPD stellt eine Kombination von Emphysem und chronischer Bronchitis dar und geht mit einer charakteristischen Symptomatik einher. Die COPD wird durch eine chronische Einschränkung des Luftstroms charakterisiert. Diese kommt durch eine Mischung von Erkrankungen der kleinen Atemwege (z. B. obstruktive Bronchiolitis) und einer Zerstörung des Lungenparenchyms (Emphysem) zustande. Diese strukturellen Veränderungen im Lungengewebe werden durch einen chronischen Entzündungsprozess verursacht. Der Verlust der kleinen Atemwege kann zu einer Einschränkung des

Luftstroms und zur mukoziliären Dysfunktion beitragen, einem charakteristischen Merkmal der Krankheit (Vogelmeier et al. 2017).

### **1.1.1 Symptome der COPD**

Die Erkrankung wird durch persistierende respiratorische Symptome und einer zunehmenden Einschränkung der Lungenventilation charakterisiert. Diese fortschreitende Einschränkung der Lungenventilation wird durch Anomalien der Atemwege und/oder der Alveolen verursacht. In der Regel wird dies durch erhebliche Exposition gegenüber schädlichen Partikeln oder Gasen verursacht. Eines der charakteristischsten Symptome der COPD ist eine chronische und progressive Dyspnoe. Das erste Symptom ist in den meisten Fällen jedoch ein chronischer Husten. Dieser Husten ist ein produktiver Husten, das heißt, dass ein Sputum produziert wird. Weitere Symptome sind ein pfeifendes Atemgeräusch, ein Engegefühl in der Brust und bei fortgeschrittener Erkrankung Müdigkeit, Appetit- und Gewichtsverlust (Vogelmeier et al. 2017).

### **1.1.2 Diagnose der COPD**

Der Goldstandard, um die COPD zu diagnostizieren, ist die Spirometrie. Diese Methode ist sehr gut reproduzierbar und ermöglicht eine objektive Messung der Atemwegsobstruktion. Bevor die Spirometrie durchgeführt wird, inhalieren die Patient\*innen einen kurzwirksamen Bronchodilatator (Vogelmeier et al. 2017). Die Diagnose COPD kann dann gestellt werden, wenn der post-bronchodilatatorische FEV1-Wert (Einsekundenkapazität) weniger als 70 % der FVC (Forcierte Vitalkapazität) beträgt (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2022). Die FEV1 beschreibt das Volumen, das sich bei maximaler Ausatmung innerhalb von einer Sekunde ausatmen lässt, während die FVC das Lungenvolumen beschreibt, welches nach maximaler Einatmung ohne Unterbrechung forciert ausgeatmet werden kann (Graham et al. 2019). Das COPD-Stadium wird anschließend über das Verhältnis des gemessenen FEV1-Wertes zum Sollwert bestimmt (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2022). In Tabelle 1 werden die COPD-Stadien dargestellt.

*Tabelle 1 GOLD-Stadien (übernommen von Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2022 Report)*

Klassifikation der Atemwegsobstruktion für Patient*innen mit COPD, basierend auf dem Post-Bronchodilatator-FEV1:
--

Für Patient*innen mit einem FEV1-FVC-Verhältnis < 0,70:		
GOLD 1	mild	FEV1 $\geq$ 80 % vom Sollwert
GOLD 2	moderat	50 % $\leq$ FEV1 < 80 % vom Sollwert
GOLD 3	schwer	30 % $\leq$ FEV1 < 50 % vom Sollwert
GOLD 4	Sehr schwer	FEV1 < 30 % vom Sollwert

Die weltweite geschätzte Prävalenz von COPD im Stadium II und höher liegt bei 10,1 % in der Bevölkerung über 40 Jahren. Abhängig von den vorherrschenden Risikofaktoren wie z.B.: Rauchen, Feinstaub oder Tuberkulose schwankt die Prävalenz jedoch zwischen den Ländern. In den meisten Ländern ist die Prävalenz von GOLD-Stadium I und höher bei Männern deutlich höher als bei Frauen, was vor allem daran liegen könnte, dass Männer häufiger Raucher sind und mehr Pack Years aufweisen. Für beide Geschlechter erhöht sich die Prävalenz der COPD mit dem Alter und mit der Anzahl an Pack Years (Buist et al. 2008).

Es konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und COPD nachgewiesen werden (Buist et al. 2008). Zwar ist Zigarettenrauchen eindeutig immer noch der wichtigste COPD-Risikofaktor weltweit, aber es ist nicht der einzige Risikofaktor. Weitere wichtige Risikofaktoren sind Heizen mit Biomasse, Rauchexposition beim Kochen über einer offenen Feuerstelle, ebenso wie die Rauchexposition am Arbeitsplatz. Auch Tuberkulose präsentiert sich als wichtiger Risikofaktor in Ländern mit hoher COPD-Belastung (Buist et al. 2008).

## ***1.2 Pulmonale Hypertonie***

Die PH wird definiert als ein erhöhter pulmonal-arterieller Mitteldruck (mPAP) > 20 mmHG (Humbert et al. 2022). Dieser erhöhte Druck entsteht aufgrund von zahlreichen Mechanismen: zum einen durch Vasokonstriktion, Thrombosen und zum anderen durch vaskuläres Remodelling. Beim vaskulären Remodelling kommt es zur Proliferation und Fibrose der Intima, Hypertrophie der Media und der Bildung von plexiformen Läsionen. Durch den erhöhten Druck im Lungenkreislauf steigt auch der Druck im rechten Ventrikel (RV). Dies führt ebenfalls zum Remodelling des RVs und damit zur rechtsventrikulären Dysfunktion (Humbert et al. 2022). Dies ist nur eine erste kurze Beschreibung der PH. In den folgenden Kapiteln werden dieses Krankheitsbild und die Mechanismen, die hinter der

Pathophysiologie der PH stehen, genauer beleuchtet. In der Tabelle 2 wird die genaue hämodynamische Definition der PH aufgezeigt.

Tabelle 2 Hämodynamische Definitionen der PH (adaptiert nach Humbert et al. 2022)

Definition	Charakteristiken	WHO-Gruppe
PH	mPAP > 20 mmHg	Alle
Prä-kapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU	1. PAH 3. PH aufgrund von Lungenerkrankungen 4. Chronisch thromboembolische PH 5. PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen
Isolierte post-kapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU	2. PH aufgrund von Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen
Kombinierte prä- und post-kapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU	2. PH aufgrund von Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen

Die PH selbst wird gemäß der Nizza-Klassifikation in fünf Gruppen unterteilt, die sich in ihrer Pathophysiologie und ihren Behandlungsmöglichkeiten unterscheiden. Nachfolgend ist in Tabelle 3 die gesamte Klassifikation dargestellt. Wie daraus ersichtlich ist, fällt die PH, die sich als Komplikation der COPD manifestiert, in die Gruppe 3: Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (Humbert et al. 2022).

Tabelle 3 Klassifikation der PH (adaptiert nach Humbert et al. 2022)

Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	
Gruppe 1	Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathisch</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hereditär</li> <li>• Drogen-/Toxin-assoziiert</li> <li>• Assoziiert mit: Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektion, Portale Hypertension, angeborenen Herzfehlern, Schistosomiasis</li> </ul>
Gruppe 2	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Erkrankungen des linken Herzens <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linksventrikuläre systolische Dysfunktion</li> <li>• Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion</li> <li>• Herzklappenerkrankungen</li> <li>• Obstruktionen des linksventrikulären Einfluss- oder Ausflusstraktes</li> </ul>
Gruppe 3	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</b></li> <li>• Interstitielle Lungenerkrankungen</li> <li>• Andere Lungenerkrankungen mit gemischten restriktiven und obstruktivem Muster</li> <li>• Schlaf-Apnoe Syndrom</li> <li>• Alveoläre Hypoventilationsstörungen</li> </ul>
Gruppe 4	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Obstruktionen der Lungenarterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronisch thrombotische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</li> <li>• Andere Obstruktionen der Pulmonalarterien</li> </ul>
Gruppe 5	Pulmonale Hypertonie mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologische Erkrankungen</li> <li>• Systemische Erkrankungen</li> <li>• Metabolische Erkrankungen</li> <li>• Sonstige</li> </ul>

Obwohl die Patient\*innen der Gruppe 2 und 3 einen wichtigen Teil der klinischen Praxis darstellen, liegen unverhältnismäßig wenige Informationen über die Demographie und den klinischen Verlauf von dieser Gruppe von PH-Patient\*innen vor (Galiè et al. 2015).

Bei einigen Patient\*innen mit COPD und PH, insbesondere bei Patient\*innen mit milder COPD aber schwerer PH, kann es schwierig sein, zu bestimmen, ob die PH auf die Grunderkrankung zurückzuführen ist, oder ob die\*der Patient\*in an zwei Krankheiten gleichzeitig leidet, das heißt an pulmonalarterieller Hypertonie (PAH, World Health Organisation (WHO) Gruppe 1) und einer COPD. Dieses Problem kann bei allen Formen der WHO Gruppe 3 pulmonalen Hypertonie auftreten (Galiè et al. 2015).

Die WHO Funktionelle Klasse für PH wurde von der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation adaptiert und dient zur Einteilung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie (Humbert et al. 2022). Die gesamte Klassifikation ist in Tabelle 4 dargestellt.

*Tabelle 4 WHO Funktionelle Klasse (adaptiert nach Humbert et al. 2022)*

WHO Funktionelle Klasse	
Klasse 1	Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie, aber ohne daraus resultierende Einschränkung der körperlichen Aktivität. Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht keine übermäßige Dyspnoe oder Müdigkeit, Brustschmerzen oder (Prä-) Synkopen.
Klasse 2	Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. In Ruhe treten keine Beschwerden auf. Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht übermäßige Dyspnoe oder Müdigkeit, Brustschmerzen oder (Prä-) Synkope.
Klasse 3	Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie, die zu einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Aktivität führt. In Ruhe treten keine Beschwerden auf. Bereits bei leichtester körperlicher Aktivität treten übermäßige Dyspnoe oder Müdigkeit, Schmerzen in der Brust oder (Prä-) Synkopen auf.
Klasse 4	Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie, die nicht in der Lage sind jegliche körperliche Aktivität ohne Symptome auszuüben. Diese Patient*innen zeigen Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können sogar in Ruhe vorhanden sein. Die Beschwerden werden durch jede körperliche Aktivität verstärkt.

### **1.2.1 Symptome der PH**

Die Symptome der PH sind unspezifisch und hängen hauptsächlich mit der fortschreitenden rechtsventrikulären Dysfunktion zusammen. Die ersten Symptome treten in der Regel bei Anstrengung auf. Sie umfassen Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Schwäche, Angina pectoris und Synkopen. Seltener geben die Patient\*innen auch trockenen Husten und belastungsinduzierte Übelkeit und/oder Erbrechen an. Ruhesympptome treten nur in fortgeschrittenen Fällen auf. Abdominale Distension und Knöchel-Ödeme entwickeln sich bei fortschreitender rechtsventrikulärer Insuffizienz. Das Erscheinungsbild der PH kann durch Krankheiten verändert werden, die eine PH verursachen oder mit ihr assoziiert sind sowie durch andere gleichzeitig auftretende Erkrankungen modifiziert werden. Erhöhter

Jugularvenendruck, Hepatomegalie, Aszites, periphere Ödeme und kühle Extremitäten sind charakteristisch für Patient\*innen mit fortgeschrittener Krankheit (Humbert et al. 2022).

### **1.2.2 Diagnose der PH**

Es gibt mehrere Möglichkeiten, bei Verdacht auf PH die Diagnose zu stellen. In der klinischen Praxis kommen das Elektrokardiogramm (EKG), Thorax-Röntgen, Lungenfunktionstests, arterielle Blutgasanalysen, Echokardiografie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und der Rechtsherzkatheter (RHC) zum Einsatz. Vor allem der RHC ist als Goldstandard etabliert, da hiermit die Diagnose definitiv gestellt werden kann. Der Nachteil des RHC ist, dass es sich hierbei um ein invasives Verfahren handelt. Deswegen wird zur Diagnose oft die transthorakale Echokardiographie als schnelle und nichtinvasive Methode angewendet. Mittels Echokardiographie können die pulmonalen Gefäßdrücke – im Gegensatz zum RHC – nicht direkt gemessen werden, sondern nur mittels Continuous-Wave (CW)-Doppler-Messungen geschätzt werden. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Echokardiographie allein nicht ausreichend ist, um eine Behandlungsentscheidung zu treffen. Daher ist zu Beginn einer Therapie stets eine Herzkatheteruntersuchung erforderlich (Humbert et al. 2022).

### **1.2.3 Pathophysiologie der PH**

Die Pathophysiologie der PH ist komplex und multifaktoriell. Sie führt zu fortschreitenden Veränderungen des Lungengefäßsystems, einschließlich Hypertrophie der glatten Muskelzellen, fibromuskulärer Verdickung der Intima und in-situ-Thrombosen (Schermuly, R. T. et al. 2011). Dies führt zu einer Verringerung der Querschnittsfläche im Lungengefäßsystem sowie zu einer Erhöhung der Gefäßsteifigkeit, wodurch sich sowohl der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) als auch die rechtsventrikuläre Nachlast erhöhen. Die PAH ist durch das vaskuläre Remodelling von vor allem kleinen Lungenarteriolen gekennzeichnet (Gelzini 2022). Zu den zellulären Veränderungen der Gefäße bei PAH gehören eine Proliferation von Fibroblasten (Thenappan et al. 2018), die Infiltration von Immunzellen (Marsh et al. 2018), die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen (PASMCs) in die Media und Neointima, und die Entstehung von plexiformen Läsionen (Gelzini 2022). Das vaskuläre Remodelling betrifft somit alle Gefäßschichten (Thenappan et al. 2018). Des Weiteren wird auch vermehrt extrazelluläre Matrix (ECM) abgelagert (Hoffmann et al. 2015). Es kommt zu einer Ausdehnung der ECM in allen drei Schichten

der pulmonalen Gefäßwand, was zu Gefäßfibrose führt. Bei diesem ECM Remodelling in den Lungengefäßen kommt es vor allem zu vermehrter Kollagenablagerung, Quervernetzungen von Kollagen und zu einem Zerfall der elastischen Laminae der Gefäße (Thenappan et al. 2018). Das ECM-Remodelling tritt früh im Krankheitsverlauf auf – noch bevor das vaskuläre Remodelling eintritt und die pulmonalen Gefäßdrücke erhöht sind. Dies lässt darauf schließen, dass diese ECM-Veränderungen die Ursache und nicht die Folge des pulmonalen vaskulären Remodellings sind (Wang, Z. et al. 2017, Estrada, Chesler 2009). All dies führt zu einer Verengung und auch zu Verschlüssen des Gefäßlumens (Gelzini 2022, Schermuly, R. T. et al. 2011, Thenappan et al. 2018).

Durch die Verengung der Lungengefäße erhöht sich die Nachlast für den RV des Herzens. Der RV reagiert auf diese vermehrte Belastung mit adaptiven und maladaptiven Veränderungen. Beim adaptiven Phänotyp der RV-Kompensation führt ein Anstieg der RV-Nachlast zu Steigerung der muskulären Kontraktilität durch eine Hypertrophie der Kardiomyozyten zusammen mit einem gewissen Grad an Fibrosierung des Herzmuskels. Als Ergebnis dieser Kompensation steigen der systolische Druck und das enddiastolische Volumen des RV. Beim maladaptiven Phänotyp der RV-Kompensation dilatiert der RV und diese Dilatation geht mit einer systolischen Dysfunktion einher. Die RV-Dilatation führt zu einer Dilatation des Ringes der Trikuspidalklappe und dies wiederum führt zu einer funktionellen Trikuspidalinsuffizienz. Aufgrund der sich verschlechternden systolischen Funktion des RV kann das rechte Herz die steigenden pulmonalen Gefäßdrücke nicht mehr ausreichend kompensieren. Durch die entstehende Druck- und Volumenüberbelastung verschiebt sich das Herzseptum in Richtung des linken Ventrikels (LV). Durch die Komprimierung des LV wird das Herzminutenvolumen noch weiter reduziert. Die Folgen dieser chronischen Belastung des RV sind vor allem Rechtsherzinsuffizienz, Herzversagen und Tod (Gelzini 2022, Cassady, Ramani 2020).

### ***1.3 PH-COPD***

Die Angaben zur Prävalenz der PH in der COPD schwanken stark. Diese Schwankungen können dadurch erklärt werden, dass PH oft unterschiedlich definiert wird und die untersuchten Studienpopulationen sich oft in der Ausprägung der COPD und PH unterscheiden. Außerdem sind die Messmethoden auch nicht einheitlich. So wurde in manchen Studien der RHC und in manchen die Echokardiografie zur Messung der pulmonalen Gefäßdrücke angewendet. Der Grund, warum die Echokardiografie gerade

bei der PH-COPD nicht zur Diagnosestellung bzw. zur Klassifikation der Schwere der PH geeignet ist, wird ausführlich in Kapitel 3.1.2.2 besprochen.

Beispiele für die schwankenden Angaben zur Prävalenz sind im Folgenden aufgeführt: Weitzenblum et al. (1981) untersuchten als erstes die Prävalenz von  $mPAP > 20$  mmHg bei 175 Patient\*innen mit moderater bis schwerer COPD. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass 35,4% der Studienteilnehmer\*innen eine PH und 9,7% davon eine schwere PH (definiert als  $mPAP > 30$  mmHg) aufweisen (Weitzenblum et al. 1981).

In der Studie „Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD“ betrug die Prävalenz der PH ( $mPAP$ -Wert  $> 25$  mmHg) 30,4% bei 4930 Patient\*innen mit schwerer COPD, die auf eine Lungentransplantation warten. Von diesen Patient\*innen hatten 4,0 % eine schwere PH ( $mPAP \geq 35$  mmHg) (Cuttica et al. 2010).

Andersen et al. (2012) kamen zu dem Ergebnis, dass eine PH ( $mPAP \geq 25$  mmHg) bei 36% von 409 Patient\*innen mit schwerer COPD, die sich auf der Warteliste für eine Lungentransplantation befanden, vorhanden ist. 3,9% dieser Patient\*innen hatten eine schwere PH ( $mPAP \geq 35$  mmHg) und 1,5% der Patient\*innen hatten eine sehr schwere PH ( $mPAP \geq 40$  mmHg) – auch pulmovaskulärer Phänotyp genannt (Andersen, K. H. et al. 2012). Der pulmovaskulärer Phänotyp wird definiert als schwere präkapilläre PH mit moderater Atemwegsobstruktion, einhergehend mit keiner oder einer sehr milden Hyperkapnie, einer sehr niedrigen Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) sowie einer hauptsächlich zirkulatorischen Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (Kovacs et al. 2018).

Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls die Prävalenz der PH bei 98 Patient\*innen mit COPD in den GOLD-Stadien II-IV. PH wurde hier ebenfalls ab einem  $mPAP \geq 25$  mmHg definiert und die Prävalenz lag bei 27% (Hilde et al. 2013).

In einer Studie von Thirapatarapong et al. (2014) wurden 98 Patient\*innen mit schwerer COPD auf das Vorliegen einer PH ( $mPAP$  in Ruhe  $> 25$  mmHg) untersucht. 32% der Studienteilnehmer\*innen wurden als PH-Patient\*innen eingestuft (Thirapatarapong et al. 2014).

Bei dieser Auflistung gilt es zu beachten, dass alle aufgeführten Studien – mit Ausnahme jener von Weitzenblum et al. (1981) – eine veraltete Definition der PH angewendet haben. Daher kann man wahrscheinlich von höheren PH-Prävalenzen bei der COPD ausgehen, wenn man die derzeit gültige PH-Definition ( $mPAP > 20$  mmHg) anwenden würde, welche in dem 6. Worldsymposium für PH eingeführt wurde. Dennoch wurde durch diese Studien ersichtlich, dass zumindest eine milde Ausprägung der PH bei COPD-Patient\*innen häufig

vorkommen kann. Weiters deuten diese Ergebnisse an, dass eine schwere PH bei COPD-Patient\*innen selten ist. Es ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt, warum manche COPD-Patient\*innen schon sehr früh im Krankheitsverlauf eine schwere PH oder den pulmovaskulären Phänotyp entwickeln. Eine neue Hypothese besagt, dass die Hochregulation von hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) bei COPD-Patient\*innen zur Ausbildung eines pulmovaskulären Phänotyps führt. Es wird angenommen, dass HIF-2 als molekularer Schalter fungiert, da eine Runterregulation von HIF-2 zu einem airway phenotype bei COPD (schwere Atemwegsobstruktion, schweres Emphysem, leichtes bis moderates vaskuläres Remodelling) führt. Daher könnte HIF-2 in Zukunft dabei helfen, Patient\*innen zu identifizieren, die gefährdet sind, einen pulmovaskulären Phänotyp zu entwickeln. Es wird aber noch weitere Forschung benötigt, um den Einfluss und die Rolle als molekularer Schalter von HIF-2 zu klären und um herauszufinden, ob COPD-Patient\*innen mit dem pulmovaskulären Phänotyp von der Unterdrückung von HIF-2 profitieren (Myronenko et al. 2023).

### **1.3.1 Auswirkungen der PH**

Falls eine PH bei COPD-Patient\*innen vorliegt, weist diese meistens einen leichten oder moderaten Schweregrad auf (Andersen, K. H. et al. 2012). Dennoch hat das Vorhandensein einer PH in Kombination mit einer COPD – unabhängig vom Schweregrad – weitreichende Konsequenzen für die betroffenen Patient\*innen.

Multiple Studien belegen, dass die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit von Patient\*innen mit COPD und PH geringer ist als bei Patient\*innen ohne PH (Thirapatarapong et al. 2014, Kovacs et al. 2014). Es liegt ein umgekehrter Zusammenhang zwischen dem mPAP und der körperlichen Belastbarkeit vor: Je höher der mPAP, desto niedriger ist die körperliche Belastbarkeit (Thirapatarapong et al. 2014, Cuttica et al. 2010). Außerdem steigt der mPAP bei körperlicher Belastung stark an (Magee et al. 1988). Auch Cuttica et al. (2010) konnten zeigen, dass COPD-Patient\*innen mit PH eine signifikant geringere körperliche Belastbarkeit – gemessen mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWD) – haben als COPD-Patient\*innen ohne PH. Hierbei ist es wichtig zu erwähnen, dass die beiden Gruppen sich im gleichen COPD-Stadium befanden. Der 6MWD ist eine einfache Methode, um die körperliche Belastbarkeit von Patient\*innen zu eruieren. Hierbei wird der\*die Patient\*in gebeten, innerhalb von 6 Minuten eine möglichst weite Strecke zurückzulegen (Cuttica et al. 2010). Aus diesen Daten lässt sich die Schlussfolgerung

ziehen, dass Patient\*innen mit COPD und PH in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind, und diese Einschränkung mit dem Schweregrad der PH zunimmt.

Ein weiterer nennenswerter Aspekt ist, dass COPD-Patient\*innen mit schwerer PH (definiert als mPAP  $\geq$  40 mmHg) eine reduzierte körperliche Belastbarkeit aufgrund von einer reduzierten kardiozirkulatorischen Reserve aufweisen. Im Gegensatz dazu wiesen COPD-Patient\*innen ohne oder mit moderater PH (definiert als mPAP zwischen 25-29 mmHg) eine verringerte Belastbarkeit aufgrund von einer reduzierten respiratorischen Reserve auf, während die kardiozirkuläre Reserve erhalten blieb. Diese Ergebnisse legen nahe, dass nur Patient\*innen mit schwerer PH von einer Therapie mit vasodilatierenden PAH-Medikamenten profitieren (Boerrigter et al. 2012). Die Autor\*innen stellen daher die Hypothese auf, dass aufgrund der Belastungsprofile von Patient\*innen mit milder oder mäßiger PH die körperliche Belastbarkeit dieser Patient\*innen durch eine PAH-gezielte Therapie voraussichtlich nicht verbessert wird und sie daher nicht von einer lungengefäßerweiternden Therapie profitieren (Boerrigter et al. 2012). Dieselbe Hypothese wurde auch von Vizza et al. (2021) aufgestellt, die in ihrer Studie zeigen konnten, dass COPD-Patient\*innen mit schwerer PH eine bessere Prognose haben, wenn sie auf eine PAH-gezielte Therapie ansprechen. Somit können ausgewählte COPD-Patient\*innen mit schwerer PH von einer lungengefäßerweiternden Therapie profitieren. Dieser Sachverhalt konnte aber nicht bei der Gruppe mit moderater PH beobachtet werden (Vizza et al. 2021). Darüber hinaus konnten multiple Studien belegen, dass die Mortalität von PH-COPD Patient\*innen erhöht ist und Patient\*innen eine schlechtere Prognose haben, wenn eine PH präsent ist (Medrek et al. 2017, Kovacs et al. 2014, Shin et al. 2014, Andersen, K. H. et al. 2012, Cuttica et al. 2010, Weitzenblum et al. 1981). Bereits leicht erhöhte mPAP-Werte (mPAP zwischen 20-25 mmHg) sind mit einem signifikant reduzierten Überleben assoziiert (Douschan et al. 2018). Zusätzlich konnten Kovacs et al. (2022) zeigen, dass eine schwere PH das Überleben der betroffenen Patient\*innen im gleichen Ausmaß wie eine schwere Atemwegsobstruktion reduziert (Kovacs et al. 2022). Eine weitere Studie von Hurdmann et al. (2013) beschäftigte sich ebenso mit der Mortalität von COPD-Patient\*innen mit PH. Die Autor\*innen stellten fest, dass COPD-Patient\*innen mit einer schweren PH (hier definiert als mPAP  $\geq$  40 mmHg) ein signifikant schlechteres Überleben als COPD-Patient\*innen mit einer milden bis moderaten PH (mPAP  $\geq$  25 mmHg und  $<$  40 mmHg) haben (Hurdman et al. 2013). Ein Merkmal dieser Studienpopulation war jedoch, dass sich die Kohorte mit milder-moderater PH und die der schweren PH in der Krankheitsschwere ihrer COPD unterschieden. Die Gruppe mit schwerer PH hatte trotz

einer besseren Lungenfunktion einen schlechteren Gasaustausch, gemessen an der DLCO (Hurdman et al. 2013).

Zusätzlich sollte an dieser Stelle kurz erwähnt werden, dass das Vorhandensein einer PH die Wahrscheinlichkeit der Patient\*innen erhöht, eine schwere COPD-Exazerbation zu erleiden und infolgedessen hospitalisiert zu werden (Medrek et al. 2017).

Wie anhand dieser Daten ersichtlich ist, beeinflusst eine PH in Kombination mit einer COPD den Krankheitsverlauf der betroffenen Patient\*innen auf multiplen Wegen negativ. Es ist nicht möglich, die GOLD-Stadien zur Vorhersage für das Vorhandensein oder Auftreten einer PH-COPD zu verwenden, da die GOLD-Stadien nur schwach mit dem mPAP in Ruhe korrelieren (Hilde et al. 2013). Dadurch ist es nicht möglich, frühzeitig Patient\*innen zu identifizieren, die von den negativen Effekten der PH betroffen sein werden. Die PH-COPD-Patient\*innen sind in ihrer Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit deutlich eingeschränkt und auch die Mortalität erhöht sich alleine durch das Vorhandensein einer PH und steigt auch mit der Schwere der PH signifikant an. Weiters beeinflusst die PH auch den Krankheitsverlauf der COPD, da durch die PH die Wahrscheinlichkeit, eine COPD-Exazerbation zu erleiden, erhöht wird. Dieser Sachverhalt zeigt auf, dass dringend Therapiestrategien zur Behandlung PH-COPD gefunden werden sollten. Zusätzlich wird auch weitere Forschung benötigt, um die PH-COPD-Subgruppen adäquat klassifizieren zu können, da dies möglicherweise einen Einfluss auf die Behandlungsstrategien und das Ansprechen auf PAH-Medikamente hat (Andersen, K. H. et al. 2012).

### **1.3.2 Pathogenese**

Die Pathogenese der PH in der COPD ist komplex und multifaktoriell. Daher sind die pathophysiologischen Mechanismen, die der Entstehung einer PH bei COPD zugrunde liegen, noch nicht ausreichend geklärt (Blanco et al. 2020). Nachfolgend soll auf bereits bekannte Mechanismen eingegangen werden, die im Zusammenspiel die Entwicklung einer PH auslösen können.

Einer der Auslöser, die zur Entwicklung der PH führen, ist eine Hypoxie und die mit ihr einhergehende hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (Galiè et al. 2015). Es gibt jedoch Hinweise, dass Hypoxie nicht der alleinige Auslöser für PH in COPD ist (Hurdman et al. 2013). In der Studie von Hurdman et al. (2013) wiesen die Patient\*innen mit schwerer PH eine stärkere Hypoxämie bei Raumluft auf. Gleichzeitig hatten sie auch eine stärkere

Hypokapnie als Patient\*innen mit milder bis moderater PH. Dennoch blieb die schwere PH trotz optimaler Langzeit-Sauerstofftherapie – und dadurch Ausgleich der Hypoxämie – bestehen (Hurdman et al. 2013). Auch Magee et al. (1988) stellten fest, dass inhalierter Sauerstoff die durch das vaskuläre Remodelling bedingten Gefäßveränderungen nur unzureichend wieder aufhebt. Aufgrund dieser mangelnden Wirkung des inhalierten Sauerstoffes gehen die Autor\*innen davon aus, dass die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion lediglich eine geringe Rolle in der Entstehung der PH-COPD spielt (Magee et al. 1988). Die akute hypoxische pulmonale Vasokonstriktion und chronisches hypoxisches vaskuläres Remodelling sind daher nicht vollständig für die gestörte pulmonale Hämodynamik bei COPD-Patient\*innen verantwortlich (Wrobel et al. 2012).

Weitere wichtige, mit der COPD zusammenhängende Mechanismen, die zur Entstehung der PH in der COPD beitragen, sind eine Hyperinflation und mechanische Belastung der hyperinflationierten Lunge (Galiè et al. 2015), Parenchymverlust, Air-Trapping, eine abnorme Lungenmechanik, alveoläre Hypoxie (Blanco et al. 2020), der Verlust von Lungenkapillaren (Galiè et al. 2015) und dadurch Verringerung der pulmonalen Gefäßoberfläche (Blanco et al. 2020). Besonders der Verlust von intraparenchymalen arteriellen Gefäßen ist mit einem vergrößerten Volumen des RV assoziiert. Dieser vergrößerter RV geht mit einer Reduktion der körperlichen Belastbarkeit und einer gesteigerten Mortalität einher (Washko et al. 2019). Entzündungen und toxische Auswirkungen des Zigarettenrauchs (Galiè et al. 2015) sind ebenfalls Faktoren, die die Entstehung einer PH begünstigen. Alle genannten Faktoren könnten zusammenwirken und die Entwicklung einer PH bei COPD fördern.

Des Weiteren wird auch vermutet, dass ein Ungleichgewicht zwischen den Vasokonstriktoren (ET-1) und den Vasodilatoren (NO, Prostacyclin), welche jeweils vom Endothel produziert werden, an der Pathogenese der PH beteiligt ist (Galiè et al. 2015). Dieses Ungleichgewicht wird durch eine endotheliale Dysfunktion ausgelöst, welche häufig bei COPD-Patient\*innen vorhanden ist (Polverino et al. 2017).

Ein weiterer wichtiger Mechanismus, der zur Entstehung der PH beiträgt, ist das Remodelling der ECM. Es wird davon ausgegangen, dass das Remodelling der ECM bei COPD durch einen anhaltenden lokalen Entzündungsprozess verursacht wird. Hyaluronsäure (HA) ist ein Bestandteil der ECM mit proinflammatorischer Wirkung (Dentener et al. 2005). Es wurden vermehrte Ablagerungen von HA in umgebauten Gefäßen von Patient\*innen mit PH-COPD gefunden. Diese Ablagerungen befanden sich sowohl in der Nähe als auch innerhalb von Bereichen mit umgebauten Gefäßen von

Patient\*innen mit COPD und PH. Diese HA-Ablagerungen konnten nicht in den Gefäßen von COPD-Patient\*innen ohne PH, welche nicht von vaskulären Remodelling betroffen waren, nachgewiesen werden (Karmouty-Quintana et al. 2013). Daher stellt die ECM – insbesondere auch HA – einen möglichen neuen Angriffspunkt zur Therapie der PH-COPD dar. Auf diesen wird auch in Kapitel 4.2.2 näher eingegangen.

Aber nicht nur Veränderungen der ECM tragen zum vaskulären Remodelling bei. Das bei der COPD-assoziierten PH beobachtete pulmonale vaskuläre Remodelling spiegelt wahrscheinlich die Nettoauswirkungen verschiedener pathologischer Prozesse wider (Wrobel et al. 2012). Auf das vaskuläre Remodelling wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

### **1.3.3 Veränderungen in den Lungengefäßen**

Das vaskuläre Remodelling der Lungengefäße führt durch eine Verbreiterung der Arterienwand zu einer signifikanten Verkleinerung des Gefäßlumens in PH-COPD Lungen (Hoffmann et al. 2014, Carlsen et al. 2013). Dadurch wird der Widerstand der Gefäße erhöht. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Schwere der PH und der Schwere des vaskulären Remodellings festgestellt werden: Je höher der mPAP, desto ausgeprägter sind die Veränderungen an den kleinen Arterien und Arteriolen (Carlsen et al. 2013). Im Folgenden wird genauer aufgezeigt, welche Wandschichten der Lungengefäße bei PH-COPD Lungen vom vaskulären Remodelling besonders betroffen sind und wie dieses die Gefäße verändert.

Es wird vermutet, dass die Proliferation und damit Verbreiterung der Intima der Lungenarterien eine frühe pulmonal-arterielle Veränderung ist, die mit einer COPD einhergeht (Magee et al. 1988, Santos et al. 2002). Gleichzeitig stellt die Intima auch die Schicht der Gefäßwand dar, bei der die ausgeprägtesten Veränderungen durch den Gefäßumbau beobachtet wurden (Hoffmann et al. 2014). Auch an der Media der Gefäße konnten Verbreiterungen nachgewiesen werden (Magee et al. 1988, Hoffmann et al. 2014). Allerdings sind diese Veränderungen weniger stark ausgeprägt als die der Intima. Die geringsten Veränderungen konnten in der Adventitia nachgewiesen werden (Hoffmann et al. 2014).

Interessanterweise sind die kleinen Gefäße in PH-COPD Lungen viel stärker vom vaskulären Remodelling betroffen als große Gefäße. Bei diesen konnte die Zunahme der Intima und die Abnahme des Lumens beobachtet werden (Hoffmann et al. 2014). Bei

moderater und schwerer PH-COPD konnte bei den Arteriolen und Venolen der Lunge zusätzlich eine verstärkte Einwanderung von glatten Muskelzellen in die Gefäßwand nachgewiesen werden. Diese Veränderungen sind bei der schweren PH deutlich stärker ausgeprägt. Des Weiteren ist die Dichte des Kapillarnetzwerkes bei der schweren PH in der COPD signifikant reduziert (Bunel et al. 2019). Der Verlust von kleinen pulmonalen Blutgefäßen ist ein weiteres Merkmal des pulmonalen vaskulären Remodellings (Bunel et al. 2019, Washko et al. 2019, Estepar et al. 2013). In größeren Gefäßen wurde kein Unterschied in irgendeiner Komponente zwischen COPD-Lungen mit und ohne PH beobachtet (Hoffmann et al. 2014). An dieser Stelle ist besonders erwähnenswert, dass das vaskuläre Remodelling auch in COPD-Lungen ohne PH nachgewiesen wurde (Hoffmann et al. 2014).

Abschließend sei erwähnt, dass es noch nicht geklärt ist, ob bei der PH-COPD die PAH-typischen Gefäßveränderungen – die plexiformen Läsionen – vorhanden sind. Während Bunel et al. (2019) in ihrer Studie keine plexiformen Läsionen nachweisen konnten, fanden Carlsen et al. (2013) in ihrer Studie bei einem Teil von COPD-Patient\*innen mit schwerer PH die vor allem für die idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH) typischen plexiformen Läsionen. Diese Patient\*innen erreichten außerdem so hohe mPAP-Werte wie man sie sonst bei IPAH-Patient\*innen vorfindet (Carlsen et al. 2013). Diese Tatsache wirft die Frage auf, ob bei diesen Patient\*innen COPD und IPAH gleichzeitig und unabhängig voneinander vorkommen und diese somit im Grunde genommen nicht zur Gruppe 3 PH gehören. Beide Studien inkludierten ausschließlich Patient\*innen mit COPD im Endstadium, bei denen eine Lungentransplantation durchgeführt wurde.

## 2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit stellt ein Literaturreview dar. Ziel der Arbeit ist es, mögliche Therapieoptionen für die PH-COPD darzustellen sowie auch auf potentielle Gefahren der Therapie einzugehen. Des Weiteren sollen auch neue Therapieansätze aufgezeigt werden, die ein großes Potential besitzen, auch wenn sie bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig ausgereift sind.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine umfassende Literaturrecherche mittels PubMed (MEDLINE), OvidSP, UpToDate, Pschyrembel Online und Google Scholar durchgeführt. Des Weiteren wurde mittels ClinicalTrials.gov nach (prä-) klinischen Studien gesucht, die sich mit der Therapie der PH-COPD befassen. Zusätzlich wurde auch zur Erstellung der Arbeit die 2022 ESC/ERS Leitlinie für die Diagnose und Behandlung von pulmonaler Hypertonie und der GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2022 Report verwendet.

Folgende Suchbegriffe wurden in verschiedenen Kombinationen für die Literaturrecherche verwendet: PH-COPD, WHO Group 3 Pulmonary Hypertension, Hypoxic PH, Pulmonary Hypertension Treatment, Pulmonary Vascular Remodeling, Pulmonary Hypertension Pharmacotherapy, COPD, Sildenafil, Tadalafil, Ambrisentan, Bosentan, Riociguat, Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol, Selexipag, Endothelin Receptor, PDE-5, Endothelin Signaling, Prostacyclin Signaling, NO Signaling, PH Pathways, Human Pulmonary Smooth Artery Cells, Endothelial Dysfunction, Vascular Phenotype, Out Of Proportion PH, Pulmonary Vasoconstriction, Apelin, Fasudil, Kynurenin, Racecadotril, Zinc Transporter ZIP12, ROCK Inhibitors, HAS, ECM.

Außerdem wurden die Literaturverzeichnisse der gelesenen Artikel bezüglich weiterer Quellen durchsucht. Literatur, die bis 01/2023 erschienen ist, wurde in der Arbeit inkludiert. Es wurden auch ältere Studien für das Erstellen der Arbeit herangezogen, wenn ihre Aussagen für die Beantwortung der Fragestellung als relevant eingestuft wurden. Die gefundene Literatur wurde mittels der Software RefWorks – ProQuest verwaltet und im Harvard-Stil mit dieser Software zitiert.

### 3 Ergebnisse

Derzeit gibt es keine spezifische Therapie für die PH im Zusammenhang mit COPD. Aufgrund der geringen und zum Teil auch widersprüchlichen Datenlage wird der Einsatz von PAH-gezielten Medikamenten bei PH-COPD außerhalb von klinischen Studien zurzeit nicht empfohlen (Humbert et al. 2022). Neue Studien deuten aber daraufhin, dass COPD-Patient\*innen mit einer schweren PH (Vizza et al. 2021) oder Patient\*innen mit dem sogenannten pulmonovaskulären Phänotyp von einer gezielten PAH-Therapie profitieren können (Galiè et al. 2015). Basierend auf der Grundlage der derzeitigen Erkenntnisse könnten Patient\*innen mit schwerwiegender PH als eine Untergruppe betrachtet werden, die möglicherweise von einer spezifischen PAH-Behandlung profitiert (Carlsen et al. 2013).

Die einzigen Maßnahmen, die empfohlen werden können, sind die symptomatische Therapie der Grunderkrankung (COPD) mittels Langzeitsauerstofftherapie (LTOT), orale Antikoagulation oder Diuretika (Humbert et al. 2022). In den nachfolgenden Kapiteln sollen daher potentielle Möglichkeiten zur Therapie der PH-COPD vorgestellt werden. Der Aufbau gliedert sich folgendermaßen: Als Erstes wird in Kapitel 3 auf die bereits zugelassenen PAH-Medikamente eingegangen. Danach sollen in Kapitel 4 auch weitere Substanzen vorgestellt werden, die – auch wenn diese Therapieansätze noch nicht vollständig ausgereift sind – in Zukunft für die Therapie der PH in der COPD eingesetzt werden könnten.

Der Aufbau von Kapitel 3 gestaltet sich folgendermaßen: Zuerst soll auf die jeweiligen Pathways eingegangen werden, die derzeit Angriffspunkte für die PAH-Therapie darstellen. Diese drei Pathways sind der Endothelin-, NO- und Prostacyclin-Pathway. Behandlungen, die auf diese Pathways abzielen, haben sich in der klinischen Praxis etabliert, wie die Endothelinrezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase 5 (PDE-5)-Inhibitoren und die Prostanoiden (Humbert et al. 2022). Obwohl immer mehr Erkenntnisse über die zellulären Signalwege, die zur Pathophysiologie der PH beitragen, gewonnen werden, gibt es derzeit hauptsächlich nur für diese drei Pathways Therapien (Sommer et al. 2021). Danach soll – sofern bekannt – auf die Veränderungen von den Angriffspunkten der einzelnen Wirkstoffe bei COPD- oder PH-COPD-Patient\*innen eingegangen werden, da diese Veränderungen die Begründung für eine mögliche Therapie darstellen. Anschließend werden die pharmakologischen Eigenschaften der jeweiligen Wirkstoffe beschrieben und die Ergebnisse der jeweiligen klinischen Studien verglichen. Die dargestellten Informationen werden abgewogen und es wird versucht, aus der Gesamtheit der

verfügbaren Informationen, Schlussfolgerungen zur Sinnhaftigkeit und Sicherheit der Anwendung des jeweiligen Wirkstoffs zur Therapie der PH in der COPD abzuleiten.

### **3.1 Endothelin-Pathway**

Endothelin-1 (ET-1) ist ein Peptidhormon, welches aus 21 Aminosäuren besteht und als starker Vasokonstriktor wirkt (Zhang et al. 2010). ET-1 wird auf Endothelzellmembranen aus dem Vorläuferpeptid Big-Endothelin-1 durch Endothelin-konvertierende Enzyme gebildet. ET-1 aktiviert zwei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren: ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>. ET<sub>A</sub> befindet sich auf vaskulären glatten Muskelzellen und fördert bei Aktivierung Vasokonstriktion, Hypertrophie, Proliferation, Zellmigration und Fibrose. ET<sub>B</sub> befindet sich sowohl auf der Oberfläche der glatten Gefäßmuskulatur als auch auf der Oberfläche von Endothelzellen. Auf der glatten Muskulatur bewirkt die Aktivierung von ET<sub>B</sub> eine Vasokonstriktion, während auf der Endotheloberfläche eine Aktivierung von ET<sub>B</sub> die Produktion von NO und Prostacyclin bewirkt, was zu einer Vasodilatation und Anti-Proliferation führt (Lan et al. 2018). Der intrazelluläre Mechanismus, über welchen ET-1 zur Vasokonstriktion führt, ist Folgender: Durch Binden von ET-1 an seinen Rezeptor wird die Phospholipase C aktiviert. Durch die Phospholipase C wird die Spaltung von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP<sub>2</sub>) zu Inositoltrisphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerin (DAG) in Gang gesetzt. Während das lipophile DAG an der Membran verbleibt, bewirkt IP<sub>3</sub> am endoplasmatischen Retikulum eine Kalzium (Ca<sup>2+</sup>)-Freisetzung und damit eine Kontraktion der glatten Muskelzelle (Bill, Vines 2019). Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten machen sich diesen Pathway zunutze, indem sie die Endothelinrezeptoren blockieren. Dadurch bewirken sie über diesen Weg eine Vasodilatation.

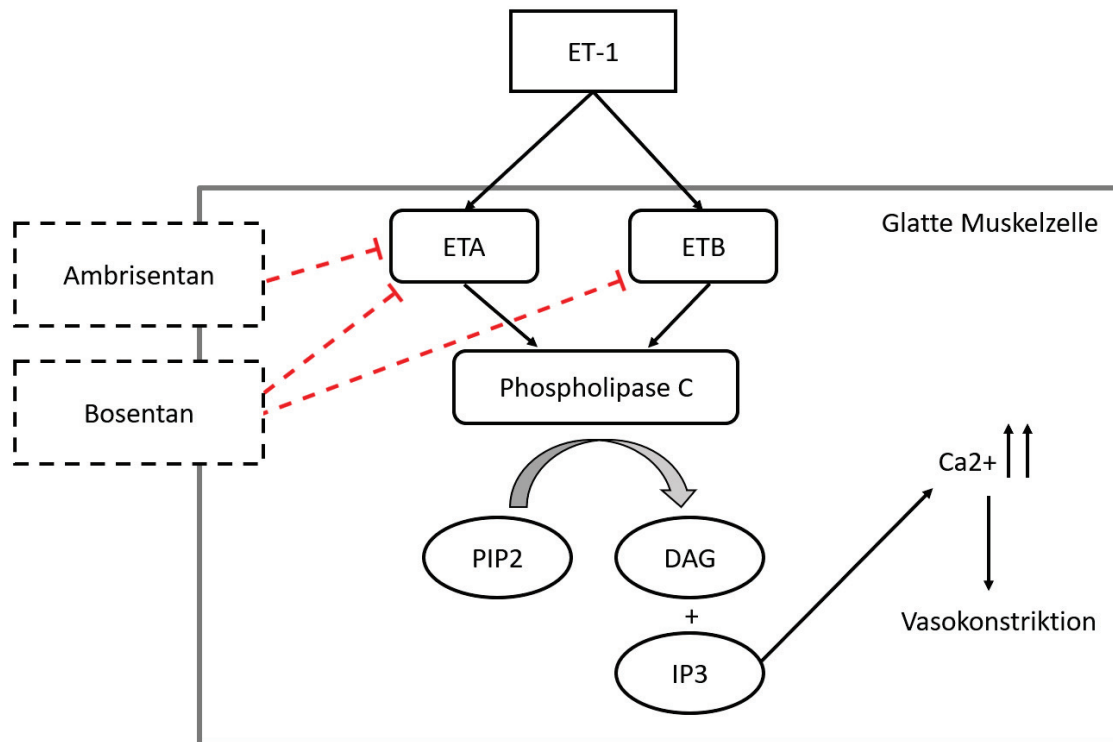


Abbildung 1: Endothelin-Pathway adaptiert nach (Mandras et al. 2021)

### 3.1.1 Endothelin-Rezeptoren in der COPD und in der PH

ET-1 ist der stärkste bekannte Vasokonstriktor und ein Mitogen für glatte Muskelzellen und spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Progression der PH (Galié et al. 2005, Weber et al. 1996). Wie schon in Kapitel 3.1 erwähnt, bindet ET-1 an zwei verschiedene Rezeptoren. Der ET<sub>A</sub>-Rezeptor zeichnet sich durch seine sehr hohe Affinität für ET-1 aus, während die Affinität für andere Endotheline aus der Endothelinfamilie viel geringer ist. Dieser Rezeptor vermittelt hauptsächlich die vasokonstriktorischen Effekte des ET-1 (Weber et al. 1996).

Es gibt zwei Subtypen des ET<sub>B</sub>-Rezeptors: ET<sub>B1</sub> und ET<sub>B2</sub>. Der ET<sub>B1</sub>-Rezeptor ist hauptsächlich auf Endothelzellen vorhanden und vermittelt bei der Bindung eines Isoenzym (der Rezeptor ist nicht selektiv) eine Vasodilatation mittels Freisetzung von NO. Der ET<sub>B2</sub>-Rezeptor findet sich auf bestimmten glatten Muskelzellen, hat eine größere Affinität für ET-3 und bewirkt eine Vasokonstriktion (Weber et al. 1996).

An dieser Stelle soll hervorgehoben werden, dass die Lungengefäße von Raucher\*innen und COPD-Patient\*innen eine höhere Expression von ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptoren als Nichtraucher\*innen aufweisen (Milara et al. 2012). Daher könnte eine Blockade der Endothelinrezeptoren in dieser Patient\*innenpopulation durchaus sehr sinnvoll sein, wenn

durch die Gabe eines Endothelinrezeptorantagonisten die Grunderkrankung der Patient\*innen nicht negativ beeinflusst wird – zum Beispiel durch Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Quotienten.

In einer In-vitro-Studie konnte gezeigt werden, dass Cigarette Smoke Extract (CSE) die ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor Expression in human pulmonary artery smooth muscle cells (HPASMCs) und kleinen intrapulmonalen Arterien erhöht. Diese durch CSE ausgelöste Rezeptorüberexpression konnte durch Bosentan verringert werden (Milara et al. 2012).

Des Weiteren wurde festgestellt, dass ET-1 in durch Zigarettenrauch ausgelöstes vaskuläres Remodelling involviert ist. Daher scheint das Endothelinsystem einen großen Einfluss auf den Beginn und die Progression des vaskulären Remodellings der Lungengefäße zu haben (Milara et al. 2012). Hier muss jedoch angemerkt werden, dass diese Studie an COPD-Patient\*innen ohne PH durchgeführt wurde, daher kann man von dieser Studie keine zuverlässigen Aussagen zur Endothelinrezeptorexpression bei Patient\*innen mit PH-COPD ableiten.

### **3.1.2 Endothelinrezeptorantagonisten**

#### **3.1.2.1 Ambrisentan**

##### **Pharmakologische Eigenschaften**

Ambrisentan ist ein selektiver ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonist, der für die Behandlung der PAH der WHO Funktionellen Klasse II und III zugelassen ist (Blalock et al. 2010). In Anbetracht der Selektivität von Ambrisentan für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor im Verhältnis zum ET<sub>B</sub>-Rezeptor ist anzunehmen, dass die Produktion der Vasodilatoren Stickoxid und Prostacyclin, welche durch den ET<sub>B</sub>-Rezeptor vermittelt wird, erhalten bleibt. Der Wirkstoff wird in der Regel einmal täglich oral verabreicht (European Medicines Agency 2021e).

Ambrisentan und seine Metabolite werden in der Leber hauptsächlich mittels Glukuronidierung und Oxidation verstoffwechselt und danach hauptsächlich mit der Galle ausgeschieden. Nach oraler Gabe werden ca. 22% der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, 3,3 % davon in unveränderter Form. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt beim Menschen zwischen 13,6 und 16,5 Stunden (European Medicines Agency 2021e). In Abbildung 2 ist die Strukturformel des Wirkstoffes dargestellt.

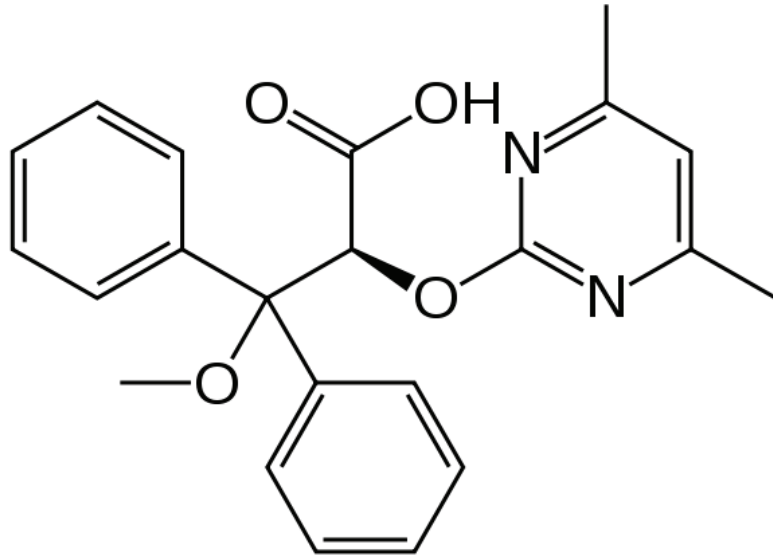


Abbildung 2: Strukturformel von Ambrisentan (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ambrisentan.svg> abgerufen am 20.04.2022)

### Klinische Pharmakologie

Die positive Wirkung von Ambrisentan für die Therapie der PAH konnte in multiplen Studien belegt werden. Eine signifikante Erhöhung der 6MWD konnte in der „Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension“-Studie (Galié et al. 2005), in den ARIES-1- und ARIES-2-Studien (Galié et al. 2008) sowie in der Langzeitverlängerungsstudie ARIES-E (Oudiz et al. 2009) aufgezeigt werden. Auch Blalock et al. (2010) stellten in ihrer Langezeitstudie fest, dass eine über längere Zeit (3-5,5 Jahre) bestehende Ambrisentan-Monotherapie bei PAH sicher und wirksam ist (Blalock et al. 2010). Im Gegensatz dazu sind die Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei anderen PH-Ätiologien nicht eindeutig belegt.

Während sich die ARIES-1- und ARIES-2-Studien ausschließlich auf die PAH fokussieren, wurde mittels der Open-Label ARIES-3-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei verschiedenen PH-Ätiologien überprüft (Badesch et al. 2012). Es wurden insgesamt 224 Patient\*innen mit unterschiedlichen PH-Ätiologien inkludiert, darunter auch Patient\*innen mit PH assoziiert mit chronischer Hypoxie, COPD (24 Patient\*innen), interstitiellen Lungenerkrankungen, obstruktive Schlaf-Apnoe sowie alveoläre Hypoventilation. Patient\*innen mit Linksherzerkrankungen beziehungsweise Linksherzinsuffizienz wurden von der Studie ausgeschlossen. Das Vorliegen einer PH wurde mittels einer RHC-Untersuchung festgestellt. PH wurde definiert als  $mPAP \geq 25$  mmHg,  $PVR > 3$  WU und  $PCWP < 15$  mmHg. Patient\*innen mit COPD wurden nur

inkludiert, wenn der Schweregrad der PH im Vergleich zur Schwere der Grunderkrankung als unverhältnismäßig hoch eingestuft wurde. Das war der Fall, wenn der mPAP > 35 mmHg und die PVR > 3.5 WU waren. Des Weiteren musste die FEV<sub>1</sub> ≥ 50% sein. Wurden die Patient\*innen in die Studien aufgenommen, sind 5 mg Ambrisentan einmal täglich für 24 Wochen verabreicht worden. Der primäre Endpunkt der ARIES-3-Studie war die Veränderung der 6MWD von der Baseline bis zur 24. Woche der Therapie (Badesch et al. 2012).

Es konnte ein Anstieg der 6MWD über den Studienzeitraum in allen PH-Ätiologie Subgruppen festgestellt werden, außer bei den Gruppen für COPD- und ILD-Patient\*innen. Ambrisentan hat in dieser kleinen Studienpopulation keine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bewirkt. In Tabelle 5 wird die PH-COPD Gruppe der Studie genauer dargestellt. Von allen anderen PH-Subgruppen hatte die COPD-Subgruppe die niedrigste 6MWD mit nur 241 ± 84 Metern. Zusätzlich hat diese Studienpopulation auch den geringsten Anteil an weiblichen Patient\*innen, was vor allem dadurch bedingt sein könnte, dass Männer häufiger als Frauen Raucher sind (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2022). Des Weiteren ist der Anteil an Patient\*innen mit WHO Funktionelle Klasse IV in dieser Gruppe am höchsten und in der Gruppe der ILD-Patient\*innen am zweithöchsten (Badesch et al. 2012). Daraus kann man ableiten, dass die Patient\*innen mit PH Gruppe 3 durch das zusätzliche Auftreten der PH zu ihrer Grunderkrankung einer besonders hohen gesundheitlichen Belastung ausgesetzt sind.

*Tabelle 5: Charakteristiken der COPD Studienpopulation  
adaptiert nach (Badesch et al. 2012)*

<b>Demographische Daten u. Baseline Eigenschaften</b>	<b>COPD (n = 24)</b>
Weibliches Geschlecht, N (%)	7 (29)
Alter, Jahre	68 ± 11
Anteil Kaukasier, N (%)	22 (92)
WHO Klasse, N (%)	
I	0 (0)
II	1 (4)
III	17 (71)
IV	6 (25)
6-Minuten Gehetest, m	241 ± 84

Borg Dyspnoe Index, units	4.4 ± 2.2
BNP (ng/L)	243 ± 245
mPAP (mmHg)	45 ± 10
mRAP (mmHg)	9.2 ± 5.2
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	2.3 ± 0.6
PVR (mmHg/L/min)	8.4 ± 4.3
PCWP (mmHg)	10.7 ± 3.4

Obwohl bei den PH-COPD-Patient\*innen keine Verbesserung der 6MWD festgestellt werden konnte, konnte eine deutliche Reduktion des plasmatischen B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) erfasst werden (im Durchschnitt -38%). Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (periphere Ödeme und Kopfschmerzen) bei allen PH-Gruppen waren oft mild oder moderat in ihrer Intensität und lassen sich dadurch erklären, dass Ambrisentan eine geringe systemische Vasodilatation auslöst. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Rechtsherzinsuffizienz, Pneumonie sowie Verschlechterung der PH. Nur selten wurde die Behandlung mittels Ambrisentan aufgrund der unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgebrochen. Bei 6 der 224 Patient\*innen traten innerhalb der 24-wöchigen Studienlaufzeit Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (AST/ALT)-Erhöhungen > 3x upper limit of normal (ULN) auf. Bei zwei Patient\*innen war die Erhöhung ≥ 8x ULN, sodass die Behandlung mit Ambrisentan abgebrochen wurde (Badesch et al. 2012).

Aus diesen Ergebnissen kann man ableiten, dass eine Ambrisentan-Therapie bei PH-COPD zumindest während einer kurzen Dauer nicht zwingend gefährlich ist, aber auch keinen wirklichen Nutzen für die Patient\*innen hat. Zwar wurde eine deutliche Reduktion des plasmatischen BNPs festgestellt, dennoch ist die klinische Relevanz dieses Ergebnisses fragwürdig. Das BNP ist ein Marker für die kardiale Belastung und diese angedeutete Reduktion der kardialen Belastung geht nicht mit einer verbesserten körperlichen Belastbarkeit der PH-COPD-Patient\*innen einher. In Anbetracht der aufgetretenen Nebenwirkungen würde die Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine Ambrisentantherapie sprechen, da ohne eindeutigen Nutzen die potentiellen Risiken überwiegen würden. Dennoch lassen sich auf Grund der geringen Anzahl an Patient\*innen mit COPD und PH und dem Fehlen einer Placebo-Kontrollgruppe sowie dem generellen Fehlen von weiteren Studien, die sich mit der Anwendung von Ambrisentan zur Therapie der PH-COPD

befassen, keine definitiven Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan in der Therapie dieses Krankheitsbildes ableiten. Es werden noch weitere randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studien mit ausreichender Anzahl an Studienteilnehmer\*innen benötigt, um endgültige Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Sicherheit herleiten zu können. Aus diesen genannten Gründen empfiehlt die derzeitige 2022 ESC/ERS Leitlinie den generellen Einsatz von Ambrisentan zur Therapie der PH-COPD nicht. Jedoch könnte der Wirkstoff bei COPD-Patient\*innen mit schwerer PH im Rahmen einer individuellen Entscheidungsfindung zum Einsatz kommen (Humbert et al. 2022).

### **3.1.2.2 Bosentan**

#### **Pharmakologische Eigenschaften**

Bosentan ist ein unselektiver dualer Endothelinrezeptorantagonist (Valerio et al. 2009). Der Wirkstoff blockiert ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptoren, wobei die Affinität für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor höher ist (Weber et al. 1996). Die durchschnittliche Halbwertszeit im Blut beträgt fünf bis acht Stunden. Durchschnittlich zwei bis drei Stunden nach oraler Verabreichung werden die höchsten Plasmakonzentrationen gemessen (Weber et al. 1996). Bosentan wird nach hepatischer Metabolisierung in der Leber durch die Cytochrom P450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C9 durch biliäre Exkretion ausgeschieden. Weniger als 3% einer oral verabreichten Dosis finden sich im Urin (European Medicines Agency 2021b). Ein Nachteil von Bosentan im Vergleich zu Ambrisentan ist, dass Bosentan aufgrund des hepatischen Metabolismus eine erhöhte Lebertoxizität aufweist. Die mit Bosentan assoziierten AST- und ALT-Erhöhungen sind dosisabhängig und nach Absetzen des Medikamentes meist reversibel. Bosentan ist bei mittleren bis schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Bei einer leichten Leberfunktionsstörung ist aber noch keine Dosisanpassung notwendig (European Medicines Agency 2021b, Provencher et al. 2006, Galiè et al. 2003). In Abbildung 3 ist die Strukturformel des Wirkstoffes dargestellt.

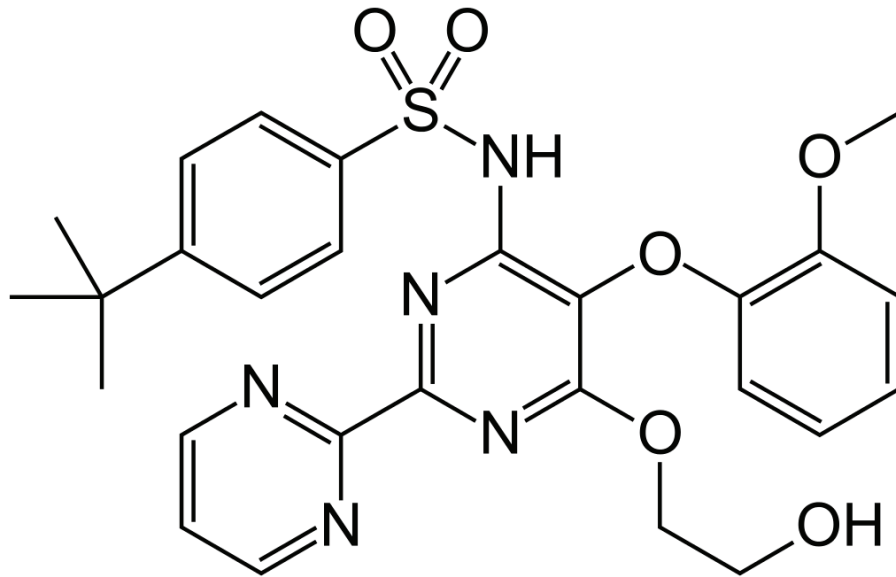


Abbildung 3: Strukturformel von Bosentan (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bosentan.svg> abgerufen am 22.05.2022)

### Klinische Pharmakologie

Die erste Studie wurde von Stolz et al. (2008) durchgeführt. Die Autor\*innen untersuchten in ihrer Studie die Wirkung von Bosentan bei 30 Patient\*innen mit schwerer oder sehr schwerer COPD über einem Zeitraum von 12 Wochen. Insgesamt 20 Patient\*innen erhielten 62,5 mg Bosentan zweimal täglich für die ersten zwei Wochen, gefolgt von einer Dosissteigerung auf 125 mg zweimal täglich. Die verbliebenen 10 Patient\*innen erhielten ein Placebo. Eine PH in Ruhe (definiert als  $\geq 30$  mmHg) lag bei 14 Patient\*innen der Bosentangruppe und 6 Patient\*innen der Placebo Gruppe vor. Die Ergebnisse dieser Studie sind überwiegend negativ. Bosentan konnte die körperliche Belastbarkeit der Patient\*innen – gemessen an der 6MWD – nicht verbessern. Des Weiteren konnte keine Verbesserung des mPAPs, der Oxygenierung oder der pulmonalen Perfusion (gemessen mittels SPECT-CT) festgestellt werden. Stattdessen fiel der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut der Patient\*innen signifikant ab. Dies weist auf einen möglichen Ventilations-Perfusions-Mismatch, ausgelöst durch Bosentan, hin. Zusätzlich konnte eine Erhöhung der alveoloarteriellen Sauerstoffdruckdifferenz und eine Verschlechterung der Lebensqualität unter der Bosentanbehandlung nachgewiesen werden (Stolz et al. 2008). Weiters wurde in der Bosentangruppe das vermehrte Auftreten von Ödemen der unteren Extremität beobachtet, welche aufgrund ihrer Schwere mittels einer diuretischen Therapie behandelt werden mussten. Diese Ödeme entstehen durch eine systemische Vasodilatation ausgelöst durch

Bosentan. Bei zwei Patient\*innen musste die Dosis nach acht Wochen halbiert werden, da reversible Erhöhungen der Leberenzyme aufgetreten sind. Diese negativen Veränderungen konnten ausschließlich in der Bosentangruppe festgestellt werden. Ein möglicher Erklärungsversuch für diese Ergebnisse ist, dass die Teilnehmer\*innen dieser Studie bei den durchgeführten kardiopulmonalen Belastungstests vorwiegend ventilatorische Einschränkungen anstatt von zirkulatorischen Einschränkungen aufwiesen. Daher ist es fraglich, ob eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion bei Patient\*innen mit schwerer COPD ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion in Ruhe die körperliche Belastbarkeit dieser Patient\*innen erhöht. In diesem Zusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden, dass Bosentan eine positive Wirkung bei COPD-Patient\*innen mit einer weniger stark ausgeprägten Obstruktion, einer schwerwiegenderen PH oder einer nachweislichen kardiovaskulären Limitation der körperlichen Belastung erzielen kann (Stolz et al. 2008).

Nachfolgend wurde eine etwas kleinere Studie von Valerio et al. (2009) mit 16 Patient\*innen mit PH-COPD durchgeführt. Im Gegensatz zu der vorherigen Studie betrug die Laufzeit dieser Studie 18 Monate und die inkludierten Patient\*innen erhielten von Beginn an 125 mg Bosentan zweimal täglich. Die PH wurde definiert als mPAP > 25 mmHg sowie PCWP < 15 mmHg und die Gefäßdrücke wurden mittels RHC gemessen. Das Besondere an dieser Studie ist, dass nur Patient\*innen inkludiert wurden, die nach zuvor erfolgter optimaler Therapie mit einer konstanten Sauerstoffsättigung > 90 %, noch immer eine PH aufwiesen. Die PH war daher durch Sauerstoffzufuhr nicht reversibel. Dies weist auf strukturelle Veränderungen in den Lungenarterien der Patient\*innen hin. Nachdem 16 geeignete Patient\*innen in die Studie inkludiert wurden (Bosentangruppe), wurden weitere 16 Patient\*innen mit sich überschneidenden Merkmalen in die Studie eingeschlossen (Placebogruppe). Die Bosentangruppe und die Placebogruppe unterschieden sich zu Beginn in keiner ihrer Eigenschaften. Alter, Geschlecht, BMI, Größe, Lungenfunktionsparameter und hämodynamische Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Nach dem 18-monatigen Behandlungszeitraum konnte eine signifikante Reduktion des mPAPs und der PVR in der Bosentangruppe festgestellt werden. Diese Reduktion war für alle GOLD-Stadien konstant. Jedoch konnten im GOLD-Stadium IV die deutlichsten prozentualen Verbesserungen festgestellt werden. 70% dieser Patient\*innen haben in Bezug auf die Hämodynamik von der Bosentanbehandlung profitiert. Ebenso verbesserte sich die körperliche Belastbarkeit – gemessen an der 6MWD – und der BODE-Index dieser Patient\*innen signifikant. All diese positiven

Veränderungen konnten in der Placebogruppe nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte in der Bosentan­gruppe auch ein positiver Trend zur Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks nachgewiesen werden (Valerio et al. 2009).

Während der gesamten Studie zeigte keiner der Patient\*innen ein Fortschreiten der PH in Bezug auf PVR und mPAP. In der Bosentan­gruppe zeigten 75% der Patient\*innen eine verminderte Dyspnoe auf, während bei 25% Verschlechterungen eintraten. Umgekehrt verhält es sich in der Placebogruppe: 18% gaben eine Verbesserung an, während sich bei 82% der Patient\*innen die Dyspnoe verschlechterte. Zusätzlich konnten in der Bosentan­gruppe bemerkenswerte Verbesserungen in der WHO Funktionellen Klasse festgestellt werden. Die positive Wirkung des Medikaments basiert möglicherweise nicht nur auf seiner gefäßerweiternden Wirkung, sondern kann auch gegebenenfalls eine direkte Folge der Wirkung von Bosentan auf das vaskuläre Remodelling sein (Valerio et al. 2009). Diese unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den beiden Studien könnten dadurch begründet werden, dass die Patient\*innen in der Studie von Stolz et al. (2008) zwar an einer schweren COPD (GOLD-Stadien III und IV) leiden, aber bei ihnen keine schwere PH in Ruhe sondern nur unter Belastung vorhanden war. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Studien ist, dass bei Valerio et al. (2009) die hämodynamischen Parameter mittels RHC gemessen wurden, während bei Stolz et al. (2008) die hämodynamischen Parameter mittels Doppler-Echokardiographie evaluiert wurden. Die Echokardiographie ist möglicherweise zu ungenau gegenüber dem invasiven Verfahren, um die tatsächlich vorherrschenden Drücke im Lungengefäßsystem zu messen (Stolz et al. 2008).

Diese These wird durch zwei voneinander unabhängigen Studien gestärkt. Arcasoy et al. (2003) verglichen in ihrer Studie die Genauigkeit beider Messmethoden, indem bei 374 Lungentransplantations-Kandidat\*innen die Messung des sPAPs mittels RHC und die Schätzung des sPAPs mittels Dopplerechokardiographie gegenübergestellt wurden. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass 52% der sPAP-Schätzungen um mehr als 10 mmHg inakkurat sind. Bei 28% der Patient\*innen war die Messung mittels Dopplerechokardiographie um über 20 mmHg ungenau. Weiters wurde bei 48% der Patient\*innen fälschlicherweise eine PH diagnostiziert. In der Gruppe der COPD-Patient\*innen konnte der sPAP nur in 38% der Fälle erfolgreich mit der Echokardiographie geschätzt werden. Gründe hierfür sind möglicherweise der erhöhte intrathorakale Gasgehalt, das Vorhandensein eines Faszthorax und eine veränderte Lage des Herzens (Arcasoy et al. 2003). Diese vorliegenden Ergebnisse konnten von Fisher et al. (2007) reproduziert werden. Im Unterschied zur vorherigen Studie wurden in dieser Studie Patient\*innen mit

schwerem Emphysem inkludiert, die keine Kandidat\*innen für eine Lungentransplantation waren. Es wurde erneut die Messung von pulmonalen Gefäßdrücken mittels RHC und die Schätzung derselben mittels Doppler-Echokardiographie verglichen – mit dem Ergebnis, dass bei einem Drittel der untersuchten Patient\*innen die Echokardiographie um bis zu 10 mmHg ungenau war. Die Drücke (mPAP, RAP) wurden in gleichem Ausmaß zu hoch und auch zu niedrig durch die Echokardiographie geschätzt. Die Sensitivität, Spezifität und positiver sowie negativer prädiktiver Wert der Doppler-Echokardiographie sind zu niedrig, um eine PH zu detektieren. Ein möglicher Zusammenhang zwischen den Patient\*innencharakteristiken und den Messunterschieden konnte ausgeschlossen werden. Daher stützen diese Ergebnisse die gegenwertige Schlussfolgerung, dass die Doppler-Echokardiographie nicht als Screeningmethode für das Vorhandensein einer PH bei Patient\*innen mit schwerem Emphysem geeignet ist. Dennoch muss angemerkt werden, dass in dieser Studie die rechtsventrikuläre Funktion, Größe oder Wandstärke nicht gemessen wurden. Diese Variablen können aber die Interpretation der Echokardiographie hinsichtlich des Vorliegens einer PH beeinflussen (Fisher et al. 2007).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch die Verwendung der Dopplerechokardiographie zur Schätzung des Vorliegens einer PH das Risiko besteht, die pulmonalen Gefäßdrücke zu hoch zu schätzen und damit eine PH zu diagnostizieren, die in Wirklichkeit nicht vorhanden ist. Diese PH-Überdiagnosen sind insofern problematisch, weil dadurch zum Teil COPD-Patient\*innen in Studien zur Therapie der PH bei COPD eingeschlossen werden, die in Wirklichkeit nicht an einer PH leiden und somit die Studienergebnisse verfälscht werden können. Daher wäre es erstrebenswert, wenn in zukünftigen Studien zur gezielten PH-Therapie bei dieser Patient\*innenpopulation ausschließlich der RHC zum Einsatz kommt, um die PH genau zu charakterisieren und somit ein angemessenes Screening der Kandidat\*innen zu ermöglichen. Das Fehlen dieser Präzision bei der Proband\*innenauswahl kann ein mitwirkender Faktor sein, der zu den durchwachsenen und negativen Studienergebnissen beim Einsatz von PAH-Medikamenten bei COPD-Patient\*innen führt (Cuttica et al. 2010).

Abschließend bleibt festzuhalten, dass aufgrund der geringen Anzahl von Studien und deren widersprüchlichen Ergebnissen keine Empfehlung für die Anwendung von Bosentan bei der Therapie der PH-COPD abgegeben werden kann. Obwohl Bosentan sich bereits in der Therapie der IPAH etabliert hat und bei dieser Patient\*innen-Gruppe sowohl sicher als auch wirksam ist (Channick et al. 2001, Rubin et al. 2002, Provencher et al. 2006, Galiè et al. 2003), konnte in den beiden Studien von Stolz et al. (2008) und Valerio et al. (2009)

kein eindeutiger Benefit für Patient\*innen mit PH-COPD nachgewiesen werden. Daher empfehlen die 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension den Einsatz von Bosentan zur Therapie der PH-COPD grundsätzlich nicht. Ausgenommen hierbei sind wiederum COPD-Patient\*innen mit schwerer PH, die an ein PH-Zentrum zur individuellen Therapieentscheidung weitergeleitet werden sollen (Humbert et al. 2022).

### **3.2 Nitric Oxide-Pathway**

Der Signalstoff Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wirkungsvoller Vasodilatator und wird von der NO-Synthase (NOS) aus der Aminosäure L-Arginin synthetisiert. Der Synthesevorgang findet direkt im vaskulären Endothel der Lungengefäße (eNOS) oder im Bronchialepithel statt. NO diffundiert in die vaskulären glatten Muskelzellen und bindet direkt an die lösliche Guanylatcyclase (sGC). Durch diese Bindung wird die sGC aktiviert. Die sGC katalysiert die Umwandlung von Guanosin-5'-triphosphat (GTP) in zyklisches Guanosin 3',5'-Monophosphat (cGMP). cGMP bindet und aktiviert Proteinkinase G (PKG), das dann eine Reihe von Proteinen phosphoryliert, wodurch die intrazelluläre  $Ca^{2+}$ -Konzentration verringert wird. Dies führt zu einer Entspannung der glatten Muskulatur und einem verringerten vasomotorischen Tonus in allen bekannten glatten Muskelzellen. cGMP wird hauptsächlich von der PDE-5 abgebaut, die im Lungengewebe in großer Anzahl exprimiert wird (Francis, Corbin 2003, Ghofrani et al. 2004).

Die PDE-5-Inhibitoren und die sGC-Stimulatoren nutzen beide diesen Pathway, um in den Lungengefäßen eine Vasodilatation und damit eine Senkung des Drucks und des Widerstandes in den Lungengefäßen zu erreichen. Die PDE-5-Inhibitoren bewirken dies, indem sie die den Abbau des cGMP durch PDE-5 verzögern, damit das cGMP länger seine Funktion ausüben kann. Die sGC-Stimulatoren bewirken eine gesteigerte Aktivität der sGC. Dadurch kann dieses Enzym vermehrt GTP in cGMP umwandeln. Beide Mechanismen führen wieder über das Absinken der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration zu einer Vasodilatation. In Abbildung 4: NO-Pathway adaptiert nach (Wilkins et al. 2008) wird der NO-Pathway abschließend graphisch dargestellt.

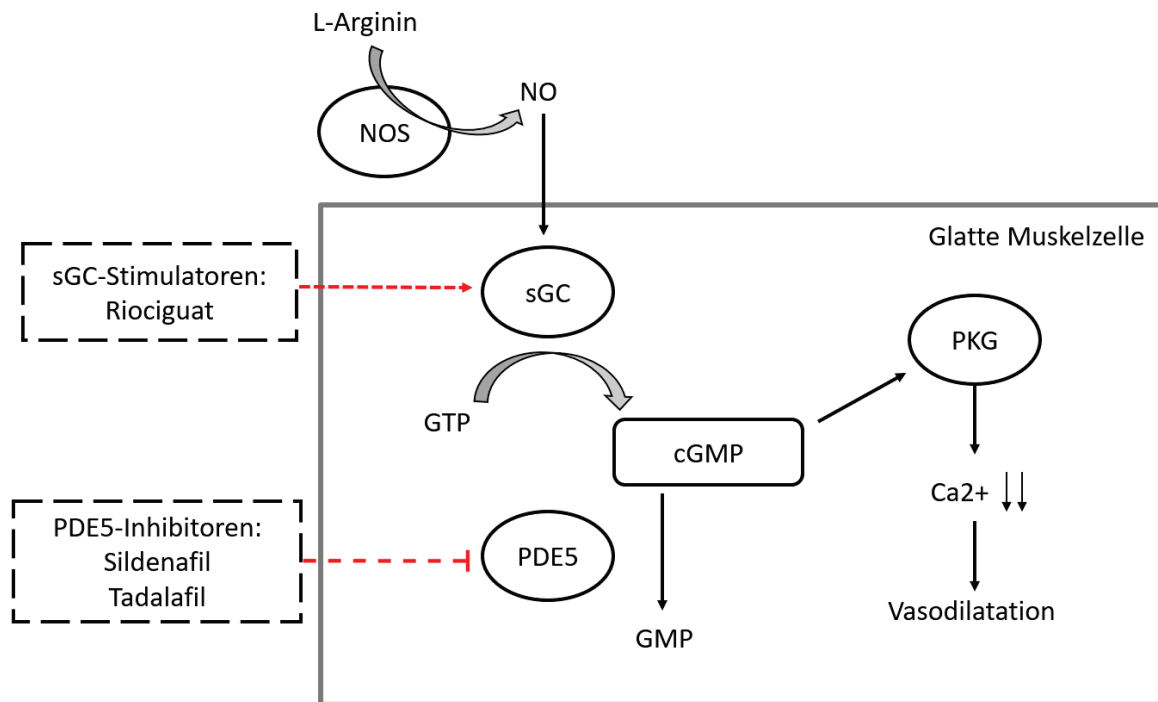


Abbildung 4: NO-Pathway adaptiert nach (Wilkins et al. 2008)

### 3.2.1 PDE-5-Expression in COPD und PAH

In einer In-vitro-Studie mit hPASMCs konnte demonstriert werden, dass die PDE-5-Expression in den Lungen von PAH-Patient\*innen erhöht ist. PDE-5-haltige Zellen finden sich im gesamten Lungengefäßsystem inklusive Gefäßabschnitten, in denen bereits ein vaskuläres Remodelling stattgefunden hat (Wharton et al. 2005). Außerdem konnte ein antiproliferativer Effekt des NO-Pathways nachgewiesen werden, obwohl der Mechanismus hierfür noch ungeklärt ist (Wharton et al. 2005). Dies könnte von großer Wichtigkeit für die chronische Therapie einer PH mittels PDE-5-Inhibitoren sein. Aus den Ergebnissen dieser In-vitro-Studie lässt sich jedoch nicht ableiten, ob eine PDE-5-Inhibition in vivo ebenfalls das vaskuläre Remodelling mildert beziehungsweise ob diese Erkenntnisse auch bei anderen PH-Ätiologien zutreffend sind (Wharton et al. 2005).

Außerdem konnte in einer weiteren Studie von Nagendran et al. (2007) gezeigt werden, dass die PDE-5-Expression im Myokard von hypertrophierten RVs erhöht ist. Durch PDE-5-Inhibitoren konnte die rechtsventrikuläre Inotropie erhöht und die Nachlast des RV gesenkt werden, ohne die systemische Hämodynamik zu beeinflussen. Dies könnte ein potentieller Vorteil von PDE-5-Inhibitoren in der Therapie von PH-COPD oder anderen PH-Formen sein, da eine Rechtsherzhypertrophie beziehungsweise Rechtsherzversagen eine häufige Komplikation einer unbehandelten PH ist und dieser Prozess damit zum einen

durch die Senkung des Pulmonalarteriendrucks und zum anderen durch die Steigerung der Kontraktilität des RV verlangsamt werden könnte (Nagendran et al. 2007).

Des Weiteren wurde in einer In-vitro-Studie untersucht, ob Zigarettenrauch einen Einfluss auf die PDE-5-Expression in human pulmonary artery endothelial cells (HPAEC) hat. Es konnte dadurch gezeigt werden, dass CSE die PDE-5-Expression in den Endothelzellen der Lungengefäße dosisabhängig hochreguliert (Milara et al. 2010). Da die Hauptursache für COPD das aktive Zigarettenrauchen ist (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2022), kann davon ausgegangen werden, dass die PDE-5-Expression auch bei Patient\*innen mit PH-COPD erhöht ist. Demzufolge ist eine Hemmung des Enzyms sinnvoll, da dadurch der Abbau von cGMP verlangsamt und die vasodilatatorische Wirkung von cGMP verlängert wird (Ghofrani et al. 2004).

## **3.2.2 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren**

### **3.2.2.1 Sildenafil**

#### **Pharmakologische Eigenschaften**

Sildenafil ist ein selektiver Hemmstoff der PDE-5. PDE-5 ist ein Enzym, welches spezifisch für den Abbau von cGMP verantwortlich ist. PDE-5 findet sich vor allem in den Lungengefäßen. Sildenafil erhöht somit cGMP innerhalb der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und führt so zu einer Entspannung. Dadurch wird eine Vasodilatation in den Lungengefäßen ausgelöst. Aufgrund der Selektivität für PDE-5 ist die Wirkung von Sildenafil auf andere Phosphodiesterasen sehr gering. Daher kommt es bei einer Verabreichung des Wirkstoffes nur zu einer geringen Vasodilatation im systemischen Kreislauf. Die daraus entstehende geringe und vorübergehende Reduktion des Blutdrucks ist in den meisten Fällen klinisch nicht relevant. Bei der empfohlenen Dosierung von dreimal täglich 20 mg wurde keine Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks beobachtet (European Medicines Agency 2022b).

Sildenafil wird nach der Einnahme rasch resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel werden innerhalb von 30 bis 120 Minuten nach oraler Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Bei Einnahme von Sildenafil zusammen mit einer Mahlzeit ist die Resorptionsrate reduziert. Sildenafil ist zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden (European Medicines Agency 2022b).

Sildenafil wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C9 metabolisiert. Nach oraler oder intravenöser Gabe wird Sildenafil nach der

Metabolisierung zum Großteil über die Fäzes (zu ca. 80 %) und in geringerem Maße renal (zu ca. 13 %) ausgeschieden (European Medicines Agency 2022b). In Abbildung 5 ist die Strukturformel von Sildenafil dargestellt.

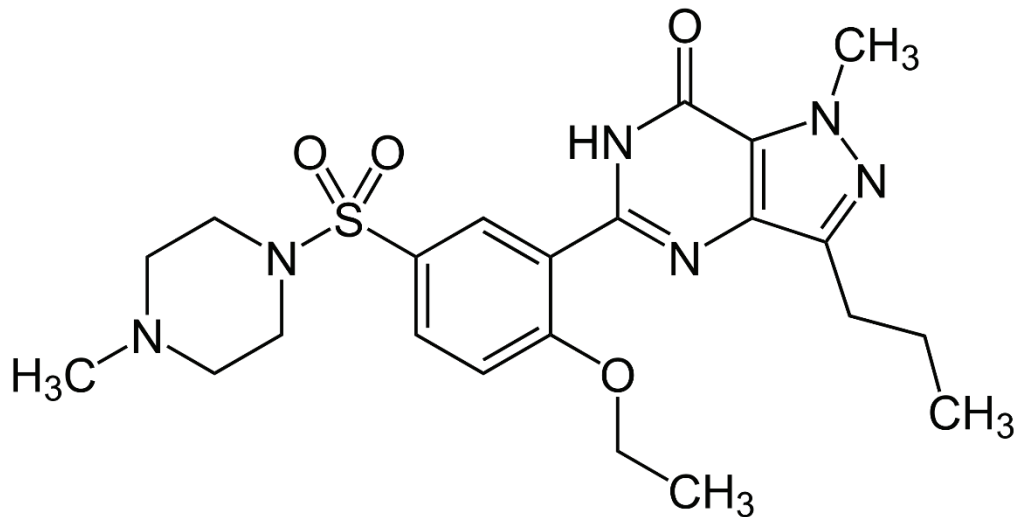


Abbildung 5: Strukturformel von Sildenafil (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sildenafil.svg?uselang=de> abgerufen am 14.07.2022)

In einer In-vitro-Studie mit HPAEC konnte gezeigt werden, dass Sildenafil die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion – ausgelöst durch Zigarettenrauch – verhindern kann. Diese endotheliale Dysfunktion entsteht vor allem durch die Hemmung der Aktivität der eNOS und der daraus resultierenden Verringerung der NO-Biosynthese. Dadurch entwickelt sich ein Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktoren und Vasodilatoren. Außerdem hemmt Sildenafil die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, die als Reaktion auf den Zigarettenrauch entstehen. Zusätzlich vermindert der Wirkstoff die Expression von proinflammatorischen Zytokinen (Milara et al. 2010).

### **Klinische Pharmakologie**

Es wurden einige klinische Studien durchgeführt, die die Effektivität und Sicherheit von Sildenafil bei PH-COPD überprüfen. Allerdings sind deren Ergebnisse zum Teil sehr unterschiedlich.

Die ersten zwei Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sildenafil in der Therapie der PH-COPD überprüfen, wurden im Jahr 2006 durchgeführt. Eine Gemeinsamkeit der beiden Studien ist, dass nur wenige Patient\*innen inkludiert wurden. In der Studie Madden et al. (2006) wurden vier Patient\*innen im COPD-Stadium 4 inkludiert, bei denen das

Vorliegen einer PH mittels RHC bestätigt wurde. Die Studienteilnehmer\*innen erhielten 50 mg Sildenafil dreimal täglich über einem Zeitraum von 8 Wochen. Die Autor\*innen konnten trotz der geringen Patient\*innenanzahl zeigen, dass Sildenafil bei COPD-Patient\*innen positive Auswirkungen haben kann. Die Aussagekraft dieser Studie ist aber aufgrund der geringen Teilnehmer\*innenanzahl und dem Fehlen einer Placebogruppe limitiert (Madden et al. 2006). Auch die Studie von Alp et al. (2006) konnte zeigen, dass Sildenafil die hämodynamischen Parameter von COPD-Patient\*innen verbessert. Sechs Patient\*innen mit PH-COPD erhielten 50 mg Sildenafil zweimal täglich drei Monate lang. Nach diesem Zeitraum wurde eine signifikante Reduktion des mPAP, eine signifikante Reduktion der PVR und eine signifikante Erhöhung der 6MWD gemessen (Alp et al. 2006). Obwohl die Aussagekraft beider Studien durch die sehr geringe Patient\*innenanzahl und dem Fehlen von Placebogruppen begrenzt ist, wurde durch die vorgestellten Ergebnisse der Grundstein für weitere randomisierte, placebokontrollierte Studien gelegt, die den Einfluss einer Sildenafiltherapie auf die Lebensqualität und das Überleben von PH-COPD-Patient\*innen untersuchten.

Zwei Jahre später wurde eine weitere Studie mit 18 COPD-Patient\*innen in den Stadien 2-4 von Holverda et al. (2008) durchgeführt. Es wurde demonstriert, dass eine einmalige Gabe von 50 mg Sildenafil den Anstieg des mPAPs während einer körperlichen Belastung dämpft. Jedoch geht der gezeigte Effekt nicht mit einem erhöhten Schlagvolumen, einem erhöhten Herzminutenvolumen oder einer erhöhten körperlichen Belastbarkeit einher. Ein positiver Aspekt ist dennoch, dass bei den COPD-Patient\*innen in dieser Studie die periphere Sauerstoffsättigung nach der Sildenafil-Einnahme unverändert blieb. Das bedeutet, dass kein Ventilations-Perfusions-Mismatch durch eine Beeinträchtigung der physiologischen hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion ausgelöst wurde (Holverda et al. 2008). Hier ist jedoch kritisch anzumerken, dass man von den Effekten von einer einmaligen Sildenafil-Gabe, nicht auf die Auswirkungen einer Langzeit-Sildenafiltherapie schließen kann.

Um die Limitationen der vorherigen Studie zu überwinden, erhielten in der Studie von Rietema et al. (2008) 15 COPD-Patient\*innen mit PH 50 mg Sildenafil dreimal täglich über eine Laufzeit von 3 Monaten. Die inkludierten Patient\*innen befanden sich in den COPD-Stadien 2-4. Des Weiteren wurde eine gesunde Kontrollgruppe, bestehend aus 8 Personen, inkludiert. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Alter und Geschlecht. Es konnte demonstriert werden, dass Sildenafil bei PH-COPD-Patient\*innen weder das Schlagvolumen – gemessen mittels MRT – noch die körperliche Belastbarkeit –

gemessen an der 6MWD und kardiopulmonalen Belastungstests – erhöht. Die Lungenfunktion blieb ebenso unbeeinflusst (Rietema et al. 2008).

In einer weiteren Studie wurde die Wirkung von Sildenafil bei 20 COPD-Patient\*innen (Stadium 3-4) mit moderater PH untersucht. 11 Patient\*innen erhielten eine einmalige Dosis von 20 mg, 9 Patient\*innen erhielten 40 mg Sildenafil. Bei den beiden Dosisgruppen war auffällig, dass bei der 40 mg Gruppe der arterielle Sauerstoffpartialdruck signifikant niedriger und der arterielle Kohlendioxidpartialdruck signifikant höher war als bei der 20 mg Gruppe. Dies könnte für einen schlechteren Gasaustausch bei der 40 mg Gruppe stehen. Es konnte in beiden Gruppen gezeigt werden, dass die pulmonale Hämodynamik in Ruhe und körperlicher Belastung von Patient\*innen mit COPD-assoziiierter PH durch Sildenafil verbessert wird. Allerdings wird durch die Hemmung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion der arterielle Sauerstoffpartialdruck gesenkt. Daher sollte die Anwendung von Sildenafil bei Patient\*innen mit PH-COPD nur unter großer Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Sauerstoffpartialdruckes mittels Blutgasanalyse erfolgen. Der Ventilations-Perfusions-Quotient verschlechterte sich vor allem in Ruhe, während bei körperlicher Belastung keine zusätzliche Verschlechterung auftrat. Mit einer ergänzenden Sauerstoffinhalation könnte man den potentiellen negativen Effekten beim Gasaustausch entgegenwirken (Blanco et al. 2010).

Anschließend folgt ein neuer Studienansatz von Lederer et al. (2012), der die Effekte von Sildenafil auf die COPD selbst untersucht. Dazu wurden 10 Patient\*innen mit COPD in den Stadien 2-4 (ohne PH in Ruhe) eingeschlossen. Diese erhielten 75 mg Sildenafil dreimal täglich vier Wochen lang. Es konnte keine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit – gemessen an der 6MWD – festgestellt werden, aber dafür eine Erhöhung der alveolo-arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz, eine Verschlechterung der Symptome, erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen und eine Verschlechterung der Lebensqualität (Lederer et al. 2012). Der Grund, warum auch diese Studie in dieser Arbeit inkludiert wurde, ist, dass diese Ergebnisse die Notwendigkeit verdeutlichen, in zukünftigen Studien ausschließlich Patient\*innen mit mindestens moderater oder vorzugsweiser schwerwiegender PH einzuschließen. Zu diesem Schluss kommen auch Vizza et al. (2021). Deren Hypothese besagt, dass gewisse COPD-Patient\*innen mit schwerer PH von einer Therapie mit PAH-Medikamenten profitieren können (Vizza et al. 2021).

Die umfangreichste Studie, die die Wirkung von Sildenafil bei PH-COPD untersuchte, beinhaltete 63 Patient\*innen mit schwerer COPD und moderater PH. Von diesen erhielten 32 Patient\*innen 20 mg Sildenafil dreimal täglich und 31 Patient\*innen Placebo dreimal

täglich für 3 Monate. Auch in dieser Studie konnte Sildenafil nicht die körperliche Belastbarkeit, gemessen an der 6MWD, erhöhen. Positiv ist hervorzuheben, dass Sildenafil nicht mit einer signifikanten Verschlechterung der Sauerstoffversorgung im Blut assoziiert war. Hier muss aber kritisch angemerkt werden, dass nur 22% der Patient\*innen eine per RHC bestätigte PH hatten (Blanco et al. 2013).

Vitolo et al. (2017) untersuchten in ihrer Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Sildenafil bei 28 COPD-Patient\*innen mit schwerer präkapillärer PH. Von diesen erhielten 18 Patient\*innen 16 Wochen lang 20 mg Sildenafil dreimal täglich und 10 Patient\*innen 16 Wochen lang Placebo dreimal täglich. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im COPD-Stadium und der Schwere der PH. Sildenafil konnte in dieser Studie den PVR der Patient\*innen signifikant gegenüber der Placebogruppe reduzieren, wobei der PVR trotzdem noch abnormal erhöht war. Der mPAP blieb unverändert gegenüber der Placebogruppe. Zusätzlich konnten keine Veränderungen in der Lungenfunktion (alveoloarterielle Sauerstoffdruckdifferenz und Sauerstoffpartialdruck) festgestellt werden, außer für den DLCO, der sich in der Sildenafilgruppe erhöhte und in der Placebogruppe erniedrigte. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Sildenafil keine nachteiligen Effekte auf den Gasaustausch hat und weisen darauf hin, dass Sildenafil eventuell günstige Effekte auf den Ventilations-Perfusions-Quotienten bei schwerer PH in der COPD hat. Dennoch können von diesen Ergebnissen, keine Rückschlüsse auf die Prognose der mit Sildenafil behandelten Patient\*innen gezogen werden (Vitolo et al. 2017).

Auch Shrestha et al. (2017) konnten den positiven Effekt von Sildenafil bei schwerer PH-COPD eingeschränkt nachweisen. Die Behandlungsgruppe (30 Patient\*innen) erhielt 25 mg Sildenafil drei mal täglich über 4 Wochen zusammen mit allen Standard-COPD-Behandlungsmodalitäten und die Kontrollgruppe (31 Patient\*innen) erhielt ausschließlich eine optimale medizinische Behandlung – inklusive LTOT – für die COPD in demselben Zeitraum. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Verteilung der COPD-Stadien und der pulmonalen Hämodynamik. Die Autor\*innen konnten aufzeigen, dass durch Sildenafil der systolische Druck im Lungenkreislauf signifikant gesenkt werden kann. Allerdings ist der Effekt gering, da der durchschnittliche systolische Blutdruck nach dem vierwöchigen Behandlungszeitraum weiterhin zu hoch war. Des Weiteren wurde eine signifikante Verbesserung des 6MWD festgestellt. Dies ging aber jedoch nicht mit einer signifikanten Verbesserung der WHO Funktionellen Klasse einher. Ein weiterer positiver Aspekt ist, dass durch die Gabe des Medikamentes keine akute Senkung der Sauerstoffsättigung ausgelöst wurde (Shrestha et al. 2017). Hier muss aber kritisch

angemerkt werden, dass die systolischen Pulmonalarteriendrucke mittels Echokardiografie gemessen wurden und diese Methode, wie bereits in Kapitel 3.1.2.2 erwähnt, zu Ungenauigkeit neigt. Zusätzlich war die Beobachtungszeit nur vier Wochen lang, daher kann man keine Aussagen zur Langzeitanwendung von Sildenafil oder den Einfluss auf die Mortalität ableiten. Abschließend muss noch erwähnt werden, dass keine Verblindung stattgefunden hat und damit eine Verzerrung der Studienergebnisse stattgefunden haben könnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass wesentliche Limitationen aller in diesem Kapitel behandelten Studien die geringe Patient\*innenanzahl und die kurze Laufzeit sind. Weiters muss kritisch angemerkt werden, dass die empfohlene Sildenafil-Dosierung für die PAH-Therapie 20 mg dreimal täglich beträgt (European Medicines Agency 2022b) und die meisten der besprochenen Studien mehr als die doppelte oder sogar die dreifache Dosis verabreicht haben. Nur Vitulo et al. (2017) und Blanco et al. (2013) wichen nicht von der empfohlenen Dosierung ab. Dennoch erzielten beide Studien unterschiedliche Ergebnisse, da unterschiedliche Inklusionskriterien angewendet wurden und sich die beiden Studienpopulationen in der Schwere der PH unterschieden. Daher empfehlen die aktuellen Leitlinien nicht die allgemeine Anwendung von Sildenafil in der Therapie der PH-COPD (Humbert et al. 2022). Hier ist jedoch anzumerken, dass Vitulo et al. (2017) zeigen konnten, dass Sildenafil einen positiven Effekt bei schwerer PH in COPD haben kann (Vitulo et al. 2017). Daher könnte dieser Wirkstoff im Zuge der individuellen Entscheidungsfindung in der Therapie der schweren PH-COPD zum Einsatz kommen. Allerdings werden noch weitere, größere randomisiert kontrollierte Studien benötigt, um eine allgemeine Empfehlung zum Einsatz von Sildenafil bei schwerer PH-COPD abgeben zu können (Humbert et al. 2022).

### **3.2.2.2 Tadalafil**

#### **Pharmakologische Eigenschaften**

Tadalafil ist ein weiterer starker und selektiver Inhibitor der PDE-5. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE-5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen (European Medicines Agency 2021a). In Abbildung 6 ist die Strukturformel des Wirkstoffes dargestellt.

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) wird meist 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt. Rate und Ausmaß

der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher ist die Medikamenteneinnahme von der Einnahme von Mahlzeiten unabhängig. Der Zeitpunkt der Einnahme (Einzelgabe von 10 mg morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption (European Medicines Agency 2021a).

Tadalafil wird im Gewebe verteilt. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94 %. Die Proteinbindung wird nicht durch eine gestörte Nierenfunktion beeinträchtigt (European Medicines Agency 2021a).

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Nach oraler Gabe des Wirkstoffs beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil bei gesunden Proband\*innen 3,4 l/h im Steady-state. Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 16 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Fäzes (ca. 61 % der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (ca. 36 % der Dosis) (European Medicines Agency 2021a).

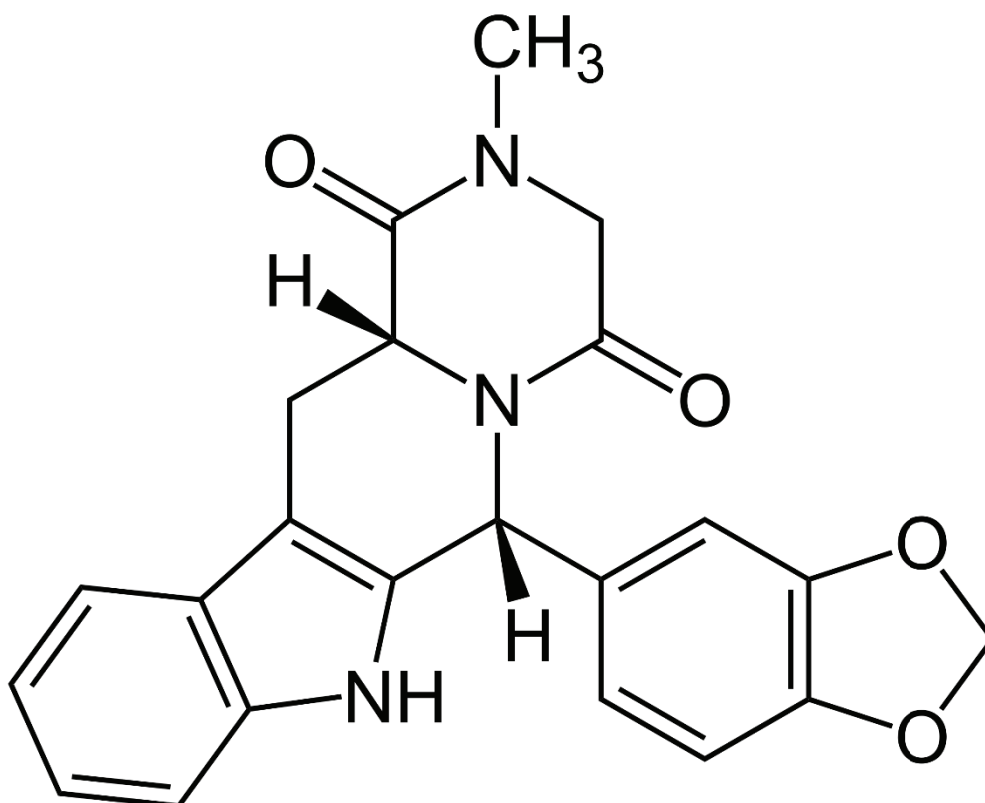


Abbildung 6: Strukturformel von Tadalafil  
([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/77/Tadalafil\\_Formula\\_V.1.svg/2507px-Tadalafil\\_Formula\\_V.1.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/77/Tadalafil_Formula_V.1.svg/2507px-Tadalafil_Formula_V.1.svg.png) abgerufen am 23.07.2022)

## **Klinische Pharmakologie**

Die erste Studie, welche durchgeführt wurde, ist auch gleichzeitig die umfangreichste Studie, die die Effekte von Tadalafil in der PH-COPD untersuchte. In der Studie von Goudie et al. (2014) wurden 120 Patient\*innen mit moderater bis schwerer COPD und milder PH inkludiert. Diese wurden zufällig in zwei gleich große Gruppen eingeteilt: 60 Patient\*innen erhielten 10 mg Tadalafil einmal täglich für 12 Wochen, während die anderen 60 Patient\*innen ein Placebo in demselben Zeitraum erhielten. Gemäß den Autor\*innen konnte Tadalafil weder die körperliche Belastbarkeit noch die Lebensqualität erhöhen. Tadalafil konnte zwar den mPAP senken, jedoch ging dieser Effekt nicht mit einer Verbesserung der 6MWD einher. Ein positiver Aspekt ist jedoch, dass durch die Vasodilatation keine Reduktion der Sauerstoffsättigung im Blut ausgelöst wurde. 32% der Patient\*innen in der Tadalafil-Gruppe entwickelten eine Dyspepsie, welche sowohl mild als auch sehr schwer ausgeprägt sein konnte. Positiv an dieser Studie ist hervorzuheben, dass verhältnismäßig viele Patient\*innen inkludiert wurden und dass die beiden Gruppen (Placebo vs. Tadalafil) sich an der Baseline nicht signifikant in der Lungenfunktion, 6MWD und dem mPAP unterschieden. Jedoch muss hier erneut die Verwendung von Dopplerechokardiographie anstatt von RHC zur Bestimmung des mPAPs kritisiert werden. Durch die Ungenauigkeit dieser Messmethode könnten eventuell Patient\*innen in der Studie inkludiert worden sein, die möglicherweise nicht an einer PH leiden. Ein weiterer negativer Aspekt ist, dass hauptsächlich Patient\*innen mit einer milden PH inkludiert wurden und man daher von diesen Daten keine Schlussfolgerungen auf den Effekt von Tadalafil bei Patient\*innen mit schwerer PH assoziiert mit COPD ableiten kann (Goudie et al. 2014).

In der vorläufig veröffentlichten TADA-PHILD-Studie (NCT01862536 2021) wurden 44 Patient\*innen mit PH-COPD inkludiert, von denen 13 in die Placebo- und 23 in die Tadalafil-Gruppe randomisiert wurden. Die Tadalafilgruppe erhielt 40 mg einmal täglich für 12 Monate. Es konnte gezeigt werden, dass Tadalafil zwar den mPAP und die PVR senken kann, aber diese Reduktion nicht mit einer Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit (gemessen an der 6MWD) einherzugehen scheint. Des Weiteren wurden in der Tadalafil-Gruppe mehr schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet als in der Placebogruppe. Beide Gruppen scheinen – gemessen an den bis jetzt veröffentlichten Daten – gut gematched zu sein. Diese Studie konnte ihre Rekrutierungsziele nicht erreichen, dies erklärt die geringe Teilnehmer\*innenanzahl. Positiv hervorzuheben ist jedoch, dass in

dieser Studie der RHC zur Evaluation der pulmonalen Hämodynamik verwendet wurde (NCT01862536 2021).

Gemäß den Erkenntnissen von Maron et al. (2022) konnte Tadalafil (40 mg einmal täglich für 12 Monate) bei 42 Patient\*innen mit moderater PH assoziiert mit COPD die 6MWD und damit die körperliche Belastbarkeit nicht signifikant gegenüber der Placebogruppe verbessern. Darüber hinaus konnten keine weiteren signifikanten Verbesserungen bei dem mPAP, Herzminutenvolumen, PVR und PAWP festgestellt werden. Unerwarteterweise konnten aber Verbesserungen in Bezug auf das Vorhandensein und Schweregrad einer Dyspnoe und Lebensqualität aufgezeigt werden. Die Gründe hierfür beziehungsweise der dahinterliegende Mechanismus sind nicht bekannt. Des Weiteren unterschieden sich die Anzahl der Studienabbrüche und Todesfälle zwischen der Placebo- und Tadalafilgruppe nicht und es bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied in der arteriellen Sauerstoffsättigung. Außerdem war es für die Patient\*innen in der Tadalafilgruppe signifikant weniger wahrscheinlich, eine COPD-Exazerbation zu erleiden. In allen anderen wesentlichen unerwünschten Ereignissen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch in dieser Studie unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in der Lungenfunktion und der pulmonalen Hämodynamik. Jedoch kam es aufgrund von Einschlusschwierigkeiten zu einem Ungleichgewicht in der Randomisierung. Positiv hervorzuheben ist, dass die pulmonalen Gefäßdrücke mittels RHC bestimmt wurden. Allerdings kann aufgrund der Inklusionskriterien (PAWP  $\leq$  18 mmHg) nicht ausgeschlossen werden, dass auch Patient\*innen in dieser Studie inkludiert wurden, bei denen sich PH-COPD und PH aufgrund von Linksherzerkrankungen überschneiden. Aus diesen genannten Gründen ist die Interpretation dieser Daten nicht unproblematisch (Maron et al. 2022).

Abschließend lässt sich feststellen, dass Tadalafil sowohl bei der für die PAH-Therapie empfohlene Dosis von 10 mg einmal täglich (Goudie et al. 2014) als auch bei einer Dosis von 40 mg einmal täglich (NCT01862536 2021, Maron et al. 2022) die körperliche Belastbarkeit von PH-COPD-Patient\*innen nicht erhöht. Paradoxerweise konnten Maron et al. (2022) jedoch signifikante Verbesserungen der Lebensqualität der Patient\*innen unter der Tadalafilterapie nachweisen. Dennoch rechtfertigt dies keine allgemeine Empfehlung zum Einsatz des Wirkstoffs in der Therapie der PH-COPD. Gegebenenfalls könnte die Entscheidung zur Tadalafilterapie individuell bei Patient\*innen mit schwerer PH-COPD getroffen werden (Humbert et al. 2022). Jedoch werden auch zur Anwendung von Tadalafil in der Therapie der schweren PH-COPD noch weitere randomisierte

kontrollierte Studien benötigt, da die Datenlage bisher nicht für eine generelle Empfehlung ausreichend ist.

### **3.2.3 sGC in der COPD, PH-COPD und IPAH**

Es konnte noch nicht vollständig geklärt werden, wie die sGC-Expression in den Lungengefäßen von PH-COPD-Patient\*innen verändert ist. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Expression von sGC im peripheren Lungengewebe bei Patient\*innen mit COPD ohne PH signifikant reduziert ist. Diese Reduktion konnte in den Epithelzellen der Bronchien und Alveolen sowie in den glatten Muskelzellen der Atemwege nachgewiesen werden (Glynos et al. 2013). Darüber hinaus konnten Weissmann et al. (2014) zeigen, dass die sGC-Expression im Lungengewebe und in den Lungengefäßen bei COPD-Patient\*innen mit und ohne PH sowie bei CS-exponierten Mäusen runterreguliert ist. Es bestand kein Unterschied zwischen der sGC-Expression in den Lungen-Homogenaten von Patient\*innen mit PH-COPD und COPD alleine. Weiters konnten sGC-Stimulatoren in zwei verschiedenen Tiermodellen mit CS-Exposition, die Entwicklung einer PH und eines Emphysems verhindern (Weissmann et al. 2014).

In einem weiteren Tierversuch konnte gezeigt werden, dass bei Ratten, die aufgrund einer chronischen Hypoxie eine PH entwickelt haben, die sGC messenger RNA (mRNA), Protein- und Enzymaktivität hochreguliert sind. Diese Hochregulierung tritt vor allem in den glatten Muskelzellen der pulmonalen Gefäße auf. Es wird vermutet, dass es sich bei diesem Phänomen um eine physiologische Anpassungsreaktion gegen die Veränderungen in den Lungengefäßen (zum Beispiel Vasokonstriktion) handelt (Li et al. 1999).

Im Gegensatz dazu konnte eine stark erhöhte sGC-Expression in den arteriellen Lungengefäßen von Patient\*innen mit IPAH nachgewiesen werden. Auch in Tiermodellen konnte eine Hochregulation von sGC detektiert werden. Konkret handelte es sich dabei um Mäuse mit PH aufgrund von Hypoxie und Ratten, die eine PH aufgrund von Monocrotalin (MCT)-Injektionen entwickelten. Hier muss aber angemerkt werden, dass diese Tiermodelle PH-COPD (hypoxische Mäuse) beziehungsweise IPAH nicht vollständig imitieren und man daher nicht ableiten kann, wie die sGC-Expression bei Menschen mit PH-COPD verändert ist (Schermyly, R. T. et al. 2008).

## **3.2.4 sGC-Stimulatoren**

### **3.2.4.1 Riociguat**

#### **Pharmakologische Eigenschaften**

Riociguat ist ein Stimulator der sGC, der für die Behandlung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und der PAH zugelassen ist. Riociguat entfaltet seine Wirkung über den NO-Pathway (siehe Kapitel 3.2) und führt zu einer erhöhten cGMP-Produktion. Über diesen Mechanismus wird die pulmovaskuläre Hämodynamik verbessert (European Medicines Agency 2022a).

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat liegt bei 94% und ist daher hoch. Der Wirkstoff wird rasch resorbiert. Die maximale Konzentration wird 1-1,5 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Jedoch muss beachtet werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln die Resorption leicht beeinflusst. Riociguat liegt zu 95% gebunden an Plasmaproteine vor. Der Wirkstoff wird durch die Cytochrom P450 Isoenzyme CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 und CYP2J2 metabolisiert und wird vollständig auf renalem (33-45 %) und biliär/fäkalem Weg (48-59 %) ausgeschieden (European Medicines Agency 2022a).

Die Einnahme von Riociguat ist bei gleichzeitiger Anwendung von PDE-5-Hemmern, Nitraten und Stickstoffmonoxid-Donatoren und anderen Stimulatoren der sGC kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörungen, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Schwangerschaft, Hypotonie (syst. Blutdruck < 95 mmHg) und Vorliegen einer PH verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (European Medicines Agency 2022a). In Abbildung 7 ist die Strukturformel von Riociguat dargestellt.

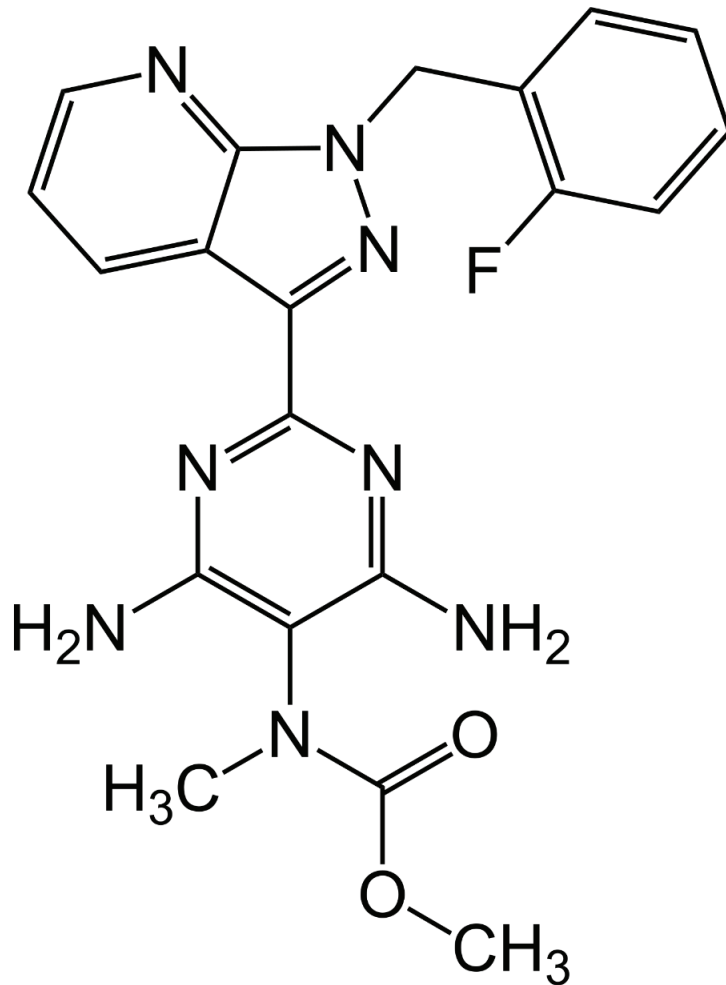


Abbildung 7: Strukturformel von Riociguat  
 ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Riociguat\\_Structural\\_Formula\\_V.1.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Riociguat_Structural_Formula_V.1.svg) abgerufen am 26.07.2022)

### Klinische Pharmakologie

Die erste durchgeführte Studie stellt eine explorative Studie dar, in der 22 PH-COPD-Patient\*innen inkludiert wurden. Diese erhielten eine einzige Dosis Riociguat (1 mg oder 2,5 mg), um die Effekte des Wirkstoffs auf die pulmonale Hämodynamik zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass Riociguat den mPAP und die PVR signifikant erniedrigt, ohne relevante Veränderungen der Lungenfunktion oder des Gasaustausches zu bewirken. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Riociguat den systemischen Blutdruck und den systemischen Gefäßwiderstand signifikant reduzierte und die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen sowie den Herzindex signifikant erhöhte. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten bei 40% der Patient\*innen in der 1 mg Gruppe und bei 46% der Patient\*innen in der 2,5 mg Gruppe auf. Diese Nebenwirkungen waren aber von milder bis moderater Intensität. Die PH der COPD-Patient\*innen in dieser Studie war überwiegend grenzwertig bis mild. Nur ein kleiner Teil der Patient\*innen hatte eine schwere PH (mPAP

$\geq 40$  mmHg). Die Diagnose der PH sowie alle Messungen der Gefäßdrücke im Lungenkreislauf erfolgten mittels RHC. Trotz gewisser Limitationen (kleine Proband\*innenanzahl, unkontrolliertes open-label Design) rechtfertigen diese Ergebnisse weitere Studien, die randomisiert, kontrolliert und verblindet sind, um zu überprüfen, ob eine Langzeittherapie mit Riociguat bei Patient\*innen mit PH-COPD ebenfalls sicher und wirksam ist (Ghofrani et al. 2015).

In der darauffolgenden retrospektiven Analyse wurden 7 Patient\*innen mit PH-COPD inkludiert, die über einen Zeitraum von 4-7 Monaten mit Riociguat (Dosierung des Wirkstoffes nicht angegeben) behandelt wurden. Die Patient\*innen hatten alle eine moderate COPD in Kombination mit einer schweren PH, welche mittels RHC diagnostiziert wurde. Zusätzlich zur Riociguat-Therapie erhielten die Patient\*innen eine optimale COPD-Therapie. Es konnte – in Einklang mit den Ergebnissen von Ghofrani et al. (2015) – demonstriert werden, dass Riociguat die PVR und den Atemwegswiderstand reduziert, ohne die Oxygenierung in Ruhe zu verändern. Ein Nachteil dieser Studie ist die geringe Patient\*innenanzahl und das retrospektive Studiendesign. Trotz der geringen Anzahl an Patient\*innen waren die beobachteten Effekte von Riociguat ziemlich einheitlich. Daher erlaubt die Studie die vorläufige Erkenntnis, dass Riociguat für die Behandlung von PH-COPD nützlich sein kann. Trotzdem werden randomisierte kontrollierte klinische Studien benötigt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat in der Behandlung von PH-COPD zu klären (Pichl et al. 2019).

Ein zusätzlicher Grund, der weitere randomisierte und kontrollierte Studien für Riociguat in der PH-COPD Therapie rechtfertigt, ist, dass Riociguat in einem Mausmodell mit Langzeit-Tabakrauch-Exposition eine PH rückgängig machen und vor vorhandene Emphyseme teilweise rückbilden konnte (Pichl et al. 2019). Derzeit liegen aber noch zu wenige Daten vor, um den Einsatz von Riociguat für die Therapie der PH-COPD empfehlen zu können (Humbert et al. 2022), doch die bisherigen Studienergebnisse legitimieren die Durchführung von weiteren Studien mit einer höheren Patient\*innenanzahl und längeren Laufzeiten.

### **3.3 Prostacyclin-Pathway**

Die Familie der endogenen Signalmoleküle, die Prostanoiden, kann unterteilt werden in Prostaglandine (einschließlich  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGI}_2$  [Prostacyclin] und  $\text{PGF}_{2a}$ ) und Thromboxane. Sie wirken alle über G-Protein-gekoppelte Prostanoidrezeptoren, die in

verschiedenen Geweben zu finden sind. In den Lungengefäßen können die Prostanoidrezeptoren in relaxierende Rezeptoren (IP, DP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, und EP<sub>4</sub>) und kontraktile Rezeptoren (EP<sub>1</sub>, EP<sub>3</sub>, FP und TP) eingeteilt werden. Prostacyclin bindet vor allem an den IP-Rezeptor, der überall im Körper exprimiert wird, einschließlich Herz, Lungenarterien, peripheren Arterien, Nerven und dem Gastrointestinaltrakt. Prostacyclin wird in vaskulären Endothelzellen durch das Enzym Prostacyclin-Synthase produziert und wirkt über den IP-Rezeptor gefäßerweiternd und hemmt die Proliferation der glatten Muskelzellen und die Thrombozytenaggregation. Durch die Aktivierung des IP-Rezeptors wird die Adenylatcyclase aktiviert. Diese katalysiert die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in 3',5'-zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), was wiederum die Aktivität der Proteinkinase A (PKA) erhöht. Die PKA fördert die Phosphorylierung der Myosin-Leichtketten-Kinase, was zur Entspannung der vaskulären glatten Muskelzellen und dadurch zur Vasodilatation führt (Del Pozo et al. 2017). Die Prostacyclin-Analoga Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol nutzen diesen Pathway, um durch Bindung an den IP<sub>2</sub>-Rezeptor eine Vasodilatation der Lungengefäße auszulösen.

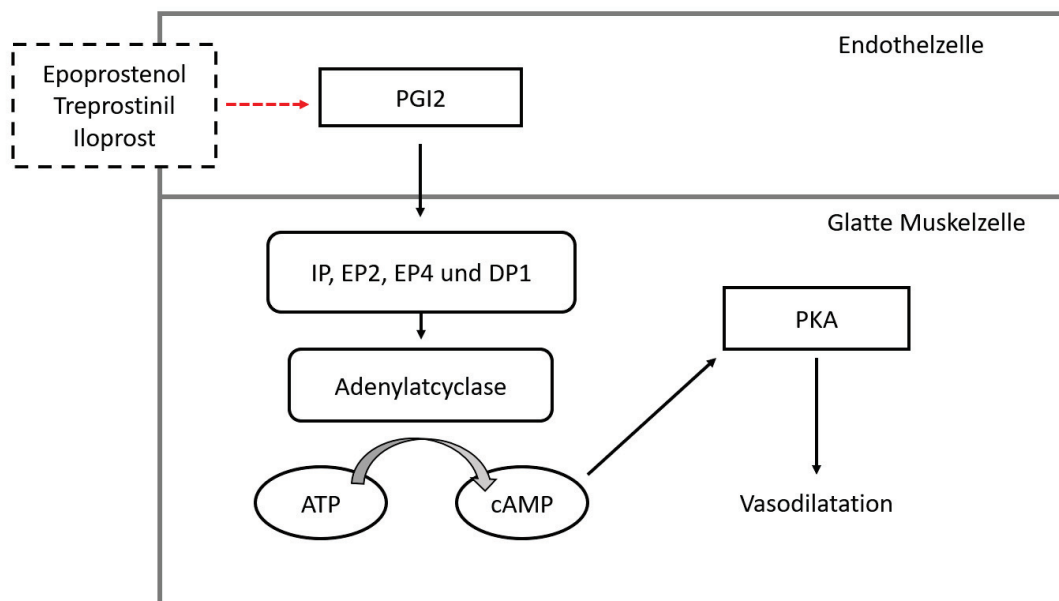


Abbildung 8: Prostacyclin-Pathway adaptiert nach (Mandras et al. 2021)

### 3.3.1 Prostacyclinsynthese in der COPD

Die pulmonale endotheliale Prostacyclinsynthese-Expression ist in den Lungenarteriolen von COPD-Lungen reduziert. Es konnte nachgewiesen werden, dass Zigarettenrauch eine

Ursache für die verringerte Prostacyclinsynthese-Expression in menschlichen pulmonalen mikrovaskulären Endothelzellen (HPMVECs) ist. Der Mechanismus der Hemmung der Prostacyclin-Freisetzung durch Zigarettenrauch ist aber weiterhin ungeklärt (Nana-Sinkam et al. 2007).

Darüber hinaus konnte mittels eines transgenen Mausmodells für lungenspezifische Prostacyclinsynthese Überexpression gezeigt werden, dass Prostacyclin das pulmonale Endothel nach einer langfristigen CSE-Behandlung teilweise vor einer CSE-induzierten Apoptose schützen kann. Obwohl CSE ein gewisses Maß an Apoptose in den HPMVECs auslöst, ist der Rückgang der Prostacyclin-Synthase-mRNA wahrscheinlich nicht das Ergebnis eines apoptotischen Zellverlustes. Die immunhistochemische Analyse legt nahe, dass der beobachtete Rückgang der Prostacyclinsynthese-Expression in der gesamten Lunge das Ergebnis einer herabgesetzten Endothel-Expression ist und nicht auf eine geringere Anzahl von endothelialen Zellen zurückzuführen ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Vorbehandlung mit dem Prostacyclin-Analogen Iloprost eine teilweise schützende antiapoptotische Wirkung hat (Nana-Sinkam et al. 2007).

Von diesen Ergebnissen kann man jedoch nicht ableiten, ob oder wie die Prostacyclinsynthese-Expression in der PH-COPD verändert ist.

### **3.3.1.1 Prostacycline**

#### **3.3.1.2 Iloprost**

##### **Pharmakologische Eigenschaften**

Iloprost ist ein synthetisches Prostacyclin-Analagon und ist zur Behandlung von erwachsenen Patient\*innen mit WHO Gruppe 1 PH im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik zugelassen. Im Gegensatz zu den anderen bisher thematisierten Medikamenten, die p.o. mittels Tabletten eingenommen werden, wird Iloprost mittels Vernebler inhaliert. Pro Tag sollte je nach Verträglichkeit und individuellem Bedarf 6- bis 9-mal inhaliert werden. Die pulmonal-vasodilatatorische Wirkung von inhaliertem Iloprost dauert nur 1 bis 2 Stunden an, daher sind 6-9 Inhalationen pro Tag nötig, um die Wirkung aufrechtzuerhalten. Eine intravenöse Prostacyclin-Behandlung kann in Erwägung gezogen werden, falls während der inhalativen Behandlung eine klinische Verschlechterung des\*der Patient\*in auftritt (European Medicines Agency 2021d).

Nachdem Patient\*innen mit PH oder gesunden Proband\*innen 5-10 Minuten lang Iloprost in einer Konzentration von 10 Mikrogramm/ml inhalierten, wurden am Ende der Inhalation mittlere maximale Serumkonzentrationen von ca. 100 bis 200 Pikogramm/ml beobachtet. Diese Konzentrationen sinken mit Halbwertszeiten zwischen ca. 5 und 25 Minuten wieder ab. Innerhalb von 30 Minuten bis 2 Stunden nach Ende der Inhalation ist Iloprost im zentralen Kompartiment nicht mehr nachweisbar. Zur Verteilung, Biotransformation, Elimination von Iloprost nach Inhalation wurden keine Untersuchungen durchgeführt (European Medicines Agency 2021d).

Eine Iloprost-Inhalation bewirkt vor allem eine direkte Vasodilatation der arteriellen pulmonalen Strombahn und dadurch eine signifikante Verbesserung des pulmonalarteriellen Drucks, PVR und Herzzeitvolumen sowie der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (European Medicines Agency 2021d).

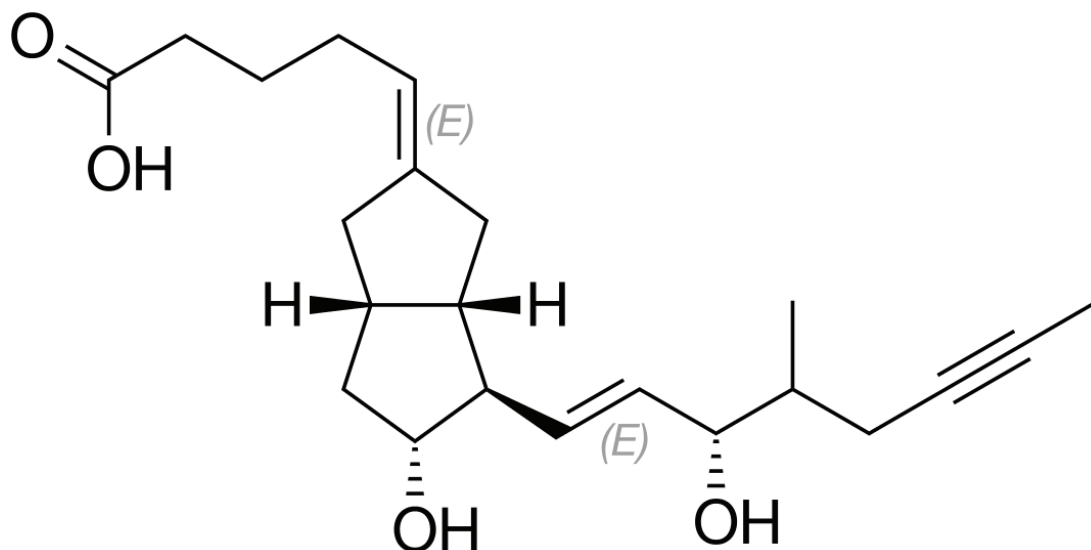


Abbildung 9: Strukturformel von Iloprost ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Iloprost\\_2D\\_structure.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Iloprost_2D_structure.svg) abgerufen am 31.07.2022)

An dieser Stelle muss hervorgehoben werden, dass die Inhalation von Iloprost möglicherweise Bronchospasmen verursachen kann, insbesondere bei Patient\*innen mit bronchialer Hyperaktivität. Eine durch Iloprost induzierte Bronchokonstriktion könnte bei PH-COPD-Patient\*innen Probleme wie Air Trapping und Lungenüberblähung noch weiter verstärken (Reichenberger et al. 2006). Zudem ist der Nutzen von Iloprost bei Patient\*innen mit gleichzeitiger COPD oder Asthma bronchiale bislang nicht belegt. Daher sollte die Anwendung von Iloprost bei Patient\*innen mit gleichzeitigen akuten pulmonalen

Infektionen, COPD und schwerem Asthma sorgfältig überwacht werden (European Medicines Agency 2021d). In Abbildung 9 ist die Strukturformel von Iloprost dargestellt.

### **Klinische Pharmakologie**

Die erste Studie, welche durchgeführt wurde, war eine Beobachtungsstudie, welche die kurzfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Iloprost bei der PH-COPD überprüfte. Es wurden 10 Patient\*innen inkludiert, welche zwei Iloprost-Inhalationen von 2.5 µg erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass Iloprost sicher ist und die körperliche Belastbarkeit erhöht, ohne den Ventilations-Perfusions-Quotienten zu verschlechtern. Es wurden keine negativen Effekte auf den systemischen Blutdruck, die Sauerstoffsättigung oder die Herzfrequenz registriert. Des Weiteren berichteten die Patient\*innen nicht über ein vermehrtes Auftreten von Dyspnoe. Als inhalierbarer Wirkstoff hat Iloprost das Potential, vorzugsweise in gut belüfteten Lungenabschnitten zu wirken. Diese erhalten dann die höchsten Iloprost-Mengen und könnten daher den Ventilations-Perfusions-Quotienten aufrechterhalten oder diesen sogar verbessern, während die pulmonalen Gefäßdrücke gesenkt werden. Ein großer Kritikpunkt ist, dass es in dieser Studie keine Placebo-Gruppe gab, mit der die Wirkung von Iloprost verglichen werden kann. Zudem war nur eine geringe Anzahl an Patient\*innen inkludiert. Ein weiterer Nachteil ist, dass die Drücke im Lungenkreislauf mittels Echokardiografie gemessen wurden und anhand dieser Messung entschieden wurde, ob die Patient\*innen in die Studie inkludiert wurden oder nicht. Weiters erhielten die Patient\*innen nur zwei Iloprost-Gaben an einem einzigen Tag. Daher können zur Sicherheit und Wirksamkeit von Iloprost in der Langzeit-Therapie der PH-COPD keine Rückschlüsse gezogen werden (Dernaika et al. 2010).

Um die akuten Auswirkungen von inhaliertem Iloprost bei Patient\*innen mit PH-COPD zu evaluieren, führten Boeck et al. (2012) eine Cross-over-Studie durch. In dieser Studie wurden 16 COPD-Patient\*innen mit milder bis moderater PH inkludiert, die jeweils eine einmalige Iloprost-Dosis von 10 µg und 20 µg erhielten. Im Gegensatz zu der vorangegangenen Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass Iloprost die körperliche Belastbarkeit der Patient\*innen erhöht. Des Weiteren beeinträchtigten sowohl die niedrige (10 µg) als auch die hohe (20 µg) Iloprost-Dosis die Oxygenierung in Ruhe und damit die Sauerstoffsättigung im Blut signifikant. Dies spricht für eine Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Quotienten. Aber weder der Sauerstoffpartialdruck noch die alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz wurden durch die Behandlung beeinflusst. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass der inhalierte Wirkstoff auch eine Wirkung

auf die Atemwege der Patient\*innen hat und damit mit COPD-assoziierte Probleme wie Air Trapping, dynamische Lungenüberblähung und reduzierte Belastbarkeit verstärkt. In dieser Studie konnte jedoch eine kleine Subpopulation ermittelt werden, bei denen Iloprost eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme bewirken konnte. Diese Patient\*innen zeichneten sich dadurch aus, dass sie eine stärker eingeschränkte Diffusionskapazität, vermehrt Dyspnoe und eine stärkere Rechtsherzbelastung aufwiesen, während die linksventrikuläre Funktion des Herzens erhalten blieb. Daher besteht dennoch die Möglichkeit, dass Patient\*innen mit einer stärkeren Rechtsherzbelastung und schwereren hämodynamischen Einschränkungen von einer Iloprost-Therapie profitieren. Dessen ungeachtet kann man auch von dieser Studie keine Aussagen zur Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit von Iloprost bei PH-COPD ableiten. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass ein erheblicher Anteil der Studienteilnehmer\*innen kardiale Komorbiditäten aufweist und bei ca. 37% der Teilnehmer\*innen lag der PCWP  $\geq$  15 mmHg. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patient\*innen in dieser Studie inkludiert wurden, deren PH möglicherweise durch andere Ursachen als die COPD ausgelöst wurde (Boeck et al. 2012).

In der umfangreichsten Studie wurde erneut die kurzfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Iloprost bei 67 PH-COPD-Patient\*innen überprüft. Die Studienteilnehmer\*innen wurden abhängig von ihrer Hämodynamik in zwei Gruppen eingeteilt: schwere und nicht schwere PH-COPD. Die Lungenfunktion bei der Baseline unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Es konnte gezeigt werden, dass eine einzelne Dosis Iloprost (20  $\mu$ g) vor allem bei der Gruppe der schweren PH-COPD einen stärkeren Abfall des mPAP und des PVR bewirkt, ohne den Gasaustausch in der Lunge negativ zu beeinflussen. Gleichzeitig verbesserte sich auch der Herzindex. Diese positiven Effekte konnten auch in der nicht schweren PH-COPD nachgewiesen werden, jedoch waren sie deutlich schwächer ausgeprägt. Dennoch kann man auch von diesen Ergebnissen keine Aussagen zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit zur Iloprost-Anwendung bei PH-COPD ableiten, da die Effekte nur nach einer Dosis überprüft wurden und es keine Placebo-Gruppe zum Vergleich gibt (Wang, L. et al. 2017).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse der vorliegenden Studien und aufgrund des Fehlens von Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Iloprost bei der PH-COPD keine Empfehlung zum Einsatz des Wirkstoffes in der Therapie abgegeben werden kann (Humbert et al. 2022). Dennoch wären weitere Studien hierzu wünschenswert, da – wie schon im vorherigen Teil

besprochen – der Wirkstoff aufgrund der Verabreichungsmethode das Potential hat, den Ventilations-Perfusions-Quotienten nicht noch weiter zu verschlechtern beziehungsweise eventuell sogar zu verbessern (Dernaika et al. 2010).

### **3.3.1.3 Treprostinil**

Treprostinil ist ein weiteres Prostacyclin-Analogon. Die Wirkung von inhalativen Treprostinil (Dosierung nicht angegeben) bei PH aufgrund von einer COPD wurde nur in einer einzigen Studie an 9 Patient\*innen untersucht. Nach dem 16 Wochen langen Behandlungszeitraum konnte keine signifikante Verbesserung der 6MWD oder der WHO Funktionellen Klasse festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wurden signifikante Verschlechterungen bei den Lungenfunktionsparametern – inklusive der FEV1 und FVC – bemerkt. Die wahrscheinlichsten Erklärungen hierfür sind eine Verschlechterung der zugrundeliegenden COPD und/oder eine unerwünschte Wirkung des inhalierten Treprostinils (Bajwa et al. 2017).

Zusätzlich zu diesen negativen Studienergebnissen ist die inhalative Form dieses Wirkstoffes nicht mehr innerhalb der Europäischen Union erhältlich (European Medicines Agency 2010). Stattdessen ist nur noch die intravenöse Form erhältlich, diese ist aber nur für die Therapie der CTEPH zugelassen (European Medicines Agency 2021c). Abschließend gibt es auch keine Studien, die die intravenöse Form von Treprostinil im Off-Label-Use zur Therapie der PH-COPD anwenden. Folglich können keine Schlussfolgerungen zur Anwendbarkeit des Wirkstoffes zur Therapie der PH-COPD abgeleitet werden.

### **3.3.1.4 Epoprostenol**

Epoprostenol ist ebenfalls ein synthetisches Prostacyclin-Analogon, welches für die Behandlung der WHO Gruppe 1 PH zugelassen ist (European Medicines Agency 2012). Allerdings konnten während dieser Recherche keine Studien gefunden werden, die sich mit der Anwendung von Epoprostenol bei Patient\*innen mit PH-COPD befassen.

## ***3.4 Vergleich und Zusammenfassung***

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass jegliche Anwendung der vorher besprochenen Wirkstoffe nur unter strengster Überwachung und nach sorgfältiger Prüfung der Indikation

erfolgen darf. Welche der etablierten Medikamente gegen PAH zur Therapie zur PH-COPD infrage kommen bzw. ob sie überhaupt dazu geeignet sind, lässt sich mit den vorliegenden Studien nicht exakt beantworten. Um diese Fragen eindeutig beantworten zu können, bedarf es neuer Langzeitstudien, die einheitliche Inklusions- und Exklusionskriterien aufweisen sowie einheitliche Definitionen einer PH. Das untersuchte Patient\*innenkollektiv sollte an einer schweren PH mit COPD leiden, da – wie einige Studienergebnisse andeuten – diese Population am meisten von einer Therapie mittels vasodilatierenden Substanzen profitieren kann.

Die einzige Maßnahme, die wirklich empfohlen werden kann, ist die optimale Therapie der Grunderkrankung. Vor allem die LTOT ist sehr vorteilhaft für COPD-Patient\*innen. Langfristige Sauerstoff-Verabreichung kann nachweislich das Fortschreiten der PH bei COPD teilweise verringern, auch wenn die morphologischen Veränderungen der Lungengefäße dadurch nicht rückgängig gemacht werden können. Abgesehen davon sollten eventuell vorhandene Begleiterkrankungen ebenfalls optimal therapiert werden z.B. durch Anwendung von Diuretika, orale Antikoagulation, Digoxin oder anderen kardiovaskulären Medikamenten (Galiè et al. 2015).

Die vorhin besprochenen Studien zeigen ebenfalls auf, dass es dringendst eine weitere Verfeinerung der PH-COPD-Typen braucht, um herausfinden zu können, welcher Subphänotyp eventuell von einer PAH-gezielten Therapie profitieren könnte. Generell würden alle PH-COPD-Patient\*innen davon profitieren, da es durch z.B. neue Variablen, die zur klinischen Entscheidungsfindung herangezogen werden können, möglich ist, optimale Strategien zur Behandlung der PH-COPD zu finden.

Eine mögliche neue Variable stellt die PVR dar, denn in der Studie von Zeder et al. (2021) konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte PVR bei PH-COPD-Patient\*innen mit einer viel schlechteren Prognose verbunden ist. Dabei stellt eine PVR > 5 WU den besten prognostischen Cut-Off dar (Zeder et al. 2021). Diese prognostische Bedeutung der PVR wird durch die Ergebnisse des COMPERA-Registers unterstützt, das ebenfalls die PVR als unabhängigen Prädiktor für die Mortalität von PH-COPD-Patient\*innen identifiziert (Vizza et al. 2021). Zusätzlich wurde ein weiterer Schwellenwert definiert, der eine signifikante prognostische Bedeutung für PH-COPD-Patient\*innen hat:  $mPAP \geq 33$  mmHg. Während die Patient\*innengruppe mit einem  $mPAP < 33$  mmHg und einer PVR  $\leq 5$  WU die beste Prognose hat, haben Patient\*innen mit  $mPAP \geq 33$  mmHg und PVR > 5 WU die schlechteste Prognose. Des Weiteren entsprachen die klinischen und hämodynamischen Merkmale dieser Patient\*innen dem pulmonovaskulären Phänotyp der

COPD (Zeder et al. 2021). Dieser zeichnet sich durch eine schwere PH in Kombination mit einer gering ausgeprägten Atemwegsobstruktion aus (Kovacs et al. 2018).

Ein weiterer Grund, warum die PVR zur Klassifizierung der PH-COPD und letztendlich zur Therapieentscheidung miteinbezogen werden sollte, ist, dass ein erhöhter PVR-Wert das Hauptmerkmal einer pulmonalen Gefäßerkrankung ist und den Schweregrad des pulmonalen vaskulären Remodellings besser als der mPAP widerspiegelt. Darüber hinaus sind alle derzeit verfügbaren PAH-Medikamente starke pulmonale Vasodilatoren, die in erster Linie auf die PVR wirken. Daher könnte die PVR als potentiell Kriterium für eine Therapieentscheidung mit PAH-Medikamenten oder ein Einschlusskriterium für zukünftige kontrollierte randomisierte Studien sein (Zeder et al. 2021). In Tabelle 6 werden abschließend alle abgehandelten Studien zusammengefasst und hinsichtlich relevanter Parameter verglichen.

Tabelle 6: Zusammenfassung und Vergleich der Studien

Autor*innen/ Referenz	Hämodynamische Inklusionskriterien	COPD- Stadium	Wirkstoff	Dosierung	Dauer	Anzahl Pat	Primärer Endpunkt
(Badesch et al. 2012)	Mittels RHC: mPAP $\geq$ 25 mmHg, PVR $>$ 3 mmHg/L/min, PCWP $<$ 15 mmHg	FEV1 $\geq$ 50%	Ambrisentan	5 mg 1x/d	24 Wochen	224	6MWD
(Valerio et al. 2009)	Mittels RHC: mPAP $>$ 25 mmHg, PCWP $<$ 15 mmHg	GOLD 3 und 4	Bosentan	125 mg 2x/d	18 Monate	32	Nicht angegeben
(Stolz et al. 2008)	Nicht angegeben	GOLD 3 und 4	Bosentan	62,5 mg 2x/d für 2 Wochen dann 125 mg 2x/d	12 Wochen	30	6MWD
(Vitolo et al. 2017)	RHC mPAP $\geq$ 35 mmHg + FEV1 $<$ 30% oder: mPAP $\geq$ 30 mmHg + FEV1 $>$ 30%	Nicht angegeben	Sildenafil	20 mg 3x/d	16 Wochen	28	PVR Reduktion
(Madden et al. 2006)	RHC Werte nicht angegeben	GOLD 4	Sildenafil	50 mg 3x/d	8 Wochen	7	6MWD
(Shrestha et al. 2017)	Echokardiographie sPAP $>$ 36 mmHg	GOLD 1,2,3,4	Sildenafil	25 mg 3x/d	4 Wochen	72	sPAP 6MWD
(Holverda et al. 2008)	RHC mPAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $<$ 15 mmHg	GOLD 2,3,4	Sildenafil	50 mg einmalig	Max. 5 Tage	18	Akute Effekte auf: mPAP Schlagvolumen Herzminutenvolumen
(Alp et al. 2006)	Echokardiographie: sPAP $>$ 40 mmHg. Bestätigung der PH durch RHC	schwere COPD	Sildenafil	50 mg 2x/d	3 Monate	6	6MWD
(Rietema et al. 2008)	RHC: aber keine genaueren Werte angegeben	GOLD 2,3,4	Sildenafil	50 mg 3x/d	3 Monate	15	Schlagvolumen
(Blanco et al. 2013)	Entweder Echokardiographie sPAP $>$ 34 mmHg Oder RHC mPAP $\geq$ 25 mmHg	schwere COPD	Sildenafil	20 mg 3x/d	3 Monate	63	Zunahme der körperlichen Belastbarkeit



Zwei retrospektive Studien haben das Überleben von WHO Gruppe 3 PH-Patient\*innen mit und ohne PAH-gezielter Therapie analysiert. Die Studie von Tanabe et al. (2015) zeigte, dass Patient\*innen ein längeres Überleben hatten, wenn sie mit PDE-5-Inhibitoren behandelt wurden. Aber auch eine Behandlung mit Endothelinrezeptor-Antagonisten verbesserte die Prognose der Patient\*innen, auch wenn der Effekt geringer als der der PDE-5-Inhibitoren ist (Tanabe et al. 2015). Im Gegensatz dazu konnten Lange et al. (2014) zeigen, dass nur Patient\*innen mit einer schweren PH (mPAP  $\geq$  35 mmHg) von einer PAH-gezielten Therapie profitieren, während bei Patient\*innen mit milder bis moderater PH kein günstiger Effekt auf das Überleben nachgewiesen werden konnte (Lange et al. 2014). Zusätzlich beschäftigten sich auch Hurdman et al. (2013) mit dem Überleben von COPD-Patient\*innen mit schwerer PH, von denen ein Teil mit einer Off-Label-Therapie mit IPAH-Medikamenten (PDE-5-Inhibitoren, Endothelinrezeptor-Antagonisten, Prostacycline) behandelt wurde. Die Autor\*innen kamen zu dem Ergebnis, dass diese Off-Label-Behandlung das Überleben der Patient\*innen im Vergleich zu der unbehandelten Kohorte nicht verbesserte. Allerdings hatten Patient\*innen, die auf die PAH-Therapie angesprochen haben (willkürlich definiert als Verbesserung der Funktionellen Klasse oder Senkung des PVR  $\geq$  20%) ein signifikant besseres Überleben als diejenigen, die nicht auf die Therapie angesprochen haben (Hurdman et al. 2013). Obwohl diese Beobachtungen auf kleinen Patient\*innen-Kohorten basieren, lassen sie die Vermutung zu, dass ein Teil der Patient\*innen mit PH-COPD von zielgerichteten PAH-Therapien profitieren kann. Die Erkenntnisse dieser drei Studien decken sich auch mit der Hypothese von Vizza et al. (2021), die ebenfalls besagt, dass COPD-Patient\*innen mit einer schweren PH von einer PAH-gezielten Therapie profitieren können (Vizza et al. 2021).

Auch Kovacs et al. (2022) konnten nachweisen, dass COPD-Patient\*innen mit einer schweren PH unter einer gezielten PAH-Behandlung – trotz stärkerer Beeinträchtigung der pulmonalen Hämodynamik und der körperlichen Leistungsfähigkeit – ähnlich lange überlebten wie COPD-Patient\*innen mit moderater PH, die keine solche Therapie erhielten. Dies weist auf einen möglichen positiven Effekt der PAH-gezielten Therapie hin und könnte zusätzlich die Hypothese stützen, dass eine Untergruppe von Patient\*innen mit COPD und schwerer PH von einer gezielten PAH-Behandlung profitiert (Kovacs et al. 2022). Aus diesen genannten Gründen und auch im Hinblick auf die bereits in Kapitel 1.3.1 erwähnte hohe Mortalität der PH-COPD wäre es wünschenswert, wenn weitere randomisierte, kontrollierte Studien zur Therapie der PH-COPD durchgeführt würden und diese zukünftigen Studien sich auf die Patient\*innen fokussieren, die eine schwere PH

aufweisen. Abschließend wird in Abbildung 10 das pathophysiologische Kontinuum von PAH, COPD ohne PH, COPD mit milder PH und COPD mit schwerer PH dargestellt.

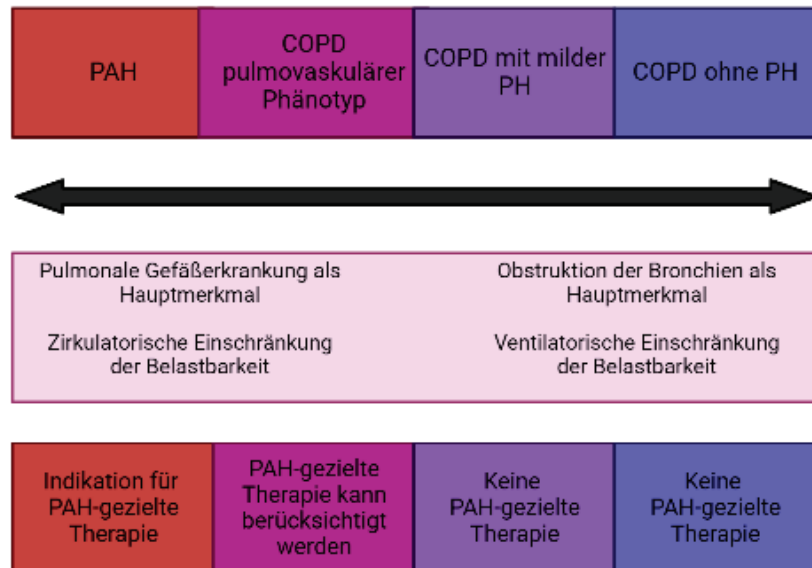


Abbildung 10: Übersicht über PAH, COPD und PH-COPD (adaptiert nach Kovacs et al. 2018, erstellt mit bioRender.com)

## 4 Neue Ansatzpunkte

Im folgenden Teil der Arbeit sollen potentielle neue Therapiemöglichkeiten für die PH-COPD besprochen werden. Bei den folgenden Ansatzpunkten handelt es sich zum Teil um sehr unausgereifte Ansätze, die dennoch – wenn sie weiter erforscht würden – das Potential haben, als neue Therapiestrategien zu fungieren. Dabei sollen zuerst Wirkstoffe behandelt werden, die eine vasodilatierende Wirkung haben und danach Wirkstoffe, die das Potential haben, das vaskuläre Remodelling zu beeinflussen.

### 4.1 Vasodilatierende Wirkung

#### 4.1.1 Kynurenin

Kynurenin ist ein Metabolit der essenziellen Aminosäure Tryptophan (TPR), die über verschiedene Wege verstoffwechselt werden kann, wobei ein wichtiger Weg der Kynurenin-Pathway ist. Der Kynurenin-Pathway ist nachweislich an vielen Krankheiten und Störungen beteiligt, darunter Alzheimer, amyotrophe Lateralsklerose, Chorea Huntington, AIDS, Demenz, Malaria, Krebs, Depression und Schizophrenie. Bei diesen wurde ein Ungleichgewicht von TPR und Kynurenin gefunden (Chen, Guillemin 2009).

Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass Kynurenin eine arterielle Vasodilatation auslösen kann. Dieser Effekt wurde in pulmonalen Arterien sowohl in als auch ex vivo nachgewiesen (Wang, Y. et al. 2010, Nagy et al. 2017). Im Tierversuch konnte durch eine Kynurenin-Gabe eine deutliche Reduktion des mPAP gemessen werden (Nagy et al. 2017). Die durch Kynurenin ausgelöste arterielle Vasorelaxation wird durch die Aktivierung der cAMP- und sGC-Pathways vermittelt, wobei die Wirkung hauptsächlich über den sGC-Pathway vermittelt wird (Wang, Y. et al. 2010, Nagy et al. 2017). Im Gegensatz dazu lösen keine weiteren Metaboliten des Kynurenin-Pathways (Formiat, TPR, Kynurensäure, 3-Hydroxykynurenin, 3-Hydroxyanthranilsäure und Chinolinsäure) eine Vasodilatation aus. (Wang, Y. et al. 2010).

Aufgrund des Fehlens von Studien zu Kynurenin bei der PH-COPD werden im Folgenden Studien zu Kynurenin in der PAH kurz besprochen, da von diesen möglicherweise Erkenntnisse für die PH-COPD abgeleitet werden können. Dennoch ist auf diesem Gebiet noch weitere Forschung notwendig.

In der Studie „Importance of kynurenine in pulmonary hypertension“ von Nagy et al. (2017) konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentration von Kynurenin bei IPAH-Patient\*innen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht war. Im Gegensatz dazu

war die Konzentration von Kynurenin bei COPD-Patient\*innen ohne PH nicht erhöht. Dies könnte dafür sprechen, dass erhöhte Kynureninlevel im Serum spezifisch für PH sind (Nagy et al. 2017). Da die Veränderungen der Kynureninspiegel bei Patient\*innen mit PH-COPD noch nicht bekannt sind, kann man von diesen Ergebnissen nicht auf die PH-COPD schließen. Dennoch ist eine starke positive Korrelation zwischen dem Kynureninspiegel und dem mPAP vorhanden (Nagy et al. 2017, Cai et al. 2022, Lewis et al. 2016). Dies lässt die Vermutung zu, dass die Kynureninspiegel möglicherweise auch bei PH-COPD erhöht sind. Dies wiederum legt die Vermutung nahe, dass die Kynureninspiegel im Blut möglicherweise spezifisch mit pulmonalen Gefäßwandstress assoziiert sind (Nagy et al. 2017).

Weiters konnte auch eine signifikante Verringerung des TPRs bei gleichzeitiger Erhöhung der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)-Aktivität bei IPAH-Patient\*innen festgestellt werden. IDO ist das Enzym, welches TPR zu N-Formylkynurenin abbaut. Dies stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Kynurenin-Pathway dar. Der beobachtete Anstieg des zirkulierenden Kynurenins, zusammen mit gleichzeitig verringerten TPR-Spiegel deutet auf eine erhöhte IDO-Aktivität oder -Expression bei PH hin. Diese Erkenntnisse lassen die Vermutung zu, dass in IPAH-Lungen der TPR-Anteil im Gewebe zugunsten von Kynurenin verbraucht wird, welches wiederum schnell ins Blut abgegeben wird (Nagy et al. 2017).

Diesen Erkenntnissen zufolge könnte eine pharmakologisch herbeigeführte IDO-Stimulation oder die Gabe eines Kynurenin-Analogons eine zukünftige Möglichkeit sein, die PH-COPD zu therapieren, da durch diesen Pathway zum einen eine Vasodilatation ausgelöst werden kann und zum anderen auch das vaskuläre Remodelling gehemmt werden kann. Unglücklicherweise stehen die Ergebnisse von Nagy et al. (2017) im Widerspruch zu den Studienergebnissen von Cai et al. (2022) und Lewis et al. (2016). Beide Studien konnten zeigen, dass erhöhte Kynurenin-Pathway-Stoffwechselmetabolite mit einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit (Cai et al. 2022, Lewis et al. 2016) und einer schlechteren WHO Funktionsklasse korrelieren (Cai et al. 2022). Hohe Kynurenin-Werte sagen auch ein schlechteres Langzeitüberleben voraus. Kynurenin ist der stärkste prognostische Biomarker für die PAH (Cai et al. 2022). Zusätzlich konnten Lewis et al. (2016) nachweisen, dass die Metaboliten des Kynurenin-Pathways mit einer rechtsventrikulären und einer pulmonalvaskulären Dysfunktion assoziiert sind (Lewis et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Kynurenin-Pathway zumindest bei IPAH-Patient\*innen pathologisch verändert ist. Da die Serum-Kynureninspiegel mit den pulmonalen Gefäßdrücken korrelieren, könnte man vermuten, dass das Kynurenin ein Marker für den pulmonalen Gefäßwandstress ist und es daher auch bei PH-COPD-Patient\*innen erhöht sein könnte. Die Studien von Cai et al. (2022) und Lewis et al. (2016) lassen die Hypothese zu, dass es sich bei den gezeigten Veränderungen des Kynurenin-Pathways um einen Kompensationsmechanismus des pulmonalen Gefäßsystems handelt. Jedenfalls ist noch weitere Forschung in diesem Gebiet wünschenswert, um herauszufinden, ob es sich bei dem Kynurenin-Pathway um ein neues Target für die Therapie der PH-COPD handelt und welche pharmakologischen Interventionen für diese Patient\*innenpopulation nützlich sind.

#### **4.1.2 Fasudil**

Fasudil ist ein Inhibitor der Rho-Kinase (ROCK). Die ROCK hat zwei verschiedene Isoformen: ROCK-1 und ROCK-2, welche beide von Fasudil gehemmt werden. Die ROCKs sind die wichtigsten nachgeschalteten Effektoren der GTPase-RhoA. Wenn die ROCKs aktiviert werden, phosphorylieren sie die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase. Dies führt zu einer reduzierten Aktivität der Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase und damit zu einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Daher kann durch Fasudil eine Vasodilatation ausgelöst werden (Duong-Quy et al. 2013).

In einer Studie mit insgesamt 80 Patient\*innen mit PH-COPD konnte gezeigt werden, dass Fasudil den mPAP signifikant senkt. Die Patient\*innen waren in zwei Gruppen zu je 40 Personen aufgeteilt. Die Behandlungsgruppe erhielt 30 mg Fasudil zweimal täglich für insgesamt drei Wochen. Die andere Gruppe erhielt nur Behandlungen für die COPD (LTOT, Antiinfektiva, schleimlösende Medikamente). Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangswerten (Liu, P. et al. 2014). Obwohl diese Ergebnisse vielversprechend klingen, muss hier kritisch angemerkt werden, dass die Studie einige methodische Mängel aufweist bzw. viele für die Interpretation relevante Daten wie zum Beispiel die COPD-Stadien/Lungenfunktion, WHO Funktionelle Klasse, Sauerstoffsättigung im Blut oder gewisse Werte der pulmonalen Hämodynamik wie zum Beispiel mPAP oder PVR nicht inkludiert sind. Weiters ist die Behandlungszeit von drei Wochen zu kurz, um die Langzeiteffekte einer Fasudil-Behandlung evaluieren zu können.

Daher wird noch weitere Forschung benötigt, um die Langzeiteffekte von Fasudil bei der Behandlung der PH-COPD einschätzen zu können.

#### **4.1.3 Racecadotril**

Der nächste potentielle therapeutische Angriffspunkt ist Racecadotril – ein weiterer Stoff aus der PAH Forschung. Der Wirkstoff wird in Kombination mit PDE-5-Inhibitoren angewendet, um die Wirkung der PDE-5-Inhibitoren zu verstärken (Hobbs et al. 2019). Es ist fraglich, ob der Stoff auch in der PH-COPD wirksam ist, da bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht bewiesen ist, dass PDE-5-Inhibitoren allein bei PH-COPD sicher und wirksam sind. Dennoch konnten in der PAH Forschung bereits gute Ergebnisse mit der Racecadotril und PDE-5-Inhibitor Kombination erzielt werden, sodass dennoch nachfolgend auf den Wirkstoff eingegangen wird.

Racecadotril ist ein Neprilysin-Inhibitor (NEPi) und ist ein in Europa zugelassenes Medikament zur Behandlung einer sekretorischen Diarrhoe. Neprilysin ist eine Metalloprotease, welche im Stoffwechsel vieler Proteine beteiligt ist. Besonders nennenswert ist hierbei die Beteiligung beim Metabolismus von atrialen natriuretischem Peptid (ANP) und Endothelin (Baliga et al. 2014). Hobbs et al. (2019) überprüften in ihrer Studie, ob dieser Wirkstoff auch zur Therapie der PAH angewendet werden kann. In dieser Studie wurden einmalig 100 mg Racecadotril p.o. an PAH-Patient\*innen verabreicht, die auch gleichzeitig mit einem PDE-5-Inhibitor (Sildenafil oder Tadalafil) therapiert wurden. Insgesamt 15 Patient\*innen nahmen an der Studie teil. 11 Patient\*innen erhielten Racecadotril und 4 erhielten ein Placebo. Die beiden Gruppen waren zum Ausgangszeitpunkt der Studie gut gematched. Es konnte gezeigt werden, dass Racecadotril Einfluss auf den cGMP-Pathway nimmt, in dem es die Plasma-cGMP-Spiegel signifikant erhöhte. Diese cGMP-Erhöhung wurde von einer signifikanten Reduktion der PVR begleitet. Dieser positive Effekt auf die pulmonale Hämodynamik ging ohne einen negativen Einfluss auf die systemische Zirkulation (z.B. Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks) einher (Hobbs et al. 2019).

Ein weiteres Argument, das für die Kombination eines NEPi mit PDE-5-Inhibitoren spricht, ist, dass im Tierversuch gezeigt werden konnte, dass diese Kombination bei Ratten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) und PH das Fortschreiten der Erkrankung signifikant verringert (Baliga et al. 2014). Die PH-ILD gehört ebenfalls zur WHO Gruppe 3 PH und auch wenn zwischen PH-IPF und PH-COPD erhebliche Unterschiede bestehen

(Hoffmann et al. 2014), sind diese Erkenntnisse ermutigend und lassen die Vermutung zu, dass Racecadotril bei der Therapie der PH-COPD ebenfalls positive Effekte haben könnte. Während die vorher besprochenen Studien Argumente für eine Neprilysin-Inhibierung liefern, kommen Wick et al. (2011) zu einem anderen Schluss. Die Autor\*innen stellten fest, dass die Neprilysin Aktivität und Expression in den Lungen von Patient\*innen mit fortgeschrittener COPD ( $FEV1 < 30\%$ ) stark vermindert ist. Ihre Ergebnisse legen nahe, dass die Erhöhung von Neprilysin in der Lunge eine nützliche Strategie zur Behandlung oder Prävention des vaskulären Remodellings und infolgedessen PH als Komplikation einer COPD sein könnte (Wick et al. 2011).

Wie anhand dieser Ergebnisse ersichtlich ist, wird definitiv mehr Forschung zu Racecadotril und Neprilysin vor allem bei Patient\*innen mit PH-COPD benötigt, um eindeutige Aussagen über die Anwendbarkeit von Racecadotril zur Therapie der PH assoziiert mit COPD treffen zu können. Des Weiteren muss geklärt werden, ob PDE-5-Inhibitoren bei der Behandlung der PH-COPD auf lange Sicht sicher und wirksam sind, damit eine Kombination mit NEPis überhaupt von Interesse ist.

#### **4.1.4 Apelin**

Apelin ist ein Peptid, welches an den Apelinrezeptor (APLNR) bindet. Der APLNR ist ein G-Protein-gekoppelte Rezeptor (Andersen, C. U. et al. 2011). Wenn Apelin an den Rezeptor bindet, wird NO über die sogenannte Apelin-APLNR-AMP-abhängige Kinase (AMPK)-Krüppel-like Factor 2 (KLF2)-eNOS-Achse freigesetzt. Dieses NO diffundiert in PSMCs und bewirkt eine Relaxation der glatten Muskelzellen und eine Vasodilatation. Dadurch wird eine Senkung des pulmonalen Blutdrucks erreicht (Kim 2014).

In der Studie „Association of brain natriuretic peptide gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension and its mechanism“ konnte gezeigt werden, dass die Serumkonzentration von Apelin bei COPD-Patient\*innen mit und ohne PH signifikant gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe reduziert ist, wobei die Apelinkonzentration bei den Patient\*innen mit PH-COPD nochmals deutlich erniedrigt war. Die drei Gruppen (Kontrollgruppe: 125 Personen, COPD-Gruppe: 205 Personen, PH-COPD-Gruppe: 134 Personen) wiesen zum Ausgangszeitpunkt keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, BMI und Rauchverhalten auf. Weiters unterschieden sich die COPD- und die PH-COPD-Gruppe nicht signifikant bezüglich der Schwere der COPD (Jin et al. 2018).

Diese Daten lassen in Zusammenschau mit der physiologischen Wirkung des Apelins im Lungengefäßsystem die Vermutung zu, dass die Gabe eines Apelin-Analogons oder eine andere Form der Stimulation der Apelin-APLNR-AMPK-KLF2-eNOS-Achse eventuell einen positiven Effekt auf die PH-COPD haben könnte. Um jedoch endgültige Schlüsse ziehen zu können, ist definitiv weitere Forschung erforderlich, um die Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Sicherheit von Apelin bei der PH-COPD – vor allem bei längerfristigen Behandlungszeiträumen – zu klären.

## **4.2 Hemmung des vaskulären Remodellings**

Das Ziel der meisten aktuellen Therapien ist es, die hämodynamischen Parameter zu normalisieren und die funktionelle Lungenkapazität durch Vasodilatation des pulmonalen Gefäßsystems zu verbessern. Da eine vasodilatierende Therapie bei PH-COPD im Allgemeinen nicht empfohlen wird (Humbert et al. 2022), sollte die gezielte Beeinflussung der abnormen Proliferation von Gefäßzellen intensiviert erforscht werden, da dies durchaus eine wirksame therapeutische Option sein kann. Nachfolgend werden deswegen Ansätze vorgestellt, die das Potential haben, das vaskuläre Remodelling positiv zu beeinflussen.

### **4.2.1 Zinktransporter ZIP12**

Ein weiterer potentieller Angriffspunkt, der aus der PH-Forschung stammt, ist der Zinktransporter ZIP12. Der Zinktransporter ZIP12 ist ein membranumspannendes Protein, das Zinkionen aus dem extrazellulären Raum in das Zytoplasma transportiert (Ye et al. 2022). ZIP12 ist ein Teil der ZIP-Familie (Zinkimporter ZIP 1-14 und Zinkexporter ZnT1-10) (Liu, X., Ali, Dua & Xu 2022), welche die zelluläre Zink-Homöostase in zahlreichen Zelltypen reguliert, indem sie die Aufnahme von Zink aus dem extrazellulären Raum oder die Freisetzung von Zink aus intrazellulären Kompartimenten fördern (Zhao et al. 2015).

Zink ist ein wichtiger essentieller Mikronährstoff mit antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften für den Menschen (Abdo et al. 2020). Es ist ein essentielles Spurenelement und spielt eine entscheidende Rolle bei der Aktivität menschlicher Enzyme, indem es als strukturelles, katalytisches und regulierendes Signalmolekül wirkt. Als Cofaktor in Metalloenzymen und Metalloproteinen ist Zink an einer Vielzahl von biologischen Prozessen wie Gentranskription, Translation, Phagozytose sowie bei der Produktion von Immunglobulinen und Zytokinen beteiligt (Liu, X., Ali, Dua & Xu 2022).

Zinkmangel bewirkt eine signifikante Hochregulation von ZIP12 in HPASMCs. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass ZIP12 von großer Wichtigkeit bei der Reaktion des Endothels und der glatten Muskulatur auf vaskulären Zink-Mangel ist. Jedoch sind noch weitere Untersuchungen zu ZIP12 in der vaskulären Physiologie und Pathologie erforderlich (Abdo et al. 2020).

Zhao et al. (2015) konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei Ratten, Kühen und Menschen mit PH aufgrund von chronischer Hypoxie die Expression von ZIP12 in vielen Zelltypen, einschließlich Endothel-, glatten Muskel- und interstitiellen Zellen, erhöht ist (Zhao et al. 2015). Auch Xiao et al. (2021) stellten fest, dass die ZIP12-Expression bei Hypoxie-induzierter PH bei Mäusen deutlich erhöht ist (Xiao et al. 2021). Zusätzlich konnte auch eine erhöhte ZIP12-Expression in den vom vaskulären Remodelling betroffenen Lungenarteriolen festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Expression von ZIP12 in den glatten Muskelzellen der Lungengefäße hypoxieabhängig ist und dass eine gezielte Hemmung von ZIP12 den Anstieg des intrazellulären Zinks in hypoxieexponierten glatten Muskelzellen der Lungengefäße und deren Proliferation *in vitro* hemmt. Es wird angenommen, dass die Hochregulation von ZIP12 im Lungengefäßsystem eine Reaktion auf chronische Hypoxie ist. Die zugrundeliegenden Mechanismen hierfür sind jedoch noch unbekannt (Zhao et al. 2015).

Zusätzlich konnte in drei voneinander unabhängigen Tierversuchen bei Ratten mit MCT-induzierter PAH gezeigt werden, dass die Expression von ZIP12 im Lungengewebe und in den PSMCs der Ratten mit MCT-induzierter PAH signifikant gegenüber den Kontrollgruppen (Injektionen mit Kochsalzlösung bei Tran et al. (2021) und Ye et al. (2022)) erhöht ist (Tran et al. 2021, Ye et al. 2022, Xiao et al. 2021). Ein genauer Mechanismus für die durch MCT induzierte ZIP12-Hochregulierung ist jedoch unbekannt (Tran et al. 2021). Weiters förderte die *in vitro* Überexpression von ZIP12 die Proliferation und Migration von Kontroll-PASMCs. Das *in vitro* Silencing von ZIP12 in MCT-PAH-PASMCs hemmte die Proliferation und Migration der PASMCs. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen auch, dass diese pro-proliferative und pro-migratorische Funktionen des ZIP12 bei der MCT-induzierten PAH zumindest teilweise durch die Proteinkinase B/Extracellular-signal Regulated Kinases-Signalwege (AKT/ERK-Signalwege) vermittelt werden. Die AKT/ERK-Signalwege sind maßgeblich an der zellulären Proliferation und Migration beteiligt (Ye et al. 2022).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass ZIP12 ein interessanter Ansatz ist, um das pulmonale vaskuläre Remodelling aufzuhalten beziehungsweise auch rückgängig zu

machen, da eine hohe Expression von ZIP12 mit einer starken Proliferation und Migration von PASMCs und dem pulmonalen vaskulären Remodelling in Verbindung gebracht werden kann. Die vorher besprochenen Studien deuten darauf hin, dass die Entwicklung von spezifischen pharmakologischen ZIP12-Inhibitoren (Ye et al. 2022, Zhao et al. 2015) eine vielversprechende Interventionsstrategie für die PH sein könnte. Der Vorteil von ZIP12-Inhibitoren gegenüber anderen Substanzen zur Therapie der PH-COPD wäre, dass durch eine pharmakologische Intervention primär keine Vasodilatation ausgelöst wird und dadurch die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion nicht beeinträchtigt wird. Somit wäre die Gefahr einer Hypoxämie oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes geringer. Dennoch ist weitere Forschung notwendig, um von den Tierversuchen adäquate Therapieoptionen abzuleiten, die auch bei Menschen mit PH-COPD sicher und wirksam sind.

#### **4.2.2 Hyaluronsäure-Synthesen**

HA zählt zu den Glykosaminoglykanen, die einen wichtigen Bestandteil der ECM darstellen. HA wird von den Hyaluronsäuresynthesen (HAS) gebildet, von denen es drei Isoformen – HAS1, HAS2 und HAS3 – gibt. HA wird durch eine der vier Hyaluronoglucosaminidase (HYAL)-Isoformen (HYAL1-4) abgebaut. Erhöhte HA-Konzentrationen werden unter anderem mit Entzündung und Migration der glatten Muskulatur in Verbindung gebracht (Papakonstantinou et al. 2008).

Es konnte nachgewiesen werden, dass der HA-Gehalt im Lungengewebe von IPAH-Patient\*innen (Papakonstantinou et al. 2008) und im Plasma von IPAH-Patient\*innen (Aytekin et al. 2008) signifikant erhöht ist. Des Weiteren wird auch angenommen, dass HA eine Rolle beim vaskulären Remodelling und bei Entzündungsprozessen bei IPAH spielt (Aytekin et al. 2008). Zusätzlich wurde ein erhöhter HA-Gehalt im Sputum von Patient\*innen mit milder bis schwerer COPD ohne PH nachgewiesen (Dentener et al. 2005). Auch im Plasma von COPD-Patient\*innen sind signifikant erhöhte HA-Level gefunden worden (Kalay et al. 2013). HA steht in Zusammenhang mit dem Schweregrad und dem Outcome der COPD und sagt das Gesamtüberleben der Patient\*innen voraus (Papakonstantinou et al. 2019). Des Weiteren korrelieren die HA-Spiegel mit dem mPAP. Diese Ergebnisse legen nahe, dass HA ein wichtiges Molekül in der Pathophysiologie der PH-COPD ist. Dennoch werden noch weitere Studien benötigt, um die Ursache für die

erhöhte Plasma-HA bei diesen Patient\*innen festzustellen und die pathophysiologische Rolle von HA in der PH-COPD eindeutig zu klären (Kalay et al. 2013).

Um die Frage eindeutig zu klären, ob HA bei der PH-COPD erhöht ist, führten Karmouty-Quintana et al. (2013) Experimente an menschlichen Lungenexplantaten von Patient\*innen mit COPD und PH (7) und Patient\*innen mit COPD ohne PH (6) sowie in einem Tiermodell mit Mäusen mit einer durch Adenosin ausgelösten chronischen Lungenerkrankung, die emphysemartige Veränderungen der Luftwege, Inflammation und die Merkmale einer PH aufweist, durch. Die Autor\*innen kamen zu dem Ergebnis, dass die HA-Synthese in den umgebauten Gefäßen von Patient\*innen mit PH-COPD signifikant erhöht ist. Sie konnten auch feststellen, dass die HA-Synthese durch den Adenosin A2B Rezeptor (ADORA2B) beeinflusst wird, was ein potentieller Angriffspunkt in der Therapie der PH-COPD sein könnte. Des Weiteren konnte im Tierversuch nachgewiesen werden, dass die Spiegel von HAS1 und HAS2 signifikant erhöht sind. Diese Erhöhung konnte durch einen ADORA2B-Antagonist gemildert werden. Im Einklang mit den erhöhten HAS2-Protein-Spiegeln wurde histologisch ein erhöhtes Vorhandensein von HA beobachtet. Die Behandlung mit dem ADORA2B-Antagonisten konnte die HA-Spiegel reduzieren. Der ADORA2B-Signalweg kann die Komponenten der HA-Synthese in den glatten Muskelzellen der Lungengefäße direkt hochregulieren. Diese Veränderungen spiegeln sich auch bei den menschlichen Proband\*innen wider. Es konnte gezeigt werden, dass in den Lungenabschnitten von Patient\*innen mit COPD und PH ein erhöhtes Vorkommen von HA angrenzend an umgebauten Gefäßen existiert – verglichen mit den Lungenabschnitten von Patient\*innen mit COPD ohne PH. Darüber hinaus war die Transkription von HAS2 bei Patient\*innen mit COPD und PH im Vergleich zu Patient\*innen mit COPD ohne PH erhöht. Zusätzlich ist eine enge Korrelation zwischen HAS2-Expression und mPAP vorhanden. Dies impliziert einen Zusammenhang zwischen HAS2 und dem Fortschreiten der PH bei COPD-Patient\*innen. Bemerkenswerterweise korrelierten die HAS2-Transkriptspiegel mit den ADORA2B-mRNA-Spiegeln, was einen engen Zusammenhang zwischen der Hochregulierung von ADORA2B und der verstärkten HAS-2-Expression belegt. In der vorliegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass Patient\*innen mit PH als Folge von COPD im Vergleich zu COPD-Patient\*innen ohne PH erhöhte mRNA- und Proteinkonzentrationen von ADORA2B aufwiesen. Des Weiteren besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen dem ADORA2B-Level und dem mPAP. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass ADORA2B als molekularer Marker verwendet werden kann, um den Schweregrad der Erkrankung bei COPD-Patient\*innen zu

verfolgen. Zudem deuten sie darauf hin, dass die ADORA2B-Signalübertragung an dieser Erkrankung beteiligt sein könnte. Weiters konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass die Behandlung mit einem ADORA2B-Antagonist die Emphysembildung, Verbreiterung der glatten Muskulatur in der Gefäßwand und die erhöhte Proliferation von Zellen in der Gefäßwand wieder rückgängig machen konnte. Diese Ergebnisse unterstreichen die Beteiligung der ADORA2B-Signalübertragung an der Modulation von Umbauprozessen (z.B. vaskuläres Remodelling) in der Lunge. Zusätzlich konnte der ADORA2B-Antagonist den Druck im RV senken und die RV Hypertrophie reduzieren. Zusammengefasst deuten diese Beobachtungen auf eine mögliche Rolle von HA und ADORA2B bei der Förderung des vaskulären Remodellings bei Patient\*innen mit COPD hin. Diese Daten weisen auf ein neues therapeutisches Ziel (ADORA2B Antagonismus) für die Behandlung von PH als Folge der COPD hin (Karmouty-Quintana et al. 2013).

Ein weiterer möglicher Mechanismus zur Hemmung der HA-Synthese stammt aus der Krebsforschung. Das Choleretikum 4-Methylumbelliferon (4-MU) inhibiert über einen noch nicht vollständig geklärten Mechanismus die HA-Synthese in Säugetierzellen. Es wird jedoch angenommen, dass die 4-MU-medierte Inhibierung von HAS (vor allem HAS2) durch die Glucuronidierung von 4-MU durch eine endogene UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) vermittelt wird (Kakizaki et al. 2004). 4-MU fungiert als konkurrierendes Substrat für UGT, ein an der HA-Synthese beteiligtes Enzym. Wenn 4-MU vorhanden ist, konjugiert UGT Glucuronsäure an 4-MU, was zu 4-MU-Glucuronid (4-MUG) führt, anstatt zu UDP-Glucuronsäure, eine der beiden Vorstufen von HA, zu bilden, und hemmt somit die Synthese von HA (Kuipers et al. 2016). Zweitens reduziert 4-MU die Expression der HAS2 und/oder HAS3-mRNA (Kultti et al. 2009).

Auch in Zellkulturen mit Rattenfibroblasten, die in Anwesenheit von 4-MU kultiviert wurden, wurde bei allen drei HAS Enzymen, insbesondere bei HAS2 ein Rückgang der HA-Produktion und der ECM-Bildung beobachtet. Die Verringerung war dosisabhängig. Dennoch ist es wichtig, die Verwendung einer sehr hohen 4-MU-Dosis zu vermeiden, um die Möglichkeit einer Zytotoxizität zu verringern (Kakizaki et al. 2004).

Darüber hinaus hemmt 4-MU die HA-Synthese in Tumorzellkulturen. HAS2- und HAS3-mRNA-Spiegel sind in Krebszellen, die mit 4-MU behandelt wurden, dosisabhängig reduziert. Die Zellproliferation und Zellmigration werden durch 4-MU gehemmt. Die neuen Daten weisen darauf hin, dass mindestens zwei Schritte der HA-Synthese durch 4-MU beeinträchtigt wurden (Kultti et al. 2009).

Auch in einem In-vivo-Mausmodell konnte 4-MU die HA-Serum-Level signifikant senken (Kuipers et al. 2016).

Zusammenfassend deuten die oben aufgezeigten Daten darauf hin, dass die HA-Synthese und die ECM im Allgemeinen eine wichtige Rolle im vaskulären Remodelling der PH-COPD spielen. Die HA-Synthese kann über mehrere Wege wie z.B. über die Hemmung von ADORA2B oder die Gabe von 4-MU reduziert und damit auch das vaskuläre Remodelling gehemmt werden. Dennoch wäre in diesem Gebiet noch weitere Forschung wünschenswert, um diese Ansätze weiterzuentwickeln und herauszufinden, ob sie in der Therapie der PH-COPD wirksam und sicher sind.

### ***4.3 Zusammenfassung***

Es gibt kaum Studien, die versuchen, neue Therapiemöglichkeiten bei der Behandlung der PH-COPD zu finden. Aufgrund der sehr dünnen Studienlage wurden Ansätze inkludiert, die eigentlich aus der IPAH- oder Krebsforschung stammen. Obwohl die IPAH und die PH-COPD eine unterschiedliche Pathophysiologie aufweisen (Hoffmann et al. 2014), könnten die Ansätze aus der IPAH-Forschung dennoch interessant für die Behandlung der PH-COPD sein.

Da eine Vasodilatation die Gefahr eines Ventilations-Perfusions-Mismatches birgt und dadurch eine Hypoxämie auslösen oder verstärken kann, oder zu einer verschlechterten körperlichen Leistungsfähigkeit und einem schlechteren Outcome führen kann (Humbert et al. 2022), sollte die Forschung den Fokus auf die Erforschung von Medikamenten legen, die in das vaskuläre Remodelling eingreifen. Die ECM ist aufgrund der Involvierung in der Pathophysiologie der PH ein sehr interessanter Angriffspunkt (Hoffmann et al. 2014) und sollte ebenfalls intensiviert untersucht werden. Der Fortschritt bei der Behandlung der PH-COPD (und bei allen anderen Formen der PH) hängt davon ab, ob zukünftig das vaskuläre Remodelling gehemmt und bereits stattgefundenes Remodelling wieder rückgängig gemacht werden kann.

## 5 Diskussion

Diese Arbeit hat versucht, der Fragestellung nachzugehen, ob bereits etablierte PAH-Medikamente auch in der Therapie der PH-COPD wirksam sind und sicher angewendet werden können. Des Weiteren wurden auch neue zum Teil noch unausgereifte Ansätze aus der Forschung präsentiert, die das Potential haben, zukünftig in der Therapie der PH-COPD angewendet werden zu können.

Obwohl die PH eine schwere Komplikation der COPD ist, gibt es derzeit keine einzige wirksame Behandlung für PH-COPD. Der derzeit gültige therapeutische Ansatz bei COPD mit PH (und WHO Gruppe 3 PH im Allgemeinen) beginnt mit der Optimierung der Behandlung der zugrundeliegenden Lungenerkrankung, einschließlich Sauerstofftherapie, und – wenn indiziert – nicht-invasiver Beatmung sowie der Teilnahme an pulmonalen Rehabilitationsprogrammen (Humbert et al. 2022). Jedoch gibt es keine eindeutigen Beweise, dass die Therapie der zugrunde liegenden COPD die Progression der PH aufhalten kann (Kovacs et al. 2018).

Die derzeit zugelassenen PAH-Therapien versuchen, das Gleichgewicht zwischen gefäßerweiternden und gefäßverengenden Mediatoren wiederherzustellen, können aber den Umbau der Lungengefäße nicht umkehren. Derzeit gibt es keine wirksamen Behandlungen zur Umkehrung des pulmonalen vaskulären Remodellings (Humbert et al. 2022).

Gemäß dem derzeitigen Wissensstand dürfen PAH-Medikamente zur Behandlung der PH bei COPD nicht leichtfertig oder willkürlich eingesetzt werden. Die Entscheidung für diese Therapie ist individuell nach sorgfältigem Abwägen des Nutzens und des Risikos zu treffen und sollte nur unter regelmäßiger Kontrolle an einem Zentrum mit der notwendigen Expertise erfolgen (Humbert et al. 2022). Die Indikation sollte auch im Laufe der Behandlung regelmäßig überprüft werden und die Medikamente bei Auftreten von Nebenwirkungen, Verschlechterung der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut und Verschlechterung der Lebensqualität der Patient\*innen abgesetzt werden.

Klinische Studien mit derzeit zugelassenen Therapien für PAH bei Patient\*innen mit COPD und PH haben sich überwiegend als enttäuschend erwiesen (siehe Kapitel 3). Etablierte PAH-Medikamente können unterschiedliche und manchmal nachteilige Auswirkungen auf die Hämodynamik, die körperliche Leistungsfähigkeit, den Gasaustausch und die Outcomes bei diesen Patient\*innen haben (Humbert et al. 2022). Daher besteht die Notwendigkeit, die Mechanismen zu erforschen, die zur Entstehung der

PH bei COPD beitragen, mit dem Ziel, spezifische Behandlungen für diese Erkrankung zu entwickeln.

Die Studien, die die Wirkung und Sicherheit von PAH-Medikamenten zur Behandlung der PH-COPD untersuchten, weisen methodische Mängel auf. Oftmals sind zu wenige Patient\*innen mit nicht einheitlichen COPD- und PH-Stadien inkludiert. Weitere Probleme sind die Verwendung von verschiedenen PH-Definitionen, fehlende Placebo-Gruppen, keine Anwendung des RHC zur Bestimmung der pulmonalen Gefäßdrücke, unterschiedliche Inklusionskriterien und zu kurze Laufzeiten der Studien. Des Weiteren ist die Inklusion von Patient\*innen ohne oder nur mit milder PH problematisch, da neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass Patient\*innen mit COPD und schwerer PH von einer gefäßerweiternden Therapie profitieren können (Vizza et al. 2021). Auch Kovacs et al. (2022) konnten demonstrieren, dass es einen möglichen positiven Effekt einer PAH-gezielten Therapie bei COPD-Patient\*innen mit schwerer PH gibt. Dies stützt zusätzlich die Hypothese, dass eine Untergruppe von Patient\*innen mit COPD und schwerer PH von einer gezielten PAH-Behandlung profitiert (Kovacs et al. 2022). Vor allem Patient\*innen mit dem pulmovaskulären Phänotyp (charakterisiert durch eine moderate Atemwegsobstruktion, schwerwiegende präkapilläre PH, relativ niedrigen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck, stark beeinträchtigte DLCO, fortschreitendes Rechtsherzversagen und sehr schlechten Überlebensraten) stellen eine bereits gut definierte Population dar, die eventuell von einer PAH-gezielten Therapie profitieren kann (Kovacs et al. 2018). Daher ist es essentiell, diese Patient\*innenpopulation noch weiter zu definieren, um danach mittels großen, multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studien mit ausreichender Laufzeit eindeutig klären zu können, ob eine PAH-gezielte Therapie bei diesen Patient\*innen wirksam und auch vor allem sicher ist.

Obwohl große klinische Studien die Frage nicht eindeutig beantworten, für welche PH-COPD-Patient\*innen eine vasoaktive Therapie am besten geeignet ist, kann man aufgrund deren Ergebnisse gewisse Hypothesen aufstellen. COPD-Patient\*innen, die eine sehr starke PH haben, oder PH-COPD-Patient\*innen mit dem pulmovaskulären Phänotyp, oder Patient\*innen, bei denen eine COPD und eine IPAH unabhängig voneinander vorliegen, können möglicherweise von einer Therapie mit PAH-Medikamenten profitieren. Im Grunde genommen handelt es sich bei den genannten Patient\*innen um Personen, die in ihrer körperlichen Belastbarkeit aufgrund von zirkulatorischen und nicht ventilatorischen Gründen eingeschränkt sind (Kovacs et al. 2018, Vizza et al. 2021, Lange et al. 2014).

Diese Tatsachen rechtfertigen die Durchführung von weiteren klinischen Studien, um diese Hypothese bestätigen oder widerlegen zu können.

Unabhängig davon wäre es ebenfalls wünschenswert, wenn neue Medikamente entwickelt werden würden, die das vaskuläre Remodelling hemmen und somit das Fortschreiten einer PH aufhalten können. Zwei potentielle Möglichkeiten hierfür wären der Zinktransporter ZIP12 und die HAS, wobei vor allem die HAS aufgrund des Vorkommens von HA in der ECM sehr interessant ist (Papakonstantinou et al. 2019). Um die HAS zu hemmen und damit die HA-Synthese zu stoppen, gibt es zwei potentielle Möglichkeiten. Zum einen kann versucht werden, durch Antagonisierung von ADORA2B die HA-Synthese runterzuregulieren (Karmouty-Quintana et al. 2013). Zum anderen kann durch Gabe von 4-MU eine HAS-Hemmung ausgelöst werden (Kakizaki et al. 2004, Kultti et al. 2009). Da gezeigt werden konnte, dass HA bei Patient\*innen mit PH-COPD um Gefäße, die vom vaskulären Remodelling betroffen sind, vermehrt abgelagert wird, haben daher diese Ansätze das Potential, das vaskuläre Remodelling zu hemmen (Karmouty-Quintana et al. 2013).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorliegenden Studienergebnisse zu widersprüchlich sind, um daraus eindeutige Schlüsse zu ziehen. Daher kann keine Empfehlung für den Einsatz von PAH-Medikamenten zur Behandlung der PH-COPD abgegeben werden. Die Therapie der PH bei Vorliegen einer COPD kann unter den falschen Umständen gefährlich sein, aber auch der Verzicht einer Therapie ist gefährlich, da das Vorliegen einer PH mit COPD mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu COPD-Patient\*innen ohne PH einhergeht (Cuttica et al. 2010, Andersen, K. H. et al. 2012). Neue Studien deuten darauf hin, dass COPD-Patient\*innen mit einer schweren PH möglicherweise von einer PAH-gezielten Therapie profitieren können (Kovacs et al. 2022, Vizza et al. 2021). Daher wäre es wünschenswert, wenn diese Patient\*innenpopulation weiter erforscht wird, um so schnell wie möglich Klarheit darüber schaffen zu können, ob eine gezielte PAH-Therapie bei diesen Patient\*innen sowohl wirksam als auch sicher ist. Abschließend bleibt festzuhalten, dass weitere Forschung auf dem Gebiet der PH-COPD unentbehrlich ist, um allen betroffenen Patient\*innen – unabhängig von der Schwere der PH – zukünftig sichere und wirksame Therapieoptionen anbieten zu können.

## Literaturverzeichnis

ABDO, A.I., TRAN, H.B., HODGE, S., BELTRAME, J.F. and ZALEWSKI, P.D., 2020. Zinc Homeostasis Alters Zinc Transporter Protein Expression in Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Biological Trace Element Research*, Aug 10, vol. 199, no. 6, pp. 2158-2171. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-020-02328-z> PubMed. ISSN 0163-4984. DOI 10.1007/s12011-020-02328-z.

ALP, S., SKRYGAN, M., SCHMIDT, W.E. and BASTIAN, A., 2006. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 19, no. 6, pp. 386-390. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2005.09.006> ISSN ISSN:-10945539. DOI 10.1016/j.pupt.2005.09.006.

ANDERSEN, C.U., HILBERG, O., MELLEMKJÆR, S., NIELSEN-KUDSK, J.E. and SIMONSEN, U., 2011. Apelin and Pulmonary Hypertension. *Pulmonary Circulation*, -07, vol. 1, no. 3, pp. 334-346 ISSN 2045-8940. DOI 10.4103/2045-8932.87299.

ANDERSEN, K.H., IVERSEN, M., KJAERGAARD, J., MORTENSEN, J., NIELSEN-KUDSK, J.E., BENDSTRUP, E., VIDEBAEK, R. and CARLSEN, J., 2012. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, April 1, vol. 31, no. 4 [viewed Dec 31, 2021], pp. 373-380. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249811012356> ISSN 1053-2498. DOI 10.1016/j.healun.2011.11.020.

ARCASOY, S.M., CHRISTIE, J.D., FERRARI, V.A., SUTTON, M.S.J., ZISMAN, D.A., BLUMENTHAL, N.P., POCHETTINO, A. and KOTLOFF, R.M., 2003. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Mar 01, vol. 167, no. 5, pp. 735-740. Available from: <http://ajrcm.atsjournals.org/cgi/content/abstract/167/5/735> ISSN ISSN:-1073449X. DOI 10.1164/rccm.200210-1130OC.

AYTEKIN, M., COMHAIR, S.A.A., DE LA MOTTE, C., BANDYOPADHYAY, S.K., FARVER, C.F., HASCALL, V.C., ERZURUM, S.C. and DWEIK, R.A., 2008. High levels of hyaluronan in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, November 1, vol. 295, no. 5 [viewed Sep 28, 2022], pp. L789-L799. Available from: <https://journals-1physiology-1org-10013b5310031.han.medunigraz.at/doi/full/10.1152/ajplung.90306.2008> ISSN 1040-0605. DOI 10.1152/ajplung.90306.2008.

BADESCH, D.B., FELDMAN, J., KEOGH, A., MATHIER, M.A., OUDIZ, R.J., SHAPIRO, S., FARBER, H.W., MCGOON, M., FROST, A., ALLARD, M., DESPAIN, D., DUFTON, C. and RUBIN, L.J., 2012. ARIES-3: Ambrisentan Therapy in a Diverse Population of Patients with Pulmonary Hypertension. *Cardiovascular Therapeutics*, vol. 30, no. 2 [viewed Apr 10, 2022], pp. 93-99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x> ISSN 1755-5922. DOI 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.

BAJWA, A.A., SHUJAAT, A., PATEL, M., THOMAS, C., RAHAGHI, F. and BURGER, C.D., 2017. The safety and tolerability of inhaled treprostinil in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Circulation*, Feb, vol. 7, no. 1, pp. 82-88. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1086/689291> PubMed. ISSN 2045-8940. DOI 10.1086/689291.

BALIGA, R.S., SCOTTON, C.J., TRINDER, S.L., CHAMBERS, R.C., MACALLISTER, R.J. and HOBBS, A.J., 2014. Intrinsic defence capacity and therapeutic potential of natriuretic peptides in pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *British Journal of Pharmacology*, Jul, vol. 171, no. 14, pp. 3463-3475. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bph.12694> MEDLINE. ISSN 0007-1188. DOI 10.1111/bph.12694.

BILL, C.A. and VINES, C.M., 2019. Phospholipase C. In: *Advances in experimental medicine and biology* Cham: Springer International Publishing, Oct 24, pp. 215-242. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-12457-1\\_9](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-12457-1_9) MEDLINE. ISBN 9783030124564. DOI 10.1007/978-3-030-12457-1\_9.

BLALOCK, S.E., MATULEVICIUS, S., MITCHELL, L.C., REIMOLD, S., WARNER, J., PESHOCK, R., TORRES, F. and CHIN, K.M., 2010. Long-Term Outcomes With Ambrisentan Monotherapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Cardiac Failure*, vol. 16, no. 2, pp. 121-127. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1071916409010926> ISSN ISSN: 10719164. DOI 10.1016/j.cardfail.2009.09.008.

BLANCO, I., GIMENO, E., MUNOZ, P.A., PIZARRO, S., GISTAU, C., RODRIGUEZ-ROISIN, R., ROCA, J. and BARBERÀ, J.A., 2010. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 02/01/, vol. 181, no. 3 [viewed Dec 4, 2021], pp. 270-278. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5kd0c01.han.medunigraz.at/19875684/> ISSN 1535-4970. DOI 10.1164/rccm.200907-0988OC.

BLANCO, I., SANTOS, S., BARBERA, J.A., GEA, J., GÜELL, R., TORRES, F., GIMENO-SANTOS, E., RODRIGUEZ, D.A., VILARO, J., GOMEZ, B. and ROCA, J., 2013. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *The European Respiratory Journal*, vol. 42, no. 4, pp. 982-992. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429918> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00176312.

BLANCO, I., TURA-CEIDE, O., PEINADO, V.I. and BARBERÀ, J.A., 2020. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 15 [viewed Jan 6, 2023], pp. 1315-1324 ISSN 1178-2005. DOI 10.2147/COPD.S211841.

BOECK, L., TAMM, M., GRENDMEIER, P. and STOLZ, D., 2012. Acute Effects of Aerosolized Iloprost in COPD Related Pulmonary Hypertension - A Randomized Controlled Crossover Trial. *PLoS ONE*, vol. 7, no. 12, pp. e52248. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300624> MEDLINE. ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/journal.pone.0052248.

BOERRIGTER, B.G., BOGAARD, H.J., TRIP, P., GROEPENHOFF, H., RIETEMA, H., HOLVERDA, S., BOONSTRA, A., POSTMUS, P.E., WESTERHOF, N. and VONK-NOORDEGRAAF, A., 2012. Ventilatory and Cardiocirculatory Exercise Profiles in COPD: The Role of Pulmonary Hypertension. *Chest*, November 1, vol. 142, no. 5 [viewed December 31, 2021], pp. 1166-1174. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369212606187> ISSN 0012-3692. DOI 10.1378/chest.11-2798.

BUIST, A.S., VOLLMER, W.M. and MCBURNIE, M.A., 2008. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*, vol. 12, no. 7, pp. 703-708 CrossRef.

BUNEL, V., GUYARD, A., DAURIAT, G., DANIEL, C., MONTANI, D., GAUVAIN, C., THABUT, G., HUMBERT, M., CASTIER, Y., DORFMÜLLER, P. and MAL, H., 2019. Pulmonary Arterial Histologic Lesions in Patients With COPD With Severe Pulmonary Hypertension. *Chest*, Jul, vol. 156, no. 1, pp. 33-44. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.333> MEDLINE. ISSN 0012-3692. DOI 10.1016/j.chest.2019.02.333.

CAI, Z., TIAN, S., KLEIN, T., TU, L., GEENEN, L.W., KOUDSTAAL, T., VAN DEN BOSCH, A.E., DE RIJKE, Y.B., REISS, I.K.M., BOERSMA, E., VAN DER LEY, C., VAN FAASSEN, M., KEMA, I., DUNCKER, D.J., BOOMARS, K.A., TRAN-LUNDMARK, K., GUIGNABERT, C. and MERKUS, D., 2022. Kynurenine metabolites predict survival in pulmonary arterial hypertension: A role for IL-6/IL-6R $\alpha$ . *Scientific Reports*, -07-19, vol. 12, no. 1 [viewed Sep 9, 2022], pp. 1-14 ISSN 2045-2322. DOI 10.1038/s41598-022-15039-3.

CARLSEN, J., HASSERIIS ANDERSEN, K., BOESGAARD, S., IVERSEN, M., STEINBRÜCHEL, D. and BØGELUND ANDERSEN, C., 2013. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, -03, vol. 32, no. 3 [viewed Dec 1, 2021], pp. 347-354 ISSN 1557-3117. DOI 10.1016/j.healun.2012.11.014.

CASSADY, S.J. and RAMANI, G.V., 2020. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Cardiology Clinics*, May, vol. 38, no. 2, pp. 243-255. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2020.02.001> MEDLINE. ISSN 0733-8651. DOI 10.1016/j.ccl.2020.02.001.

CHANNICK, R.N., SIMONNEAU, G., SITBON, O., ROBBINS, I.M., FROST, A., TAPSON, V.F., BADESCH, D.B., ROUX, S., RAINISIO, M., BODIN, F. and RUBIN, L.J., 2001. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*, -10-06, vol. 358, no. 9288 [viewed Apr 11, 2022], pp. 1119-1123 ISSN 0140-6736. DOI 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.

CHEN, Y. and GUILLEMIN, G.J., 2009. Kynurenine Pathway Metabolites in Humans: Disease and Healthy States. *International Journal of Tryptophan Research*, vol. 2, pp. 1-19.

CUTTICA, M.J., KALHAN, R., SHLOBIN, O.A., AHMAD, S., GLADWIN, M., MACHADO, R.F., BARNETT, S.D. and NATHAN, S.D., 2010. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respiratory Medicine*, vol. 104, no. 12, pp. 1877-1882. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0954611110002258> MEDLINE. ISSN 0954-6111. DOI 10.1016/j.rmed.2010.05.009.

Del Pozo, Hernandez Gonzalez and Escribano-Subias, 2017. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review. *Expert Review of Respiratory Medicine*, Jun 03, vol. 11, no. 6, pp. 491-503. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17476348.2017.1317599> ISSN ISSN-:17476348. DOI 10.1080/17476348.2017.1317599.

DENTENER, M.A., VERNOOY, J.H.J., HENDRIKS, S. and DENTENER, M.A., 2005. Enhanced levels of hyaluronan in lungs of patients with COPD: relationship with lung function and local inflammation. *Thorax*, vol. 60, no. 2, pp. 114-119 ISSN 0040-6376. DOI 10.1136/thx.2003.020842.

DERNAIKA, T.A., BEAVIN, M. and KINASEWITZ, G.T., 2010. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, vol. 79, no. 5 [viewed Dec 4, 2021], pp. 377-382. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5kd0c01.han.medunigraz.at/19786728/> ISSN 1423-0356. DOI 10.1159/000242498.

DOUSCHAN, P., KOVACS, G., AVIAN, A., FORIS, V., GRUBER, F., OLSCHESKI, A. and OLSCHESKI, H., 2018. *Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality*. American Thoracic Society, -02-15, ISBN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.201706-1215oc.

DUONG-QUY, S., BEI, Y., LIU, Z. and DINH-XUAN, A.T., 2013. Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. *Pharmacology & Therapeutics (Oxford)*, vol. 137, no. 3, pp. 352-364. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261521> MEDLINE. ISSN 0163-7258. DOI 10.1016/j.pharmthera.2012.12.003.

ESTEPAR, R.S.J., KINNEY, G.L., CHO, M.H., HERSH, C.P., SCHROEDER, J.D., REILLY, J.J., LYNCH, D.A., CRAPO, J.D., WELLS, J.M., DRANSFIELD, M.T., HOKANSON, J.E., WASHKO, G.R., BLACK-SHINN, J.L., BOWLER, R.P., KINDLMANN, G.L., ROSS, J.C., KIKINIS, R., HAN, M.K., COME, C.E. and DIAZ, A.A., 2013. Computed Tomographic Measures of Pulmonary Vascular Morphology in Smokers and Their Clinical Implications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 188, no. 2, pp. 231-239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656466> MEDLINE. ISSN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.201301-0162OC.

ESTRADA, K.D. and CHESLER, N.C., 2009. Collagen-related gene and protein expression changes in the lung in response to chronic hypoxia. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, -08, vol. 8, no. 4 [viewed Jan 28, 2023], pp. 263-272 ISSN 1617-7940. DOI 10.1007/s10237-008-0133-2.

European Medicines Agency., 2022a. *Adempas: EPAR - Product Information*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adempas>.

European Medicines Agency., 2022b. *Revatio: EPAR - Product Information*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revatio>.

European Medicines Agency., 2021a. *Adcirca: EPAR - Product Information*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adcirca>.

European Medicines Agency., 2021b. *Tracleer: EPAR - Product Information*. 21/07/, Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tracleer#product-information-section>.

European Medicines Agency., 2021c. *Trepulmix : EPAR - Product Information*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trepulmix>.

European Medicines Agency., 2021d. *Ventavis: EPAR - Product Information*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ventavis>.

European Medicines Agency., 2021e. *Volibris: EPAR - Product Information*. 28/09/, Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/volibris>.

European Medicines Agency., 2012. *Flolan - Article 30 - Annex III*. [viewed 29.08.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/flolan>.

European Medicines Agency., 2010. *Tyvaso: Withdrawal of the marketing authorisation application*. [viewed 29.08.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/tyvaso>.

FISHER, M.R., CRINER, G.J., FISHMAN, A.P., HASSOUN, P.M., MINAI, O.A., SCHARF, S.M., FESSLER, a.H.E. and National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group, 2007. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *The European Respiratory Journal*, Nov 01, vol. 30, no. 5, pp. 914-921. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/30/5/914> ISSN ISSN-:09031936. DOI 10.1183/09031936.00033007.

FRANCIS, S.H. and CORBIN, J.D., 2003. Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists. *Current Urology Reports*, Dec, vol. 4, no. 6, pp. 457-465. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622499> MEDLINE. ISSN 1527-2737. DOI 10.1007/s11934-003-0027-x.

GALIÈ, N., HINDERLITER, A.L., TORBICKI, A., FOURME, T., SIMONNEAU, G., PULIDO, T., ESPINOLA-ZA VALETA, N., ROCCHI, G., MANES, A., FRANTZ, R., KURZYNA, M., NAGUEH, S.F., BARST, R., CHANNICK, R., DUJARDIN, K., KRONENBERG, A., LCONTE, I., RAINISIO, M. and RUBIN, L., 2003. Effects of the

Oral Endothelin-Receptor Antagonist Bosentan on Echocardiographic and Doppler Measures in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 41, no. 8 DOI 10.1016/S0735-1087(03)00121-9.

GALIÈ, N., HUMBERT, M., VACHIER, J., GIBBS, S., LANG, I., TORBICKI, A., SIMONNEAU, G., PEACOCK, A., VONK NOORDEGRAAF, A., BEGHETTI, M., GHOFRANI, A., GOMEZ SANCHEZ, M.A., HANSMANN, G., KLEPETKO, W., LANCELLOTTI, P., MATUCCI, M., MCDONAGH, T., PIERARD, L.A., TRINDADE, P.T., ZOMPATORI, M. and HOEPER, M., 2015. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, vol. 46, no. 4, pp. 903-975. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/46/4/903.abstract> DOI 10.1183/13993003.01032-2015.

GALIE, N., OLSCHIEWSKI, H., OUDIZ, R.J., TORRES, F., FROST, A., GHOFRANI, H.A., BADESCH, D.B., MCGOON, M.D., MCLAUGHLIN, V.V., ROECKER, E.B., GERBER, M.J., DUFTON, C., WIENS, B.L., RUBIN, L.J. and Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group, 2008. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation*, Jun 10, vol. 117, no. 23, pp. 3010-3019. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/117/23/3010> MEDLINE. ISSN 0009-7322. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.

Galié, Badesch, Oudiz, Simonneau, McGoon, Keogh, Frost, Zwicke, Naeije, Shapiro, Olschewski and Rubin, 2005. Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, Aug 02, vol. 46, no. 3, pp. 529-535. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.050> ISSN ISSN-:07351097. DOI 10.1016/j.jacc.2005.04.050.

GELZINIS, T.A., 2022. Pulmonary Hypertension in 2021: Part I—Definition, Classification, Pathophysiology, and Presentation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Jun, vol. 36, no. 6, pp. 1552-1564. Available from: <https://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2021.06.036> MEDLINE. ISSN 1053-0770. DOI 10.1053/j.jvca.2021.06.036.

GHOFRANI, H.A., STAEHLER, G., GRÜNIG, E., HALANK, M., MITROVIC, V., UNGER, S., MUECK, W., FREY, R., GRIMMINGER, F., SCHERMULY, R.T. and BEHR, J., 2015. Acute Effects of Riociguat in Borderline or Manifest Pulmonary Hypertension Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulmonary Circulation*, June 1, vol. 5, no. 2 [viewed Apr 10, 2022], pp. 296-304. Available from: <https://doi.org/10.1086/680214> ISSN 2045-8932. DOI 10.1086/680214.

GHOFRANI, H.A., PEPKE-ZABA, J., BARBERA, J.A., CHANNICK, R., KEOGH, A.M., GOMEZ-SANCHEZ, M.A., KNEUSS, M. and GRIMMINGER, F., 2004. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, Jun 16, vol. 43, no. 12, pp. S68-S72. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.031> MEDLINE. ISSN 0735-1097. DOI 10.1016/j.jacc.2004.02.031.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, (GOLD 2022)., 2022. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report* . Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.

GLYNOS, C., DUPONT, L.L., VASSILAKOPOULOS, T., PAPAPETROPOULOS, A., BROUCKAERT, P., GIANNIS, A., JOOS, G.F., BRACKE, K.R. and BRUSSELLE, G.G., 2013. The role of soluble guanylyl cyclase in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 188, no. 7, pp. 789-799. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841447> MEDLINE. ISSN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.201210-1884OC.

GOUDIE, A.R., LIPWORTH, B.J., HOPKINSON, P.J., WEI, L. and STRUTHERS, A.D., 2014. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*, -04, vol. 2, no. 4 [viewed Jul 25, 2022], pp. 293-300 ISSN 2213-2619. DOI 10.1016/S2213-2600(14)70013-X.

GRAHAM, B.L., STEENBRUGGEN, I., MILLER, M.R., BARJAKTAREVIC, I.Z., COOPER, B.G., HALL, G.L., HALLSTRAND, T.S., KAMINSKY, D.A., MCCARTHY, K., MCCORMACK, M.C., OROPEZ, C.E., ROSENFELD, M., STANOJEVIC, S., SWANNEY, M.P. and THOMPSON, B.R., 2019. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, -10-15, vol. 200, no. 8 [viewed Jan 3, 2023], pp. e70-e88 ISSN 1535-4970. DOI 10.1164/rccm.201908-1590ST.

HILDE, J.M., SKJØRTEN, I., HANSTEEN, V., MELSOM, M.N., HISDAL, J., HUMERFELT, S. and STEINE, K., 2013. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *The European Respiratory Journal*, vol. 41, no. 5, pp. 1031-1041. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22903957> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00085612.

HOBBS, A.J., MOYES, A.J., BALIGA, R.S., GHEDIA, D., OCHIEL, R., SYLVESTRE, Y., DORÉ, C.J., CHOWDHURY, K., MACLAGAN, K., QUARTLY, H.L., SOFAT, R., SMIT, A., SCHREIBER, B.E., COGHLAN, G.J. and MACALLISTER, R.J., 2019. Neprilysin inhibition for pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *British Journal of Pharmacology*, May, vol. 176, no. 9, pp. 1251-1267. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bph.14621> PubMed. ISSN 0007-1188. DOI 10.1111/bph.14621.

HOFFMANN, J., MARSH, L.M., PIEPER, M., STACHER, E., GHANIM, B., KOVACS, G., KÖNIG, P., WILKENS, H., HAITCHI, H.M., HOEFLER, G., KLEPETKO, W., OLSCHIEWSKI, H., OLSCHIEWSKI, A. and KWAPISZEWSKA, G., 2015. Compartment-specific expression of collagens and their processing enzymes in intrapulmonary arteries of IPAH patients. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, -05-15, vol. 308, no. 10 [viewed Jan 28, 2023], pp. 1002 ISSN 1522-1504. DOI 10.1152/ajplung.00383.2014.

HOFFMANN, J., WILHELM, J., MARSH, L.M., GHANIM, B., KLEPETKO, W., KOVACS, G., OLSCHIEWSKI, H., OLSCHIEWSKI, A. and KWAPISZEWSKA, G., 2014. Distinct Differences in Gene Expression Patterns in Pulmonary Arteries of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, July 1, vol. 190, no. 1 [viewed Sep 26, 2022], pp. 98-111. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201401-0037OC> ISSN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.201401-0037OC.

HOLVERDA, S., RIETEMA, H., BOGAARD, H.J., WESTERHOF, N., POSTMUS, P.E., BOONSTRA, A. and VONK-NOORDEGRAAF, A., 2008. Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, June 1, vol. 21, no. 3 [viewed Apr 10, 2022], pp. 558-564. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553908000060> ISSN 1094-5539. DOI 10.1016/j.pupt.2008.01.012.

HUMBERT, M., KOVACS, G., HOEPER, M.M., BADAGLIACCA, R., BERGER, R.M.F., BRIDA, M., CARLSEN, J., COATS, A.J.S., ESCRIBANO-SUBIAS, P., FERRARI, P., FERREIRA, D.S., GHOFrani, H.A., GIANNAKOULAS, G., KIELY, D.G., MAYER, E., MESZAROS, G., NAGAVCI, B., OLSSON, K.M., PEPKE-ZABA, J., QUINT, J.K., RÅDEGRAN, G., SIMONNEAU, G., SITBON, O., TONIA, T., TOSHNER, M., VACHIERY, J., VONK NOORDEGRAAF, A., DELCROIX, M. and ROSENKRANZ, S., 2022. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, vol. 10, pp. 1-144 ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/13993003.00879-2022.

HURDMAN, J., CONDLIFFE, R., POLLARD, L., WILD, J.M., LAWRIE, A., LAWSON, R., SABROE, I., KIELY, D.G., ELLIOT, C.A., SWIFT, A., RAJARAM, S., DAVIES, C., HILL, C., HAMILTON, N., ARMSTRONG, L.J. and BILLINGS, C., 2013. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *The European Respiratory Journal*, vol. 41, no. 6, pp. 1292-1301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018917> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00079512.

JIN, G., CHEN, Z., ZHANG, J., SONG, J., SHI, J. and ZHOU, B., 2018. Association of brain natriuretic peptide gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension and its mechanism. *Bioscience Reports*, October 2, vol. 38, no. 5 [viewed Sep 16, 2022], pp. 1-10. Available from: <https://doi.org/10.1042/BSR20180905> ISSN 0144-8463. DOI 10.1042/BSR20180905.

KAKIZAKI, I., KOJIMA, K., TAKAGAKI, K., ENDO, M., KANNAGI, R., ITO, M., MARUO, Y., SATO, H., YASUDA, T., MITA, S., KIMATA, K. and ITANO, N., 2004. A Novel Mechanism for the Inhibition of Hyaluronan Biosynthesis by 4-Methylumbelliferone \*. *Journal of Biological Chemistry*, /08/06, vol. 279, no. 32 [viewed Sep 29, 2022], pp. 33281-33289. Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)77391-6/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)77391-6/abstract) ISSN 0021-9258,1083351X. DOI 10.1074/jbc.M405918200.

KALAY, N., ELCIK, D., CANATAN, H., KAYA, M.G., YARLIOGLUES, M., OGUZHAN, A., DWEIK, R.A. and AYTEKIN, M., 2013. Elevated Plasma Hyaluronan

Levels in Pulmonary Hypertension. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 230, no. 1, pp. 7-11 ISSN 0040-8727. DOI 10.1620/tjem.230.7.

KARMOUTY-QUINTANA, H., WENG, T., GARCIA-MORALES, L.J., CHEN, N., PEDROZA, M., ZHONG, H., MOLINA, J.G., BUNGE, R., BRUCKNER, B.A., XIA, Y., JOHNSTON, R.A., LOEBE, M., ZENG, D., SEETHAMRAJU, H., BELARDINELLI, L. and BLACKBURN, M.R., 2013. Adenosine A2B Receptor and Hyaluronan Modulate Pulmonary Hypertension Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, December 1, vol. 49, no. 6 [viewed Sep 28, 2022], pp. 1038-1047. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1165/rcmb.2013-0089OC> ISSN 1044-1549. DOI 10.1165/rcmb.2013-0089OC.

KIM, J., 2014. Apelin-APJ signaling: a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Molecules and Cells*, Mar, vol. 37, no. 3 [viewed Sep 16, 2022], pp. 196-201. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5h20011.han.medunigraz.at/24608803/> ISSN 0219-1032. DOI 10.14348/molcells.2014.2308.

KOVACS, G., AGUSTI, A., BARBERÀ, J.A., CELLI, B., CRINER, G., HUMBERT, M., SIN, D.D., VOELKEL, N. and OLSCHESKI, H., 2018. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, October 15, vol. 198, no. 8 [viewed Dec 11, 2021], pp. 1000-1011. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201801-0095PP> ISSN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.201801-0095PP.

KOVACS, G., AVIAN, A., BACHMAIER, G., TROESTER, N., TORNOS, A., DOUSCHAN, P., FORIS, V., SASSMANN, T., ZEDER, K., LINDENMANN, J., BRCIC, L., FUCHSJAEGER, M., AGUSTI, A. and OLSCHESKI, H., 2022. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest*, Jul, vol. 162, no. 1, pp. 202-212. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.031> CrossRef. ISSN 0012-3692. DOI 10.1016/j.chest.2022.01.031.

KOVACS, G., AVIAN, A., TSCHERNER, M., FORIS, V., BACHMAIER, G., OLSCHESKI, A. and OLSCHESKI, H., 2014. Characterization of Patients With Borderline Pulmonary Arterial Pressure. *Chest*, vol. 146, no. 6, pp. 1486-1493. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0012369215515183> MEDLINE. ISSN 0012-3692. DOI 10.1378/chest.14-0194.

KUIPERS, H.F., NAGY, N., RUPPERT, S.M., SUNKARI, V.G., MARSHALL, P.L., GEBE, J.A., ISHAK, H.D., KESWANI, S.G., BOLLYKY, J., FRYMOYER, A.R., WIGHT, T.N., STEINMAN, L. and BOLLYKY, P.L., 2016. The pharmacokinetics and dosing of oral 4-methylumbelliferone for inhibition of hyaluronan synthesis in mice. *Clinical and Experimental Immunology*, September 1, vol. 185, no. 3 [viewed Sep 29, 2022], pp. 372-381. Available from: <https://doi.org/10.1111/cei.12815> ISSN 0009-9104. DOI 10.1111/cei.12815.

KULTTI, A., PASONEN-SEPPÄNEN, S., JAUHAINEN, M., RILLA, K.J., KÄRNÄ, R., PYÖRIÄ, E., TAMMI, R.H. and TAMMI, M.I., 2009. 4-Methylumbelliferone inhibits

hyaluronan synthesis by depletion of cellular UDP-glucuronic acid and downregulation of hyaluronan synthase 2 and 3. *Experimental Cell Research*, July 1, vol. 315, no. 11 [viewed Sep 29, 2022], pp. 1914-1923. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014482709001098> ISSN 0014-4827. DOI 10.1016/j.yexcr.2009.03.002.

LAN, N.S.H., MASSAM, B.D., KULKARNI, S.S. and LANG, C.C., 2018. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases*, May 16, vol. 6, no. 2, pp. 38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29772649> PubMed. ISSN 2079-9721. DOI 10.3390/diseases6020038.

LANGE, T.J., BARON, M., SEILER, I., ARZT, M. and PFEIFER, M., 2014. Outcome of Patients with Severe PH due to Lung Disease with and without Targeted Therapy. *Cardiovascular Therapeutics*, -09-09, vol. 32, no. 5, pp. 202-208 ISSN 1755-5914. DOI 10.1111/1755-5922.12084.

LEDERER, D.J., BARTELS, M.N., SCHLUGER, N.W., BROGAN, F., JELLEN, P., THOMASHOW, B.M. and KAWUT, S.M., 2012. Sildenafil for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, May 23, vol. 9, no. 3 [viewed Apr 10, 2022], pp. 268-275. Available from: <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.651180> ISSN 1541-2555. DOI 10.3109/15412555.2011.651180.

LEWIS, G.D., NGO, D., HEMNES, A.R., FARRELL, L., DOMOS, C., PAPPAGIANOPOULOS, P.P., DHAKAL, B.P., SOUZA, A., SHI, X., PUGH, M.E., BELOIARTSEV, A., SINHA, S., CLISH, C.B. and GERSZTEN, R.E., 2016. Metabolic Profiling of Right Ventricular-Pulmonary Vascular Function Reveals Circulating Biomarkers of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, January 19, vol. 67, no. 2 [viewed Sep 10, 2022], pp. 174-189. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715073647> ISSN 0735-1097. DOI 10.1016/j.jacc.2015.10.072.

LI, D., ZHOU, N. and JOHNS, R.A., 1999. Soluble guanylate cyclase gene expression and localization in rat lung after exposure to hypoxia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, October 1, vol. 277, no. 4 [viewed Jul 31, 2022], pp. L841-L847. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.1999.277.4.L841> ISSN 1040-0605. DOI 10.1152/ajplung.1999.277.4.L841.

LIU, P., ZHANG, H., TANG, Y., SHENG, C., LIU, J. and ZENG, Y., 2014. Influence of Rho Kinase Inhibitor Fasudil on Late Endothelial Progenitor Cells in Peripheral Blood of COPD Patients with Pulmonary Artery Hypertension. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, -05-20, vol. 14, no. 1, pp. 40-44 ISSN 1512-8601. DOI 10.17305/bjbms.2014.2295.

LIU, X., ALI, M.K., DUA, K. and XU, R., 2022. The Role of Zinc in the Pathogenesis of Lung Disease. *Nutrients*, -05-19, vol. 14, no. 10, pp. 1-14 DOI 10.3390/nu14102115.

MADDEN, B.P., ALLENBY, M., LOKE, T. and SHETH, A., 2006. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung

disease. *Vascular Pharmacology*, May, vol. 44, no. 5 [viewed Dec 4, 2021], pp. 372-376. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5kd0c01.han.medunigraz.at/16574495/> ISSN 1537-1891. DOI 10.1016/j.vph.2006.01.013.

MAGEE, F., WRIGHT, J.L., WIGGS, B.R., PARÉ, P.D. and HOGG, J.C., 1988. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, Mar, vol. 43, no. 3, pp. 183-189. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.43.3.183> MEDLINE. ISSN 0040-6376. DOI 10.1136/thx.43.3.183.

Mandras, Kovacs, Olschewski, Broderick, Nelsen, Shenand Champion., 2021. *Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension—Targeting the Nitric Oxide and Prostacyclin Pathways*. Los Angeles, CA: SAGE Publications, Sep, Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10742484211006531> ISBN ISSN-:10742484. DOI 10.1177/10742484211006531.

MARON, B.A., CHOUDHARY, G., GOLDSTEIN, R.L., GARSHICK, E., JANKOWICH, M.M., TUCKER, T.J.S., LACERDA, K.A., HATTLER, B., DEMPSEY, E.C., SADIKOT, R.T., SHAPIRO, S.S., ROUNDS, S.I. and GOLDSTEIN, R.H., 2022. Tadalafil for veterans with chronic obstructive pulmonary disease—pulmonary hypertension: A multicenter, placebo-controlled randomized trial. *Pulmonary Circulation*, -01, vol. 12, no. 1 ISSN 2045-8940. DOI 10.1002/pul2.12043.

MARSH, L.M., JANDL, K., GRÜNIG, G., FORIS, V., BASHIR, M., GHANIM, B., KLEPETKO, W., OLSCHESKI, H., OLSCHESKI, A. and KWAPISZEWSKA, G., 2018. The inflammatory cell landscape in the lungs of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, -01, vol. 51, no. 1 [viewed Jan 28, 2023], pp. 1701214 ISSN 1399-3003. DOI 10.1183/13993003.01214-2017.

MEDREK, S.K., SHARAFKHANEH, A., SPIEGELMAN, A.M., KAK, A. and PANDIT, L.M., 2017. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, -07-17, vol. 14, no. 5, pp. 484-489 ISSN ISSN-:15412555. DOI 10.1080/15412555.2017.1336209.

MILARA, J., GABARDA, E., JUAN, G., ORTIZ, J.L., GUIJARRO, R., MARTORELL, M., MORCILLO, E.J. and CORTIJO, J., 2012. Bosentan inhibits cigarette smoke-induced endothelin receptor expression in pulmonary arteries. *The European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 4, pp. 927-938. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828025> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00021411.

MILARA, J., JUAN, G., ORTIZ, J.L., GUIJARRO, R., LOSADA, M., SERRANO, A., MORCILLO, E.J. and CORTIJO, J., 2010. Cigarette smoke-induced pulmonary endothelial dysfunction is partially suppressed by sildenafil. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 39, no. 5, pp. 363-372. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2010.01.005> MEDLINE. ISSN 0928-0987. DOI 10.1016/j.ejps.2010.01.005.

MYRONENKO, O., FORIS, V., CRNKOVIC, S., OLSCHESKI, A., ROCHA, S., NICOLLS, M.R. and OLSCHESKI, H., 2023. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular "switch" between the vascular and airway phenotypes?. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, -03-31, vol. 32, no. 167 [viewed Feb 3, 2023], pp. 220173 ISSN 1600-0617. DOI 10.1183/16000617.0173-2022.

NAGENDRAN, J., ARCHER, S.L., SOLIMAN, D., GURTU, V., MOUDGIL, R., HAROMY, A., ST. AUBIN, C., WEBSTER, L., REBEYKA, I.M., ROSS, D.B., LIGHT, P.E., DYCK, J.R.B. and MICHELAKIS, E.D., 2007. Phosphodiesterase Type 5 Is Highly Expressed in the Hypertrophied Human Right Ventricle, and Acute Inhibition of Phosphodiesterase Type 5 Improves Contractility. *Circulation*, Jul 17, vol. 116, no. 3, pp. 238-248. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/116/3/238> MEDLINE. ISSN 0009-7322. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655266.

NAGY, B.M., NAGARAJ, C., MEINITZER, A., SHARMA, N., PAPP, R., FORIS, V., GHANIM, B., KWAPISZEWSKA, G., KOVACS, G., KLEPETKO, W., PIEBER, T.R., MANGGE, H., OLSCHESKI, H. and OLSCHESKI, A., 2017. Importance of kynurenine in pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, November 1, vol. 313, no. 5 [viewed Sep 6, 2022], pp. L741-L751. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00517.2016> ISSN 1040-0605. DOI 10.1152/ajplung.00517.2016.

NANA-SINKAM, S.P., LEE, J.D., SOTTO-SANTIAGO, S., STEARMAN, R.S., KEITH, R.L., CHOUDHURY, Q., COOL, C., PARR, J., MOORE, M.D., BULL, T.M., VOELKEL, N.F. and GERACI, M.W., 2007. Prostacyclin Prevents Pulmonary Endothelial Cell Apoptosis Induced by Cigarette Smoke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Apr 01, vol. 175, no. 7, pp. 676-685. Available from: <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/abstract/175/7/676> MEDLINE. ISSN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.200605-724OC.

NCT01862536., 2021. *Tadalafil for Pulmonary Hypertension Due to Chronic Lung Disease (TADA-PHILD)*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01862536>.

LOUDIZ, R.J., MD, GALIÈ, N., MD, OLSCHESKI, H., MD, TORRES, F., MD, FROST, A., MD, GHOFRANI, H.A., MD, BADESCH, D.B., MD, MCGOON, M.D., MD, MCLAUGHLIN, V.V., MD, ROECKER, E.B., PhD, HARRISON, B.C., PhD, DESPAIN, D., MS, DUFTON, C., PhD and RUBIN, L.J., MD, 2009. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 21, pp. 1971-1981. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0735109709028423> MEDLINE. ISSN 0735-1097. DOI 10.1016/j.jacc.2009.07.033.

PAPAKONSTANTINO, E., KOURI, F.M., KARAKIULAKIS, G., KLAGAS, I. and EICKELBERG, O., 2008. Increased hyaluronic acid content in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, Dec 01, vol. 32, no. 6, pp. 1504-1512. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/32/6/1504> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00159507.

PAPAKONSTANTINO, E., BONOVIOLAS, I., ROTH, M., TAMM, M., SCHUMANN, D., BATY, F., LOUIS, R., MILENKOVIC, B., BOERSMA, W., STIELTJES, B., KOSTIKAS, K., BLASI, F., AERTS, J.G., ROHDE, G.G.U., LACOMA, A., TORRES, A., WELTE, T. and STOLZ, D., 2019. Serum levels of hyaluronic acid are associated with COPD severity and predict survival. *Eur Respir J*, vol. 53, no. 3, pp. 1801183. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/53/3/1801183.abstract> DOI 10.1183/13993003.01183-2018.

PICHL, A., SOMMER, N., BEDNORZ, M., SEIMETZ, M., HADZIC, S., KUHNERT, S., KRAUT, S., ROXLAU, E.T., KOJONAZAROV, B., WILHELM, J., GREDIC, M., GALL, H., TELLO, K., RICHTER, M.J., PAK, O., PETROVIC, A., HECKER, M., SCHERMULY, R.T., GRIMMINGER, F., SEEGER, W., GHOFRANI, H.A. and WEISSMANN, N., 2019. *Riociguat for treatment of pulmonary hypertension in COPD: a translational study*. European Respiratory Society (ERS) ISBN 0903-1936. DOI 10.1183/13993003.02445-2018.

POLVERINO, F., LAUCHO-CONTRERAS, M.E., PETERSEN, H., BIJOL, V., SHOLL, L.M., CHOI, M.E., DIVO, M., PINTO-PLATA, V., CHETTA, A., TESFAIGZI, Y., CELLI, B.R. and OWEN, C.A., 2017. *A Pilot Study Linking Endothelial Injury in Lungs and Kidneys in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. American Thoracic Society, -06-01, ISBN 1073-449X.

PROVENCHER, S., SITBON, O., HUMBERT, M., CABROL, S., JAÏS, X. and SIMONNEAU, G., 2006. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, Mar, vol. 27, no. 5, pp. 589-595. Available from: <https://api.istex.fr/ark:/67375/HXZ-SH6CGTDP-Q/fulltext.pdf> MEDLINE. ISSN 0195-668X. DOI 10.1093/eurheartj/ehi728.

REICHENBERGER, F., MAINWOOD, A., DOUGHTY, N., FINEBERG, A., MORRELL, N.W. and PEPKE-ZABA, J., 2006. Effects of nebulised iloprost on pulmonary function and gas exchange in severe pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*, vol. 101, no. 2, pp. 217-222. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0954611106002824> MEDLINE. ISSN 0954-6111. DOI 10.1016/j.rmed.2006.05.019.

RIETEMA, H., HOLVERDA, S., BOGAARD, H.J., MARCUS, J.T., SMIT, H.J., WESTERHOF, N., POSTMUS, P.E., BOONSTRA, A. and VONK-NOORDEGRAAF, A., 2008. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *The European Respiratory Journal*, Apr 01, vol. 31, no. 4, pp. 759-764. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/31/4/759> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00114207.

RUBIN, L.J., BADESCH, D.B., BARST, R.J., GALIÈ, N., BLACK, C.M., KEOGH, A., PULIDO, T., FROST, A., ROUX, S., LECONTE, I., LANDZBERG, M. and SIMONNEAU, G., 2002. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 03/21/, vol. 346, no. 12 [viewed Dec 11, 2021], pp. 896-903. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5o604c6.han.medunigraz.at/11907289/> ISSN 1533-4406. DOI 10.1056/NEJMoa012212.

SANTOS, S., PEINADO, V.I., RAMIREZ, J., MELGOSA, T., ROCA, J., RODRIGUEZ-ROISIN, R. and BARBERA, J.A., 2002. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *The European Respiratory Journal*, Apr 01, vol. 19, no. 4, pp. 632-638. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/19/4/632> ISSN ISSN-:09031936. DOI 10.1183/09031936.02.00245902.

SCHERMULY, R.T., STASCH, J., PULLAMSETTI, S.S., MIDDENDORFF, R., MULLER, D., SCHLUTER, K., DINGENDORF, A., HACKEMACK, S., KOLOSIONEK, E., KAULEN, C., DUMITRASCU, R., WEISSMANN, N., MITTENDORF, J., KLEPETKO, W., SEEGER, W., GHOFRANI, H.A. and GRIMMINGER, F., 2008. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, Oct 01, vol. 32, no. 4, pp. 881-891. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/32/4/881> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00114407.

SCHERMULY, R.T., GHOFRANI, H.A., WILKINS, M.R. and GRIMMINGER, F., 2011. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews. Cardiology*, Jun 21, vol. 8, no. 8, pp. 443-455. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.87> MEDLINE. ISSN 1759-5002. DOI 10.1038/nrcardio.2011.87.

SHIN, S., KING, C.S., BROWN, A.W., ALBANO, M.C., ATKINS, M., SHERIDAN, M.J., AHMAD, S., NEWTON, K.M., WEIR, N., SHLOBIN, O.A. and NATHAN, S.D., 2014. Pulmonary artery size as a predictor of pulmonary hypertension and outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, vol. 108, no. 11, pp. 1626-1632. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0954611114002911> MEDLINE. ISSN 0954-6111. DOI 10.1016/j.rmed.2014.08.009.

SHRESTHA, S.K., SRIVASTAVA, B., KARKI, M., KHATRI, D.B. and PRADHAN, R.M., 2017. Effect of Sildenafil Citrate on Pulmonary Arterial Systolic Pressure and Sub-maximal Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*, Oct.-Dec., vol. 15, no. 60 [viewed Dec 4, 2021], pp. 271-278. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5kd0c01.han.medunigraz.at/30580340/> ISSN 1812-2078.

SOMMER, N., GHOFRANI, H.A., PAK, O., BONNET, S., PROVENCHER, S., SITBON, O., ROSENKRANZ, S., HOEPER, M.M. and KIELY, D.G., 2021. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *British Journal of Pharmacology*, -01, vol. 178, no. 1 [viewed Jan 8, 2023], pp. 6-30 ISSN 1476-5381. DOI 10.1111/bph.15016.

STOLZ, D., RASCH, H., LINKA, A., DI VALENTINO, M., MEYER, A., BRUTSCHE, M. and TAMM, M., 2008. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *The European Respiratory Journal*, Sep 01, vol. 32, no. 3, pp. 619-628. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/32/3/619> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00011308.

TANABE, N., TANIGUCHI, H., TSUJINO, I., SAKAMAKI, F., EMOTO, N., KIMURA, H., TAKAMURA, K., HANAOKA, M., NISHIMURA, M. and TATSUMI, K., 2015. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology (Carlton, Vic.)*, Jul, vol. 20,

no. 5, pp. 805-812. Available from: <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-VHBGRXX5-9/fulltext.pdf> MEDLINE. ISSN 1323-7799. DOI 10.1111/resp.12530.

THENAPPAN, T., CHAN, S.Y. and WEIR, E.K., 2018. *Role of extracellular matrix in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension*. American Physiological Society, -08-24, ISBN 0363-6135. DOI 10.1152/ajpheart.00136.2018.

THIRAPATARAPONG, W., MD, ARMSTRONG, H.F., MS and BARTELS, M.N., MD, 2014. Comparing Cardiopulmonary Exercise Testing in Severe COPD Patients with and without Pulmonary Hypertension. *Heart, Lung & Circulation*, vol. 23, no. 9, pp. 833-840. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1443950614000468> ISSN 1443-9506. DOI 10.1016/j.hlc.2013.12.015.

TRAN, H.B., MAIOLO, S., HARPER, R., ZALEWSKI, P.D., REYNOLDS, P.N. and HODGE, S., 2021. Dysregulated zinc and sphingosine-1-phosphate signaling in pulmonary hypertension: Potential effects by targeting of bone morphogenetic protein receptor type 2 in pulmonary microvessels. *Cell Biology International*, vol. 45, no. 11, pp. 2368–2379 ISSN 1065-6995. DOI 10.1002/cbin.11682.

VALERIO, G., BRACCIALE, P. and D'AGOSTINO, A.G., 2009. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, Feb, vol. 3, no. 1 [viewed Dec 2, 2021], pp. 15-21. Available from: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5kd07f2.han.medunigraz.at/19293199/> ISSN 1753-4658. DOI 10.1177/1753465808103499.

VITULO, P., STANZIOLA, A., CONFALONIERI, M., LIBERTUCCI, D., OGGIONNI, T., ROTTOLI, P., PACIOCCO, G., TUZZOLINO, F., MARTINO, L., BERETTA, M., CALLARI, A., AMADUCCI, A., BADAGLIACCA, R., POSCIA, R., MELONI, F., REFINI, R.M., GERI, P., BALDI, S., GHIO, S., D'ALTO, M., ARGIENTO, P., SOFIA, M., GUARDAMAGNA, M., PEZZUTO, B. and VIZZA, C.D., 2017. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Feb, vol. 36, no. 2, pp. 166-174. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.04.010> MEDLINE. ISSN 1053-2498. DOI 10.1016/j.healun.2016.04.010.

VIZZA, C.D., HOEPER, M.M., HUSCHER, D., PITTRROW, D., BENJAMIN, N., OLSSON, K.M., GHOFrani, H.A., HELD, M., KLOSE, H., LANGE, T., ROSENKRANZ, S., DUMITRESCU, D., BADAGLIACCA, R., CLAUSSEN, M., HALANK, M., VONK-NOORDEGRAAF, A., SKOWASCH, D., EWERT, R., GIBBS, J.S.R., DELCROIX, M., SKRIDE, A., COGHLAN, G., ULRICH, S., OPITZ, C., KAEMMERER, H., DISTLER, O. and GRÜNIG, E., 2021. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD. *Chest*, Aug, vol. 160, no. 2, pp. 678-689. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.012> CrossRef. ISSN 0012-3692. DOI 10.1016/j.chest.2021.02.012.

VOGELMEIER, C.F., CRINER, G.J., MARTINEZ, F.J., ANZUETO, A., BARNES, P.J., BOURBEAU, J., CELLI, B.R., CHEN, R., DECRAMER, M., FABBRI, L.M., FRITH, P., HALPIN, D.M.G., LÓPEZ VARELA, V.M., NISHIMURA, M., ROCHE, N., RODRIGUEZ-ROISIN, R., SIN, D.D., SINGH, D., STOCKLEY, R., VESTBO, J.,

WEDZICHA, J.A. and AGUSTÍ, A., 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 03/01/, vol. 195, no. 5 [viewed Aug 30, 2022], pp. 557-582. Available from: <https://pubmed-1.ncbi.nlm.nih.gov/10013b5n60006.han.medunigraz.at/28128970/> ISSN 1535-4970. DOI 10.1164/rccm.201701-0218PP.

WANG, L., JIN, Y., ZHAO, Q., JIANG, R., WU, W., GONG, S., HE, J., LIU, J. and JING, Z., 2017. Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 12, pp. 3353-3360 DOI 10.2147/copd.s141798.

WANG, Y., LIU, H., MCKENZIE, G., WITTING, P.K., STASCH, J., HAHN, M., CHANGSIRIVATHANATHAMRONG, D., WU, B.J., BALL, H.J., THOMAS, S.R., KAPOOR, V., CELERMAJER, D.S., MELLOR, A.L., KEANEY, J.F., HUNT, N.H. and STOCKER, R., 2010. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nature Medicine*, -03, vol. 16, no. 3 [viewed Sep 9, 2022], pp. 279-285 ISSN 1546-170X. DOI 10.1038/nm.2092.

WANG, Z., SCHREIER, D.A., ABID, H., HACKER, T.A. and CHESLER, N.C., 2017. Pulmonary vascular collagen content, not cross-linking, contributes to right ventricular pulsatile afterload and overload in early pulmonary hypertension. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, -02-01, vol. 122, no. 2 [viewed Jan 28, 2023], pp. 253-263 ISSN 1522-1601. DOI 10.1152/jappphysiol.00325.2016.

WASHKO, G.R., NARDELLI, P., ASH, S.Y., VEGAS SANCHEZ-FERRERO, G., RAHAGHI, F.N., COME, C.E., DRANSFIELD, M.T., KALHAN, R., HAN, M.K., BHATT, S.P., WELLS, J.M., AARON, C.P., DIAZ, A.A., ROSS, J.C., CUTTICA, M.J., LABAKI, W.W., QUEREJETA ROCA, G., SHAH, A.M., YOUNG, K., KINNEY, G.L., HOKANSON, J.E., AGUSTÍ, A. and SAN JOSÉ ESTÉPAR, R., 2019. Arterial Vascular Pruning, Right Ventricular Size, and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Longitudinal Observational Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Aug 15, vol. 200, no. 4, pp. 454-461. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30758975> MEDLINE. ISSN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.201811-2063OC.

WEBER, C., SCHMITT, R., BIRNBOECK, H., HOPFGARTNER, G., VAN MARLE, S.P., PEETERS, P.A.M., JONKMAN, J.H.G. and JONES, C., 1996. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin-receptor antagonist bosentan in healthy human subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Aug, vol. 60, no. 2 [viewed Dec 11, 2021], pp. 124-137. Available from: <https://pubmed-1.ncbi.nlm.nih.gov/10013b5o604c6.han.medunigraz.at/8823230/> ISSN 0009-9236. DOI 10.1016/S0009-9236(96)90127-7.

WEISSMANN, N., LOBO, B., STASCH, J., GHOFrani, H.A., COLL-BONFILL, N., FREY, R., SCHERMULY, R.T., GARCIA-LUCIO, J., BLANCO, I., BEDNORZ, M., TURA-CEIDE, O., TADELE, E., PICHL, A., BRANDES, R.P., GRIMMINGER, J., KLEPETKO, W., JAKSCH, P., RODRIGUEZ-ROISIN, R., SEEGER, W., GRIMMINGER, F., BARBERA, J.A., PARAJULI, N., SEIMETZ, M., PUIG-PEY, R., FERRER, E., PEINADO, V.I., DOMINGUEZ-FANDOS, D. and FYSIKOPOULOS, A.,

2014. Stimulation of soluble guanylate cyclase prevents cigarette smoke-induced pulmonary hypertension and emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 189, no. 11, pp. 1359-1373. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24738736> MEDLINE. ISSN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.201311-2037OC.

WEITZENBLUM, E., HIRTH, C., DUCOLONE, A., MIRHOM, R., RASAHOLINJANAHARY, J. and EHRHART, M., 1981. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, Oct, vol. 36, no. 10, pp. 752-758. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.36.10.752> MEDLINE. ISSN 0040-6376. DOI 10.1136/thx.36.10.752.

WHARTON, J., STRANGE, J.W., MOLLER, G.M.O., GROWCOTT, E.J., REN, X., FRANKLYN, A.P., PHILLIPS, S.C. and WILKINS, M.R., 2005. Antiproliferative Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition in Human Pulmonary Artery Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Jul 01, vol. 172, no. 1, pp. 105-113. Available from: <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/abstract/172/1/105> ISSN ISSN-:1073449X. DOI 10.1164/rccm.200411-1587OC.

WHO's Global Health Estimates., 2020. *The top 10 causes of death*. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

WICK, M.J., BUESING, E.J., WEHLING, C.A., LOOMIS, Z.L., COOL, C.D., ZAMORA, M.R., MILLER, Y.E., COLGAN, S.P., HERSH, L.B., VOELKEL, N.F. and DEMPSEY, E.C., 2011. Decreased Nepriylsin and Pulmonary Vascular Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, February 1, vol. 183, no. 3 [viewed Sep 17, 2022], pp. 330-340. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201002-0154OC> ISSN 1073-449X. DOI 10.1164/rccm.201002-0154OC.

WILKINS, M.R., WHARTON, J., GRIMMINGER, F. and GHOFRANI, H.A., 2008. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*, Jul 01, vol. 32, no. 1, pp. 198-209. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/32/1/198> MEDLINE. ISSN 0903-1936. DOI 10.1183/09031936.00124007.

WROBEL, J.P., THOMPSON, B.R. and WILLIAMS, T.J., 2012. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: A pathophysiologic review. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 31, no. 6, pp. 557-564. Available from: <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1053249812010054> MEDLINE. ISSN 1053-2498. DOI 10.1016/j.healun.2012.02.029.

XIAO, G., LIAN, G., WANG, T., CHEN, W., ZHUANG, W., LUO, L., WANG, H. and XIE, L., 2021. Zinc-mediated activation of CREB pathway in proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells in pulmonary hypertension. *Cell Communication and Signaling*, -10-11, vol. 19, no. 1, pp. 1-16 DOI 10.1186/s12964-021-00779-y.

YE, C., LIAN, G., WANG, T., CHEN, A., CHEN, W., GONG, J., LUO, L., WANG, H. and XIE, L., 2022. The zinc transporter ZIP12 regulates monocrotaline-induced proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells via the AKT/ERK

signaling pathways. *BMC Pulmonary Medicine*, -03-28, vol. 22, no. 1, pp. 1-17 DOI 10.1186/s12890-022-01905-3.

ZEDER, K., AVIAN, A., BACHMAIER, G., DOUSCHAN, P., FORIS, V., SASSMANN, T., TROESTER, N., BRCIC, L., FUCHSJAEGER, M., MARSH, L.M., MARON, B.A., OLSCHESKI, H. and KOVACS, G., 2021. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *The European Respiratory Journal*, -08, vol. 58, no. 2 [viewed Nov 24, 2022], pp. 2100944 ISSN 1399-3003. DOI 10.1183/13993003.00944-2021.

ZHANG, Y., EDVINSSON, L. and XU, C., 2010. Up-regulation of endothelin receptors induced by cigarette smoke—involvement of MAPK in vascular and airway hyper-reactivity. *Scientific World Journal*, Nov 04, vol. 10, pp. 2157-2166. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21057729> MEDLINE. ISSN 1537-744X. DOI 10.1100/tsw.2010.204.

ZHAO, L., OLIVER, E., MARATOU, K., ATANUR, S.S., DUBOIS, O.D., COTRONEO, E., CHEN, C., WANG, L., ARCE, C., CHABOSSEAU, P.L., PONSACOBAS, J., FRID, M.G., MOYON, B., WEBSTER, Z., ALDASHEV, A., FERRER, J., RUTTER, G.A., STENMARK, K.R., AITMAN, T.J. and WILKINS, M.R., 2015. The zinc transporter ZIP12 regulates the pulmonary vascular response to chronic hypoxia. *Nature*, -08, vol. 524, no. 7565, pp. 356–360 ISSN 0028-0836. DOI 10.1038/nature14620.