

Diplomarbeit

**Therapie der pulmonalen Hypertonie in der  
Lungenfibrose - lange überfällig oder gefährlich?**

eingereicht von

**Maximilian Veres**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von Betreuer/innen

**Universitätsassistent/in Jandl Katharina MSc PhD.**

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

Graz, 20.11.2023

## **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, am 20.11.2023

*Maximilian Veres eh*

# Inhalt

Inhalt.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	7
Zusammenfassung.....	8
Abstract.....	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Definition und Klassifikation.....	10
1.1.1 Pulmonale Hypertonie.....	10
1.1.2 Interstitielle Lungenerkrankungen.....	11
1.2 Epidemiologie.....	13
1.3 Diagnostik.....	15
1.4 Pathophysiologie.....	16
1.4.1 Gefäßremodeling.....	17
1.5 Therapieansätze.....	19
2 Material und Methoden.....	20
3 Ergebnisse und Diskussion.....	21
3.1 PAH-Therapie bei ILD-PH.....	21
3.1.1 Prostacyclin-Signalweg.....	21
3.1.2 Endothelin-1-Signalweg.....	25
3.1.3 NO-Signalweg.....	32
3.2 Ausblick.....	38
3.2.1 Immunologische Mechanismen.....	39
3.2.2 Extrazellulärmatrix und Bindegewebe.....	42
3.2.3 Spezifische intrazelluläre Signalwege.....	46
3.2.4 Interzelluläre und endokrine Mechanismen.....	50

3.3 Zusammenfassung.....	54
Quellen .....	55

## Abkürzungsverzeichnis

6-MWD .....	<i>6-minute-waking-distance, 6-Minuten-Gehstrecke</i>
ACE .....	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
ACE2 .....	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme-2</i>
ACh .....	<i>Acetylcholin</i>
AIP .....	<i>Akute interstitielle Pneumonie</i>
ANCA .....	<i>Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper</i>
ANG-I .....	<i>Angiotensin-I</i>
ANG-II .....	<i>Angiotensin-II</i>
APC .....	<i>antigenpräsentierende Zelle</i>
BLM .....	<i>Bleomycin</i>
BP .....	<i>blood pressure, Blutdruck</i>
CaM .....	<i>Calmodulin</i>
cGMP .....	<i>Cyclisches Guanosinmonophosphat</i>
CHK .....	<i>Checkpoint-Kinase</i>
COP .....	<i>Kryptogene organisierende Pneumonie</i>
CTD .....	<i>connective tissue disease, Kollagenose</i>
DAG .....	<i>Diacylglycerol</i>
DIP .....	<i>Desquamative interstitielle Pneumonie</i>
DPLD .....	<i>diffuse parenchymal lung disease</i>
EAA .....	<i>exogen allergische Alveolitis, Hypersensitivitätspneumonitis</i>
eNOS .....	<i>endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase</i>
EPO .....	<i>Erythropoetin</i>
ET-1 .....	<i>Endothelin-1</i>
ETA-Rezeptor .....	<i>Endothelin-A-Rezeptor</i>
ETB-Rezeptor .....	<i>Endothelin-B-Rezeptor</i>
EZM .....	<i>extrazelluläre Matrix</i>
FGF .....	<i>fibroblast growth factor, Fibroblasten-Wachstumsfaktor</i>
HIF .....	<i>Hypoxie-induzierbarer Faktor</i>
HP .....	<i>Hypersensitivitätspneumonitis, exogen allergische Alveolitis</i>
HPV .....	<i>hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion</i>
HZV .....	<i>Herzzeitvolumen</i>

ILD.....	<i>interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung</i>
iNSIP .....	<i>idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie</i>
IP <sub>3</sub> .....	<i>Inositol-1,4,5-trisphosphat</i>
IPF.....	<i>idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathische Lungenfibrose</i>
JAK2.....	<i>Januskinase 2</i>
MCT .....	<i>Monocrotalin</i>
MIF .....	<i>Macrophage migration inhibitory factor</i>
MLKK .....	<i>Myosin-Leichte-Ketten-Kinase</i>
MLKP .....	<i>Myosin-Leichte-Ketten-Phosphatase</i>
mPAP .....	<i>pulmonalarterieller Mitteldruck</i>
NGF.....	<i>nerve growth factor, Nervenwachstumsfaktor</i>
NKT .....	<i>natural killer-T-cell, natürliche Killer-T-Zellen</i>
NPR.....	<i>natriuretic peptide receptor</i>
PAH.....	<i>pulmonalarterielle Hypertonie</i>
PDE-5.....	<i>Phosphodiesterase-5</i>
PDGF .....	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PH .....	<i>pulmonale Hypertonie</i>
PIP <sub>2</sub> .....	<i>Phosphatidylinositolbisphosphat</i>
PKA .....	<i>Proteinkinase A</i>
PKC.....	<i>Proteinkinase C</i>
PPAR .....	<i>Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor</i>
PVR.....	<i>pulmonary vascular resistance, pulmonaler Gefäßwiderstand</i>
QOL.....	<i>Quality of Life, Lebensqualität</i>
RA .....	<i>Rheumatoide Arthritis</i>
RAS .....	<i>Renin-Angiotensin-System</i>
RB-ILD .....	<i>Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung</i>
RVSP .....	<i>rechtsventrikulärer systolischer Druck</i>
sGC .....	<i>soluble guanylate cyclase, lösliche Guanylylcyclase</i>
SLE .....	<i>systemischer Lupus erythematoses</i>
sPAP .....	<i>systolischer pulmonalarterieller Druck</i>
SSc.....	<i>systemische Sklerose</i>
TGF- β1.....	<i>transforming growth factor beta 1</i>
UIP .....	<i>Gewöhnliche interstitielle Pneumonie, Usual interstitial pneumonia</i>
VEGF .....	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Mechanismus der Prostacyclin-induzierten Vasodilatation .....	21
Abbildung 2 Mechanismus der Kontraktion durch Endothelin-1 .....	26
Abbildung 3 pharmakologische Angriffspunkte des NO-cGMP-Signalwegs .....	33

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung von ILDs .....	12
Tabelle 2 histopathologische Muster mit entsprechenden assoziierten Erkrankungen .....	13
Tabelle 3 Studien zum Einsatz von Prostacyclin-Analoga bei ILD-PH .....	24
Tabelle 4 Studien zum Einsatz von Endothelin-Antagonisten bei ILD-PH .....	30
Tabelle 5 Studien zum Einsatz von PDE-5-Inhibitoren und sGC-Stimulatoren bei ILD-PH .....	36

## Zusammenfassung

**Einleitung** Die pulmonale Hypertonie in Assoziation mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD-PH) ist eine schwere Erkrankung der pulmonalen Gefäße mit infauster Prognose, für die es aktuell keine gezielte Therapie gibt. Die Therapie dieser Erkrankung gestaltet sich aufgrund einer sehr komplexen Pathophysiologie, die in vielen Teilen noch wenig verstanden ist, und einer stark heterogenen Gruppe an Grunderkrankungen schwierig.

**Material und Methoden** In dieser Arbeit wurde eine Literaturrecherche zu den aktuellen Forschungsergebnissen zur Therapie der ILD-PH durchgeführt.

**Ergebnisse und Diskussion** Da die vasodilatatorischen Therapieoptionen der pulmonalarteriellen Hypertonie in klinischen Studien für die ILD-PH nur vereinzelt positive Ergebnisse zeigen, werden dringend neue Therapieansätze benötigt. Durch die komplexe Pathophysiologie und Beteiligung zahlreicher Mechanismen in der Krankheitsentstehung gibt es eine ganze Reihe an potenziellen neuen therapeutischen Angriffspunkten. Bei diesen neuen, zum Teil vielversprechenden, Therapieoptionen existieren zum Großteil nur experimentelle Tierstudien, somit werden in Zukunft noch klinische Studien erforderlich sein, um die Wirksamkeit dieser Therapien für die betroffenen Patient\*innen zu zeigen.

## Abstract

**Introduction** Pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease (ILD-PH) is a severe vascular disease with very poor prognosis. Currently, there is no effective treatment for the disease due to a very complex pathophysiology, which, in many aspects, remains poorly understood.

**Materials and Methods** The aim of this literature study was to show the current state of research of therapeutic agents available for the treatment of ILD-PH and to evaluate potential new treatment options.

**Results and Discussion** Clinical trials for the vasodilatory treatment as it is used in pulmonary arterial hypertension have been mostly disappointing in ILD-PH, with only few positive results. Due to the great number of mechanisms involved in the pathogenesis of the disease, there are a various new treatment options suggested by animal models of PH. Further clinical research will be necessary to evaluate these agents and to hopefully establish new effective treatment options for this disease.

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Klassifikation

### 1.1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen mit Beteiligung der Lungengefäße, die zu einem Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) über 20 mmHg führen. Zusätzlich ist für die präkapillären PH-Formen (wie die PH bei Lungenfibrose) ein pulmonaler Wedge-Druck von  $\leq 15$  mmHg und ein pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) von  $>2$  Wood-Units notwendig. Diese Definition dient der Abgrenzung zu den postkapillären Formen, wie der PH bei Linksherzerkrankungen (1).

Der pulmonale Wedge-Druck wird in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessen und dient der Abschätzung des linksatrialen Drucks. Dabei wird über einen Zugang über die V. jugularis eine Pulmonalarterie durch einen Ballon obstruiert, wodurch distal des Ballons eine Angleichung des Drucks an jenen des linken Vorhofs erfolgt, welcher dann gemessen werden kann. Die PVR wird nicht gemessen, sondern aus anderen Parametern nach folgender Gleichung

$$\text{errechnet: } PVR = mPAP - \frac{\text{pulmonalarterieller Wedge-Druck}}{\text{Herzzeitvolumen}} \quad (2).$$

Die ätiologische Einteilung der PH erfolgt in 5 Gruppen, bei denen jeweils weitere Untergruppen nach klinischen, pathophysiologischen und therapeutischen Gesichtspunkten unterschieden werden. Die Gruppenbezeichnungen wurden vor kurzem in der neuen Leitlinie für die PH (1) geändert. Gruppe 1 umfasst die verschiedenen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), Gruppe 2 die PH bei Herzerkrankungen, Gruppe 3 die PH bei Lungenerkrankungen (wie der Lungenfibrose) und/oder Hypoxie, die Gruppe 4 die PH bei pulmonalarterieller Obstruktion (z.B. chronisch thromboembolische PH) und die Gruppe 5 die PH bei unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen. An der grundsätzlichen Einteilung hat sich auch in der neuen Leitlinie nichts verändert (außer einzelne Erkrankungen wie die Lymphangioliomyomatose, die nun der Gruppe 3 zugeordnet wird), jedoch ist die Bezeichnung der Gruppen verändert worden. Anstelle der alten Bezeichnung „PH due to lung disease“ heißt die Gruppe 3-PH nun „PH associated with lung disease“. Diese Änderung geht auf die immer stärker gestützte Beobachtung zurück, dass die PH bei Lungenerkrankungen keine vollständig

kausale Folge der Lungenerkrankung ist, sondern zumindest teilweise auch parallel stattfindende Prozesse ablaufen, die die PH verursachen. Auch gibt es mit der neuen Leitlinie eine Unterteilung in nicht-schwere (non-severe) und schwere (severe) PH anhand der PVR (über bzw. unter 5 Wood-Units). Diese Unterteilung ist aufgrund des prognostischen Unterschieds in Abhängigkeit der PH-Schwere wichtig (1).

Die pulmonale Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen ist eine Komplikation, die prognostisch sehr ungünstig ist, sodass die International Society of Heart and Lung Transplant Guidelines die PH (bestätigt durch Rechtsherzkatheter oder verdächtigere Echokardiographie) bei ILD-Patient\*innen als Indikation für Lungentransplantation empfehlen (3).

### 1.1.2 Interstitielle Lungenerkrankungen

Unter dem Begriff interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs), oder auch diffuse Lungenparenchymerkrankungen (DPLD), ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die, je nach Erkrankung, zu variabler Entzündung und Fibrose der Lunge führen. Die Begriffe Lungenfibrose (pulmonary fibrosis/PF) und interstitielle Lungenerkrankung werden häufig weitgehend synonym verwendet. Klassischerweise erfolgt die Einteilung in ILDs bekannter und unbekannter Ursache (Tabelle 1). Zu ILDs mit unbekannter Ursache zählen unter anderem die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), mit einem der häufigsten Vertreter, der idiopathischen Lungenfibrose (IPF). Die ILDs bekannter Ursache umfassen Erkrankungen, die durch Exposition verschiedener Substanzen (wie Methotrexat oder Asbest) hervorgerufen werden, als auch ILDs im Rahmen von Systemerkrankungen wie Vaskulitiden oder Kollagenosen. Granulomatöse Erkrankungen werden ebenfalls als eigene Gruppe klassifiziert und bilden Überschneidung zwischen bekannten und unbekanntem Ursachen (z.B. Hypersensitivitätspneumonitis (HP, EAA) mit bekannter Ätiologie im Gegensatz zur Sarkoidose mit unbekannter Ursache) (4).

Tabelle 1 Einteilung von ILDs

Bekannte Ursache		Unbekannte Ursache			
Systemerkrankungen	Umweltbedingt	Granulomatös	IIP	Andere seltene Erkrankungen	
v.a. rheumatologische Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis (RA), systemischer Lupus erythematoses (SLE), Vaskulitiden)	Asbestose, Silikose, Methotrexat, Amiodaron	HP	Sarkoidse	IPF, akute interstitielle Pneumonie, idiopathische NSIP	Lymphangiioleiomyomatose, Langerhanszellhistiozytose

Die Klassifizierung der IIPs erfolgt anhand klinischer und histopathologischer Punkte:

- „Major IIPs“
  - Chronisch-fibrosierend
    - Idiopathische Lungenfibrose (IPF)
    - Idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP)
  - Assoziiert mit Rauchen
    - Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)
    - Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
  - Akut/subakut
    - Kryptogene organisierende Pneumonie (COP)
    - Akute interstitielle Pneumonie (AIP)
- Seltene IIPs
  - Idiopathische lymphozytäre interstitielle Pneumonie
  - Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose
- Nicht klassifizierbare IIPs

Die Nomenklatur ist etwas irreführend, da die histopathologischen bzw. radiologischen Bezeichnungen zum Teil den Namen der Krankheitsbilder entsprechen, aber auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. Beispielsweise ist die NSIP (histologische Beschreibung) nicht ident mit dem Krankheitsbild der idiopathischen NSIP, da eine NSIP ebenso bei anderen Erkrankungen, wie Kollagenosen, vorkommt. Ein NSIP-Muster entspricht demnach nicht der

Diagnose, sondern lediglich des histologischen Subtyps der ILD. Gleiches gilt beispielsweise für die UIP und die IPF. Welche Erkrankung vorliegt, kann nicht durch die rein histologische Beschreibung erfasst werden. Zur Veranschaulichung stellt Tabelle 2 exemplarisch einige ILDs mit den zugehörigen Mustern dar.

Daneben sind auch noch weitere seltene histologische Muster (z.B. die akute fibrinöse und organisierende Pneumonie) beschrieben, die jedoch teilweise nicht als eigene Entitäten aufgefasst werden, da unklar ist, ob es sich nicht einfach um Varianten der bekannten IIPs handelt (5–7).

*Tabelle 2 histopathologische Muster mit entsprechenden assoziierten Erkrankungen*

<b>Erkrankung</b>	<b>histopathologisches Muster</b>
IPF, Asbestose, Kollagenosen, Hypersensitivitätspneumonitis (HP)	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP = Usual interstitial pneumonia)
Idiopathische NSIP, RA, Kollagenosen, HP	NSIP
RB-ILD, aber auch Überschneidungen mit HP, DIP oder NSIP sind möglich	Respiratorische Bronchiolitis
DIP (Überschneidungen siehe oben)	DIP
HP, Sarkoidose	Nicht-verkäsende Granulome

## 1.2 Epidemiologie

Die IIPs sind insgesamt seltene Erkrankungen. Den häufigsten Vertreter der IIPs stellt die IPF dar, die jedoch mit einer Prävalenz von etwa 8 pro 100.000 ebenfalls selten ist. Die Erkrankung tritt typischerweise nach dem 50. Lebensjahr auf und eine familiäre Häufung ist in bis zu 11% beschrieben (auch wenn die Erkrankung klassischerweise als idiopathisch gilt, sind genetische Faktoren beschrieben, die zumindest einen Teil der Pathogenese erklären). Der Großteil der Patient\*innen ist Ex-Raucher und Frauen sind seltener betroffen als Männer (8). Bei den sekundären Formen bestehen aufgrund uneinheitlicher Definitionen teilweise starke Schwankungen in den epidemiologischen Daten. Beispielsweise wird für die RA-assoziierte ILD in einer Literaturstudie eine Prävalenz von 1,8-67% beschrieben, je nach Studiengröße und Definition der Erkrankung (9). In einem kürzlich erschienenen großen Meta-Review wurde die Prävalenz der ILD bei Kollagenosen anhand von 237 Publikationen untersucht. Dieser ergab eine ILD-Prävalenz von 47% bei SSc, 41% bei Myositis, 17% bei Sjögren-Syndrom, 56% bei SHARP-Syndrom und 6% bei SLE. Das häufigste morphologische Muster war die NSIP (10). Für ANCA-positive (ANCA = Anti-Neutrophile zytoplasmatische

Antikörper) Vaskulitiden besteht je nach Krankheitsentität und Antikörperkonstellation eine unterschiedliche Prävalenz. So ist für die mikroskopische Polyangiitis eine Prävalenz der ILD von 45%, bei der Granulomatose mit Polyangiitis eine Prävalenz von 23% beschrieben. Besonders hohe Assoziation mit ILD wurde für Anti-MPO-Antikörper (Subtyp der ANCA) gezeigt, die bei 46-71% der ILD-Fälle nachgewiesen wurden (11).

Die epidemiologischen Daten für die pulmonale Hypertonie bei Lungenfibrose zeigen aufgrund der sehr heterogenen Gruppe an Grunderkrankungen erhebliche Unterschiede. Die Prävalenz variiert zusätzlich mit geographischer Lage und Alter und auch die Unterschiede in Datenerhebung und Definition der Krankheit tragen zur Inhomogenität bei. Die Mehrheit der Daten existieren zur IPF.

In einer großen Literaturstudie (12) war das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie bei IPF weltweit ähnlich und wird auf 30-50% geschätzt. Die Daten zur PH-abhängigen Mortalität bzw. Mortalität in Abhängigkeit zum pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) zeigen zum Teil gemischte Ergebnisse, wobei die PH grundsätzlich als sehr schlechter prognostische Faktor gilt (12). Song et al. (13) verglichen die Mortalität bei IPF-Patient\*innen in Abhängigkeit des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP) und konnten Unterschiede in der 1-Jahres-Mortalität von rund 61% bei > 40 mmHg sPAP im Vergleich zu rund 20% bei < 40 mmHg feststellen. Das mediane Überleben betrug entsprechend 10,8 Monate im Vergleich zu 23,7 Monaten (13).

In einer kleinen Studie mit Patient\*innen mit Hypersensitivitätspneumonitis wurde bei 44% der 50 Patient\*innen ein mPAP > 25 mmHg in der Rechtsherzkatheteruntersuchung nachgewiesen (14).

Für die idiopathische NSIP ist in einer kleinen Population eine Prävalenz der ILD-PH von 31,4% beschrieben. Das mediane Überleben betrug rund 1,5 Jahre, verglichen mit rund 4 Jahren bei iNSIP ohne PH (15).

Chang et al. (16) konnten in ihrer Studie bei 18,1% der Patient\*innen mit systemischer Sklerose (SSc) eine pulmonale Hypertonie (RVSP > 35 mmHg) in der Rechtsherzkatheteruntersuchung nachweisen. Auch hier waren die Überlebensraten mit einer alters- und geschlechterkorrigierten Hazard-Ratio von 2,07 im Vergleich zu den Patient\*innen mit SSc ohne Lungenbeteiligung verringert. Interessanterweise war die Sterblichkeit bei Patient\*innen mit

kombinierter PH und restriktiver Ventilationsstörung im Vergleich zu isolierter PH annähernd gleich (16).

Bei der seltenen pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose ergaben Studien eine Prävalenz der PH von 92-100% (17,18).

Eine große Studie aus Deutschland untersuchte 2067 Patient\*innen mit verschiedenen PH-Formen und konnte zeigen, dass die Prognose der Gruppe 3 PH deutlich schlechter als die der PAH ist (5-Jahre-Überleben 38,1% im Vergleich zu 59,4%). Vor allem die Subgruppe der ILD-PH-Patient\*innen zeigte besonders infauste Prognosen mit 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 71,9%, 40,3% und 22,5% bei optimaler Therapie (19).

### 1.3 Diagnostik

Die Diagnose der PH bei Lungenerkrankungen ist aufgrund der unspezifischen klinischen Zeichen oft schwierig. Auch die Überlappung von Symptomen der PH mit jenen der assoziierten Lungenerkrankung erschweren die Diagnose weiter. Klinisch überwiegen die Folgen der Rechtsherzinsuffizienz, insbesondere bei Belastung. Zeichen, die an das Vorliegen einer PH denken lassen sollten, sind vor allem Zeichen der Rechtsherzbelastung, die sich in EKG, Labor (NT-proBNP), kardiopulmonalen Belastungstests oder Echokardiographie äußern können. Im Thoraxröntgen können bei den meisten Patient\*innen mit PH typische Zeichen, wie Vergrößerung des rechten Ventrikels und Betonung der Pulmonalarterien gezeigt werden, jedoch eignet sich das Thoraxröntgen nicht zum Ausschluss einer PH. Lungenfunktionstests und die arterielle Blutgasanalyse dienen vor allem der Differenzierung der verschiedenen PH-Gruppen. Die Echokardiographie liefert Informationen über Funktion und Morphologie des Herzens und hämodynamische Parameter, ist aber nicht für eine Diagnosestellung ausreichend. Auch andere bildgebende Verfahren wie die CT und MRT können in der Diagnosefindung nützlich sein, ebenso wie kardiopulmonale Belastungstests, die Hinweise auf die zugrundeliegende bzw. assoziierte Erkrankung liefern können. Goldstandard für die Diagnosestellung ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung, die neben der Diagnose und ätiologischen Zuordnung der PH auch für die Evaluierung für die Lungentransplantationen wichtig ist (1).

## 1.4 Pathophysiologie

Die Regulation des Blutdruckes (BP) im Lungenkreislauf erfolgt im Gegensatz zum Körperkreislauf kaum durch nervale und humorale Mechanismen. Er wird unter anderem durch die zusätzliche Durchblutung von zuvor weniger durchbluteten Kapillaren bei Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) reguliert. Dadurch nimmt der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) bei Erhöhung des HZV, also Erhöhung des Perfusionsdrucks, ab, was damit einem Anstieg des Strömungswiderstands entgegenwirkt. Zusätzlich erlaubt eine hohe Dehnbarkeit der Lungengefäße eine passive Änderung des Gefäßdurchmessers, was ebenfalls den PVR senkt und damit den Strömungswiderstand niedrig hält. Ein weiterer wichtiger Mechanismus zur Regulation des PVR ist die hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion (HPVC, auch Euler-Liljestrand-Mechanismus). Bei alveolärer Hypoxie führt die Senkung des Sauerstoffpartialdrucks (z.B. durch verminderte Ventilation) zur Vasokonstriktion und damit zur Umleitung des Blutes in besser belüftete Lungenabschnitte, was ein Ventilations-Perfusions-Mismatching verhindert (20,21). Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf einen „O<sub>2</sub>-Sensing-Mechanismus“ in den Mitochondrien der glatten Gefäßmuskelzellen zurückzuführen. Bei Hypoxie entsteht in der Atmungskette durch das verminderte Sauerstoffangebot weniger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, was zu einer Imbalance von oxidierten und reduzierten Redox-Paaren führt. Dadurch werden K<sup>+</sup>-Kanäle durch Reduktion von Sulfhydrylgruppen geschlossen und in weiterer Folge kommt es dadurch zu Depolarisation und Vasokonstriktion (22).

Die HPVC ist notwendig, um eine schlechte Oxygenierung durch wenig ventilierte Lungenareale zu umgehen und die systemische Sauerstoffversorgung aufrecht zu erhalten. Wenn größere Bereiche der Lunge durch diesen Mechanismus weniger perfundiert werden, kann zwar immer noch lange eine ausreichende Oxygenierung erfolgen, allerdings nur unter Anstieg des PVR und damit des BP im Lungenkreislauf. Diese Veränderung ist im akuten Stadium grundsätzlich reversibel, lange oder wiederholte Episoden von Hypoxie können allerdings, neben den zahlreichen anderen Mechanismen, auch zum irreversiblen Umbau der pulmonalen Gefäße (Gefäßremodeling) beitragen (23).

In älteren Arbeiten findet sich häufig noch die Information, dass die HPVC als direkte Folge der Fibrose der führende Mechanismus bei der Entstehung der PF-

PH ist. Diese Ansicht wurde aber bereits durch zahlreiche neue Arbeiten angefochten (siehe Kapitel „Ausblick“). Aufgrund der großen Menge an Evidenz, die die Beteiligung einer Vielzahl an komplexen Mechanismen und Interaktionen aufzeigen, ist die Auffassung der HPVC als alleinige treibende Kraft der PF-PH heute obsolet, was sich auch in der zuvor angesprochenen neuen Nomenklatur der Leitlinie widerspiegelt (1). Beispielsweise korreliert das Ausmaß der restriktiven Einschränkung nicht unmittelbar mit dem Ausmaß der PH. Gleichzeitig überschneiden sich aber wahrscheinlich die Mechanismen der fibrotischen Veränderungen teils mit jenen der PH bzw. des Gefäßremodelings. Profibrotische Leukotriene, TNF- $\alpha$ , PDGF und Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) sind vermutlich sowohl an der Fibrose als auch den vaskulären Veränderungen beteiligt (24). Störungen im Endothelin- und dem NO-Signalweg werden ebenfalls diskutiert, was den Einsatz von Medikamenten der PAH, die an diesen Signalwegen angreifen, erklärt (23).

Die beschriebenen Umstände verdeutlichen, dass die PH bei ILDs wahrscheinlich keine direkte Folge der fibrotischen Schädigung ist, sondern eher ein parallel stattfindender Prozess ist, der ähnlich der PAH eine Störung verschiedener Regulationsmechanismen des pulmonalen Gefäßsystems widerspiegelt. Auch existieren morphologische Unterschiede zwischen Patient\*innen mit Lungenfibrose ohne PH und Patient\*innen mit PH bei Lungenfibrose, was ebenfalls spezifische Mechanismen zur Entwicklung der PH nahelegt (25,26).

#### 1.4.1 Gefäßremodeling

Eine zentrale Veränderung bei der PF-PH ist neben der interstitiellen Fibrose die Beteiligung des pulmonalen Gefäßsystems. Die frühere Annahme, die HPVC sei die einzig treibende Kraft der PH, ist mittlerweile obsolet (siehe oben). Die Pathophysiologie der Gefäßveränderungen bei PF-PH ist ein weitaus komplexerer Prozess, der ein kompliziertes Zusammenspiel von Epithel, Bindegewebe und Gefäßsystem umfasst, welches über eine Vielzahl von Mechanismen reguliert wird. Im Zentrum stehen Veränderungen wie die muskuläre Verdickung der Gefäßwände, Vasokonstriktion und perivaskuläre Fibrose (27).

Hypoxie führt neben der HPVC vor allem auch über die Hochregulation von HIF (Hypoxie induzierter Faktor) und entsprechenden Signalwegen (u.a. über Erhöhung der Anzahl an Adenosin-Rezeptoren) zu pulmonalen

Gefäßveränderungen. Daneben spielt eine erhöhte Neigung zur Vasokonstriktion durch Faktoren wie Endothelin-1 und natriuretische Peptide, deren Spiegel sowohl bei Patient\*innen mit PH als auch PF erhöht sind, eine Rolle. Auch die Regulation von unter anderem Zellproliferation und Entzündungsprozessen durch Rho-Kinase- und Renin-Angiotensin-Signalwege sind gestört. Verschiedene Immunzellen (u.a. Makrophagen, Natürliche Killer T-Zellen) sind über eine Reihe von Mechanismen ebenfalls zentral an der Pathogenese beteiligt. Auch perivaskuläre Prozesse, wie eine erhöhte EZM-Deposition durch Hyaluronan-Einlagerungen, dessen Abbauprodukte über Rho-A-ähnliche Mechanismen weiter zur Gefäßsteifigkeit führen, tragen zur Entstehung der Erkrankung bei (28). Eine weitere wesentliche Beobachtung ist, dass es sich bei der PF und der PF-PH um zwei differenziert zu betrachtende Ausprägungen der Erkrankung handelt. Während zwar im Bereich der fibrotischen Läsionen generell auch das Gefäßsystem mitbetroffen ist, scheint für die Entwicklung einer PF-PH eine globale Beteiligung des Gefäßsystems und der Lunge notwendig zu sein, um die typischen hämodynamischen Auswirkungen zu verursachen. Kim et al. (29) konnten aufgrund dieser Beobachtungen ableiten, dass Eisenablagerungen und die alveolär-septale Kapillardichte im nicht-fibrotischen Lungengewebe ein Prädiktor für das Vorliegen einer PH ist, da eine Assoziation zum RVSP besteht (29). Ruffenach et al. (26) konnten ebenfalls die Unterschiede zwischen PF-Patient\*innen und PF-PH-Patient\*innen zeigen. Beide Gruppen zeigten zwar Korrelationen zwischen PF (gemessen am Ashcroft-Score) und Grad der Gefäßwandverdickung, jedoch war das Ausmaß des Remodelings bei der PF-PH-Gruppe sowohl im fibrotischen und insbesondere auch im nicht-fibrotischen Gewebe signifikant größer. Die Autor\*innen untersuchten außerdem noch eine Beteiligung des Transkriptionsfaktors Slug, der an der Regulation von Zellproliferation und Extrazellulärmatrix (EZM)-Remodeling beteiligt ist. Die Expression von Slug war in den Makrophagen der PF-PH-Patient\*innen im Vergleich zu den PF-Patient\*innen signifikant erhöht. Die Inhibierung von Slug im Tierversuch hatte zwar keinen Effekt auf die Fibrose, konnte aber das Gefäßremodeling und damit die PH vermindern (26).

## 1.5 Therapieansätze

Grundsätzlich gibt es bei der ILD-PH drei Therapieansätze: die Therapie der Grunderkrankung, die spezifische Therapie der PH und die Therapie von Komorbiditäten bzw. Komplikationen der Erkrankung. Im Zentrum stehen aktuell die Therapie der Grunderkrankung (anti-fibrotische Therapie, Immunsuppression oder auch Sauerstoffverabreichung) und kardiopulmonale Rehabilitationsprogramme (1,25).

Für die vasodilatatorischen Therapieansätze der PAH gibt es sehr gemischte Ergebnisse. Diese werden in Kapitel 3.1 genauer besprochen. Ein Ausblick auf zukünftige neue Therapieansätze wird in Kapitel 3.2 gegeben.

## 2 Material und Methoden

Die Grundlage für diese Arbeit ist eine ausführliche Literaturrecherche zur Darstellung des aktuellen Forschungsstandes therapeutischer Interventionsmöglichkeiten der pulmonalen Hypertonie bei interstitiellen Lungenerkrankungen bzw. der Lungenfibrose. Für die Literatursuche wurde primär die Datenbank „PubMed“ mit dem Suchwerkzeug „PubMed Search Builder“ verwendet, womit unter anderem die Suche nach Kombinationen der Suchbegriffe „pulmonary hypertension“, „pulmonary fibrosis“, „interstitial lung disease“ und „therapeutic use“ erfolgte. Ergänzend wurde nach spezifischen Erkrankungen und Einsatz spezifischer Substanzen zusätzlich direkt gesucht.

Neben „PubMed“ wurden auch die Plattformen „UpToDate“ und „Google Scholar“ und krankheitsspezifische Leitlinien genutzt. In den für die Arbeit verwendeten Literaturstellen wurden darüber hinaus die Quellenverzeichnisse auf potenziell verwendbare Literatur durchsucht.

Zur systematischen Verwaltung der Quellen wurde das Literaturverwaltungsprogramm „Zotero“ verwendet.

Für die Erstellung der Abbildungen wurde das Online-Programm BioRender.com verwendet.

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 PAH-Therapie bei ILD-PH

#### 3.1.1 Prostacyclin-Signalweg

##### 3.1.1.1 Physiologie

Prostanoide sind Metabolite der Arachidonsäure und werden unterteilt in die Prostaglandine und Thromboxane (benannt nach ihrem hauptsächlichsten Bildungsort, den Thrombozyten). Das Prostacyclin (=Prostaglandin I<sub>2</sub> oder PGI<sub>2</sub>) wird im Gefäßendothel gebildet und führt durch Relaxation der Muskulatur zur Vasodilatation. Außerdem bewirkt es eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur. Prostacyclin bindet dabei an seinen membranständigen, G-Protein-gekoppelten Rezeptor IP (IP=Prostacyclin-Rezeptor), wodurch die Adenylylcyclase aktiviert wird, was zum Anstieg des cAMP führt. Das cAMP aktiviert eine PKA (Proteinkinase A), was zur Öffnung von Ca<sup>2+</sup>-abhängigen K<sup>+</sup>-Kanälen führt. Die folgende Hyperpolarisation führt zur Relaxation der Gefäßmuskulatur und damit zur Vasodilatation (Abbildung 1) (30,31). Prostacyclin ist bei physiologischen Temperaturen und pH-Werten instabil, weshalb für den therapeutischen Einsatz bevorzugt chemisch stabilere Prostacyclin-Analoga wie Treprostinil oder Iloprost verwendet werden (32).

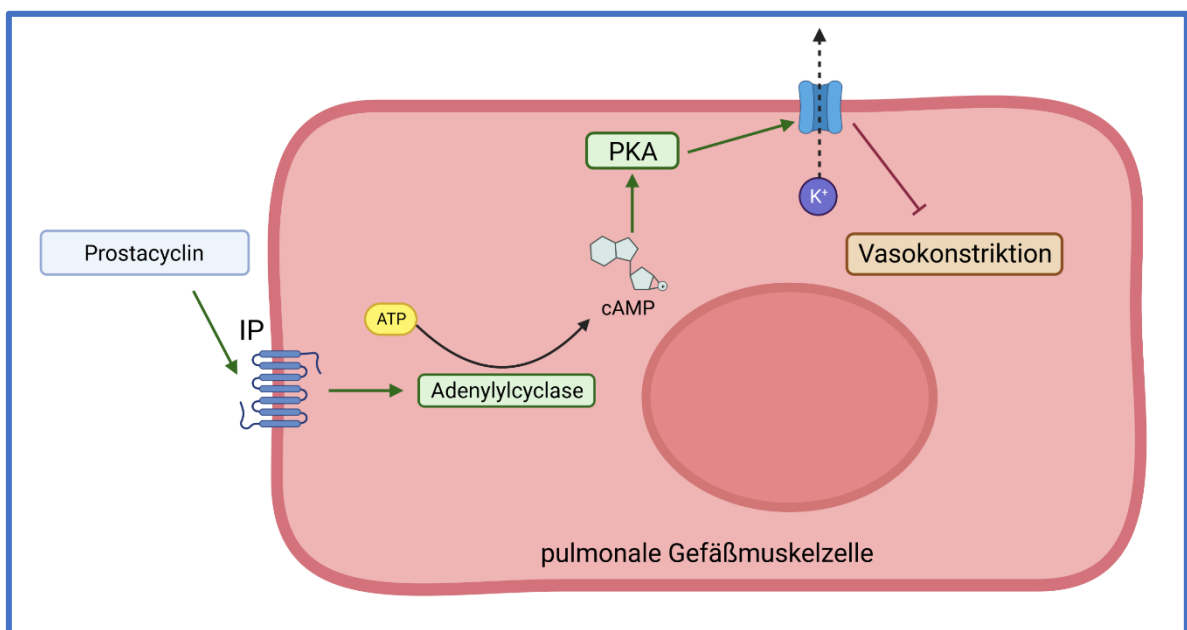


Abbildung 1 Mechanismus der Prostacyclin-induzierten Vasodilatation

### 3.1.1.2 Treprostinil

#### Pharmakologie

Treprostinil ist in mehreren Arzneiformen verfügbar, die sich in ihrer Pharmakokinetik unterscheiden. Bei der Therapie der PAH wird es bevorzugt in Form von Subkutanpumpen eingesetzt, die Studien zur ILD-PH fokussieren sich primär auf die inhalative Verabreichung. Die Inhalation führt rasch zum Anstieg der Plasmakonzentration mit einem Erreichen der maximalen Konzentration innerhalb von 5-30 Minuten. Die Metabolisierung erfolgt über verschiedene CYP-Enzyme, wodurch sich potenziell eine Interaktion, vor allem mit CYP2C8- und CYP2C9-induzierenden oder hemmenden Substanzen, ergibt (33).

Treprostinil ist ein Prostacyclin-Analogon und bindet neben dem IP-Rezeptor auch an die Rezeptoren für Prostaglandin D<sub>2</sub> (DP<sub>1</sub>) und Prostaglandin E<sub>2</sub> (EP<sub>2</sub>). Auch die Bindung an diese Rezeptoren führt über die Aktivierung der Adenylylcyclase zu den oben beschriebenen Effekten (31). Darüber hinaus bewirkt die Bindung an EP<sub>2</sub> eine Hemmung der Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten, der Fibroblasten-Proliferation und übermäßiger Kollagenproduktion. Die über DP<sub>1</sub>-vermittelten Effekte sind neben Vasodilatation eine Hemmung der Rekrutierung von Entzündungszellen und EZM-Synthese (34).

Im Tierversuch konnte eine protektive Wirkung auf Lungenfunktion, Lungenfibrose und Gefäßumbau („vascular remodeling“) von Treprostinil nachgewiesen werden. Dazu wurde die Substanz an Mäusen mit Bleomycin (BLM)-induzierter Lungenfibrose getestet. Die Ergebnisse weisen somit auf weitere therapeutische Effekte des Treprostinils beim Einsatz bei der PH, insbesondere bei fibrosierenden Lungenerkrankungen, hin (35). Ein antifibrotischer Effekt konnte auch im menschlichen Gewebe gezeigt werden. Gewebeproben von Patient\*innen mit IPF wurden mit Treprostinil bzw. einer Vergleichssubstanz vorbehandelt und anschließend mit PDGF, TGF-β1 oder einer Kombination aus beiden stimuliert. Treprostinil hatte einen hemmenden Effekt auf die durch PDGF und TGF-β1 induzierten pro-fibrotischen Effekte auf Lungenfibroblasten (36).

#### Einsatz in der ILD-PH

Waxman et al. (37) testeten in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie mit 326 Patient\*innen den Einsatz von inhalativ verabreichten Treprostinil bei Patient\*innen mit PH und assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen. In der Studie konnte gezeigt werden, dass inhalatives

Treprostinil signifikant zu einer Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD), einer Senkung des NT-proBNP und einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Krankheitsverschlechterung im Vergleich zur Placebo-Gruppe geführt hat. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten von früheren retrospektiven Studien, bei denen ebenfalls positive Auswirkungen und die Sicherheit von inhaliertem Treprostinil beobachtet wurden (37,38). Als Limitationen der Studie sind vor allem eine relativ kurze Studiendauer und die nicht einheitliche Überprüfung der vordefinierten Faktoren für Krankheitsverschlechterung zu nennen. Auch geben die Autor\*innen keine differenzierten Daten für Subgruppen der Studienpopulation an und somit auch keine Beurteilung des Therapieerfolgs in Abhängigkeit der Krankheitsschwere. Interessanterweise hat eine nachträgliche Datenanalyse auch eine Verbesserung der forcierten Vitalkapazität in der Treprostinil-Gruppe ergeben. Diese Erkenntnis könnte ein weiterer Hinweis für die antifibrotische Wirkung des Treprostinils sein (39). Eine weitere Studie (40) mit intravenös verabreichten Treprostinil zeigte bei Patient\*innen mit fortgeschrittener PF-PH (definiert als  $mPAP \geq 35\text{mmHg}$ ), die nicht für eine Lungentransplantation geeignet waren, signifikante Verbesserungen der rechtsventrikulären Funktion und der untersuchten hämodynamischen Parameter, ohne dabei die Oxygenierung zu verschlechtern (40).

Aktuell ist eine Studie in der Rekrutierungsphase, die den Einsatz von inhalativ verabreichtem Treprostinil bei Patient\*innen mit IPF erforschen soll.

(Clinicaltrials.gov-ID: NCT04708782)

Treprostinil zeigt unter den untersuchten Substanzen für die PAH-Therapie wahrscheinlich die vielversprechendsten Ergebnisse. Auch in der aktuellen Leitlinie (1) wird das inhalativ verabreichte Treprostinil aufgrund der positiven Ergebnisse der INCREASE-Studie (37) als Therapieoption bei der ILDPH erwogen, auch wenn die Datenlage für eine klare Empfehlung noch zu gering ist.

### 3.1.1.3 Iloprost

Auch Iloprost wird in den Studien zur ILDPH zur Umgehung eines Ventilations-Perfusions-Mismatch inhalativ verabreicht. Die Substanz wird über  $\beta$ -Oxidation metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden. Das Wirkprofil ist mit einer hohen Affinität zum IP-Rezeptor dem endogenen  $PGI_2$  sehr ähnlich (41). Auch für Iloprost konnte eine anti-fibrotische Wirkung bei Bleomycin-induzierter Fibrose im Tierversuch nachgewiesen werden (42).

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie mit 51 Patient\*innen wurde die Sicherheit des Einsatzes von inhalativ verabreichten Iloprost bei Patient\*innen mit IPF und PH getestet. Als sekundäre Endpunkte wurden zusätzlich klinische Parameter (6-Minuten-Gehstrecke, Borg-Skala, Sauerstoffsättigung und klinischer Status) zur Messung des Therapieerfolges erhoben. Die Sicherheit der Medikation im Vergleich mit dem Placebo konnte gezeigt werden, die sekundären Endpunkte wurden bei der kleinen Studienpopulation und kurzen Studiendauer jedoch nicht erreicht (43). Olschewski et al. (44) verglichen die Effekte von intravenösen (Epoprostenol) und inhalierten Prostanoiden (Iloprost) bei acht Patient\*innen mit Lungenfibrose und PH. Die intravenöse Gabe des Epoprostenols führte zu systemischen Blutdruckabfällen und erniedrigter arterieller Sauerstoffsättigung. Das inhalativ verabreichte Iloprost wurde dagegen gut toleriert und zeigte bessere Auswirkungen auf hämodynamische Parameter und den Gasaustausch (44). Somit existieren für Iloprost derzeit noch keine direkten Hinweise für positive therapeutische Effekte und generell ist die Datenlage sehr gering. Es wird noch weitere Forschung notwendig sein, um den möglichen Vorteil eines Einsatzes von Iloprost zu zeigen.

*Tabelle 3 Studien zum Einsatz von Prostacyclin-Analoga bei ILD-PH*

<b>Intervention</b>	<b>Erkrankung</b>	<b>Anzahl an Patient*innen</b>	<b>Mittlerer mPAP (falls vorhanden)</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>Referenz</b>
Treprostinil (inhalativ)	ILD-PH (mPAP $\geq$ 25mmHg, PVR $>$ 3WU und Wedge-Druck $\leq$ 15mmHg)	326		Verbesserung der 6-MWD und forcierten Vitalkapazität, Senkung des NT-proBNP	Waxman et al., Nathan et al. (37,39)
Treprostinil (i.v.)	PF-PH (mPAP $\geq$ 35mmHg)	15	66% hatten mPAP $\geq$ 40mmHg und 47% hatten mPAP $\geq$ 50mmHg.	Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion und Hämodynamik ohne die Oxygenierung zu verschlechtern	Saggar et al. (40)
Treprostinil (inhalativ)	ILD (IPF)	396		ausständig	NCT04708782

Iloprost (inhalativ)	ILD-PH (RVSP >35mmHg oder mPAP >25 mmHg)	51		Sicherheit wurde gezeigt	Krowka et al. (43)
Iloprost (inhalativ)	PF-PH („peak systolic pulmonary pressure“ >50mmHg oder mPAP >30mmHg)	8	44.1 (±4.2) mmHg	Gute Toleranz, Verbesserung der Hämodynamik und Gasaustausch	Olschewski et al. (44)

### 3.1.2 Endothelin-1-Signalweg

#### 3.1.2.1 Pathophysiologie

Endothelin-1 (ET-1) ist ein vasoaktives Peptid, das vor allem im Gefäßendothel synthetisiert wird. Neben dem ET-1 existieren noch die beiden anderen Isoformen ET-2 und ET-3, die unter anderem im Nervensystem und in der Niere gebildet werden. Das ET-1 bindet an die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren ETA und ETB. Die Bindung an den ETA-Rezeptor, der primär in den glatten Gefäßmuskelzellen lokalisiert ist, führt über Aktivierung der Phospholipase C zur Spaltung von Phosphatidylinositolbisphosphat (PIP<sub>2</sub>) in Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP<sub>3</sub>). IP<sub>3</sub> bewirkt im sarkoplasmatischen Retikulum (SR) durch Bindung an seinen IP<sub>3</sub>-Rezeptor eine Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung. Dadurch kommt es zur Komplexbildung von Calmodulin (CaM) mit der Myosin-Leichte-Ketten-Kinase (MLKK), was eine Phosphorylierung der Myosin-Leichte-Kette mit nachfolgender Kontraktion bewirkt. DAG verstärkt diese Wirkung durch Aktivierung der Proteinkinase C (PKC), was zur Hemmung der Myosin-Leichte-Ketten-Phosphatase (MLKP) führt (Abbildung 2). Die Bindung an den ETB-Rezeptor bewirkt über eine NO-Freisetzung im Gefäßendothel eine Vasodilatation, wobei grundsätzlich die vasokonstriktorischen Effekte über den ETA-Rezeptor überwiegen, was das Endothelin-1 zu einem sehr potenten Vasokonstriktor macht (45–48).

Daneben sind auch fibrosierende Effekte des Endothelin-1 beschrieben. Diese werden auf Aktivierung und Proliferation von Fibroblasten, Gefäßremodeling und Regulation von Gefäßtonus, Apoptose und Entzündungsreaktionen zurückgeführt (49–51).

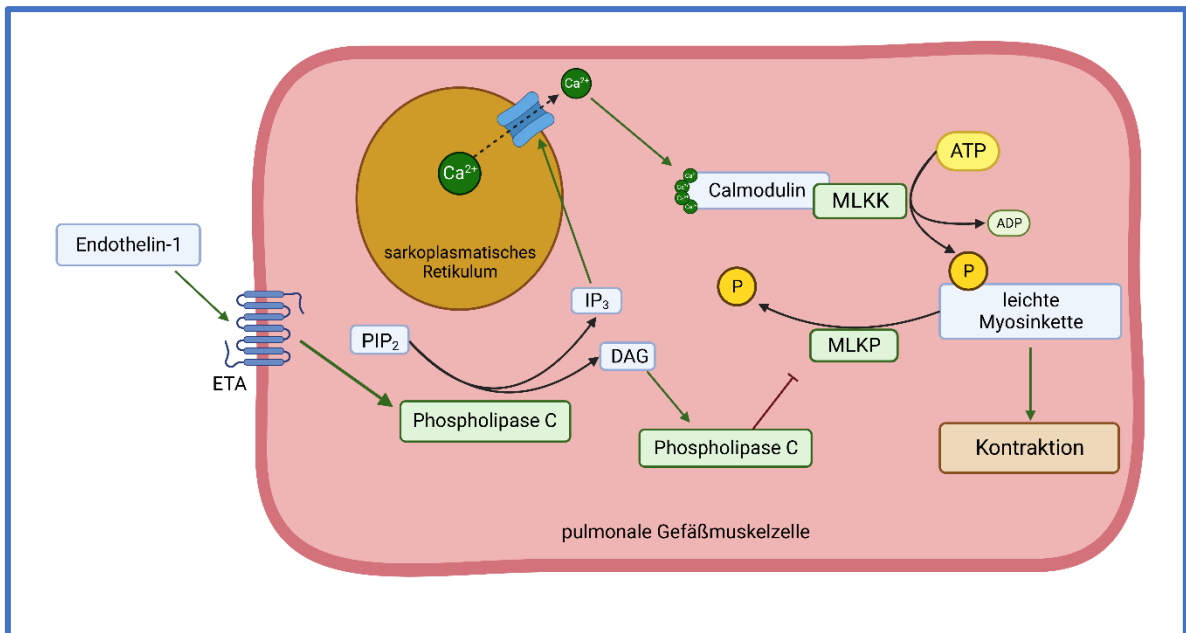


Abbildung 2 Mechanismus der Kontraktion durch Endothelin-1

Die Regulation der Endothelin-Freisetzung ist komplex. Es wurden zahlreiche Stimuli identifiziert, die die Transkription des Endothelin-1 beeinflussen, darunter Hypoxie, Stress und Angiotensin II (47). Bei Patient\*innen mit ILD und insbesondere bei Patient\*innen mit ILD-PH konnten erhöhte arterielle ET-1-Konzentrationen nachgewiesen werden (52).

Die beschriebenen Gegebenheiten machen das Endothelin-1 daher neben der PAH auch zum therapeutischen Angriffspunkt für die ILD-PH.

### 3.1.2.2 Bosentan

#### Pharmakologie

Die Verabreichung von Bosentan erfolgt oral. Durch die Metabolisierung über CYP-Enzyme entstehen zwei Metabolite, wovon einer etwa eine 20-prozentige Aktivität von Bosentan aufweist. Arzneimittelinteraktionen mit Bosentan sind für diverse Substanzen beschrieben, vor allem durch Hemmung oder Induktion von CYP2C9 und CYP3A4. Bosentan wirkt antagonistisch an den ETA- und ETB-Rezeptoren. Daraus folgt, über die oben beschriebenen Mechanismen, eine Gefäßmuskelrelaxation mit resultierender Verringerung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (48).

Im Tiermodell konnte bei der IPF eine Abnahme des Anteils an Bindegewebe in der Lunge unter Anwendung von Bosentan gezeigt werden. Diese Beobachtung

weist ebenfalls auf eine pathophysiologische Bedeutung des ET-1 in der Pathogenese von sowohl PH als auch IPF hin (51).

#### Einsatz bei ILD-PH

Es konnte bei IPF-Patient\*innen eine gute Verträglichkeit von oral verabreichten Bosentan gezeigt werden. Allerdings muss auf ein potentielles Ventilations-Perfusions-Mismatching geachtet werden, das vor allem bei körperlicher Anstrengung klinische Auswirkung haben könnte. In der beschriebenen Studie mit 12 Patient\*innen wurde ein Fall von Ventilation-Perfusions-Mismatching beobachtet, der (in Ruhe) jedoch keine klinischen Zeichen der Hypoxämie gezeigt hat (53).

In der BUILD-1-Studie (54) wurde mittels randomisiertem, doppelblindem, Placebo-kontrolliertem Studiendesign der Effekt von oral verabreichtem Bosentan bei Patient\*innen mit IPF untersucht. Es konnte kein Vorteil von Bosentan in der Verbesserung der 6-MWD im Vergleich zum Placebo gezeigt werden. Allerdings führte Bosentan zu positiven Ergebnissen bei den sekundären Endpunkten Lebensverlängerung, Lebensqualität (QOL-Fragebogen „Short-Form 36“ und „St. George’s Respiratory Questionnaire“) und Krankheitsverschlechterung.

Interessanterweise konnte ein stärkerer therapeutischer Effekt von Bosentan bei Biopsie-bestätigten IPF-Fällen gezeigt werden (54). In der nachfolgenden BUILD-3-Studie mit 616 Patient\*innen mit Biopsie-bestätigter IPF konnten jedoch keine Verzögerung der Krankheitsverschlechterung oder des Todes durch Bosentan beobachtet werden. Auch die Lebensqualität und Dyspnoe wurden nicht signifikant durch Bosentan beeinflusst (55). Eine weitere randomisierte Doppelblindstudie konnte bei 60 Patient\*innen mit fibrosierenden idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) ebenfalls keine Verbesserung von hämodynamischen Parametern oder Symptomen durch Bosentan gegenüber einem Placebo nachweisen (56).

Im Gegensatz dazu konnte eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit IPF-Patient\*innen mit mild bis moderater PH und organisiertem Honeycombing eine Verbesserung der Überlebensraten und Parameter für „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (ADL) und Hämodynamik unter einer Bosentan-Therapie zeigen (57).

Die zum Teil auch großen klinischen Studien für Bosentan zeigen somit insgesamt eher negative Ergebnisse, was daher gegen den Einsatz der Substanz bei der ILD-PH spricht.

#### Einsatz bei CTD-ILD-PH (CTD = connective-tissue-disease)

Mittoo et al. (58) untersuchten in einer retrospektiven Studie den Einsatz von Bosentan bei 13 Patient\*innen mit Kollagenosen (7 mit systemischer Sklerose, 2 mit rheumatoider Arthritis und 4 mit Überlappungssyndromen) und assoziierter ILD-PH. Bei Krankheitsverschlechterung wurden die Patient\*innen auf eine Therapie mit Sildenafil oder eine Kombinationstherapie der beiden Substanzen umgestellt. Die Therapie wurde gut toleriert, ein therapeutischer Effekt konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Außerdem stammte die kleine Studienpopulation aus einem Tertiärversorgungszentrum in Kanada zur PH-Evaluation und stellt somit womöglich kein repräsentatives Kollektiv dar (58). Auch weitere prospektive Studien, die die Anwendung von Bosentan bei ILD-PH bei systemischer Sklerose untersuchten, konnten keine therapeutische Effekte nachweisen (59,60).

#### 3.1.2.3 Ambrisentan

##### Pharmakologie

Ambrisentan wirkt antagonistisch an den Rezeptoren für ET-1 mit sehr hoher Affinität zum ETA- im Vergleich zum ETB-Rezeptor. Die orale Aufnahme führt nach etwa 2 Stunden zur maximalen Plasmakonzentration, wo die Substanz fast ausschließlich an Plasmaproteine gebunden vorliegt. Die Ausscheidung erfolgt, nach der Metabolisierung über verschiedene Mechanismen (u.a. CYP-Enzyme), hauptsächlich gastrointestinal und zu einem kleineren Anteil renal (61).

##### Einsatz bei ILD-PH

In der ARIES-3-Studie (62) wurde Ambrisentan bei verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie getestet, darunter PAH, PH bei CTD, Herzinsuffizienz oder COPD, PH durch Medikamenteneinwirkung und auch ILD-PH. Es konnte bei allen Subgruppen eine Verbesserung der 6-MWD durch Ambrisentan gezeigt werden, außer bei den ILD- und COPD-Subgruppen. Interessanterweise zeigte die ILD- und COPD-Gruppe trotzdem eine etwa gleich starke Reduktion des BNP's wie die Gruppen mit Verbesserung der 6-MWD. Diese Beobachtung geht womöglich auf eine Progression der Grunderkrankung zurück, denn bereits bei den Baseline-Messungen zeigten die Subgruppen für ILD und COPD eine weniger schwere PH

bei gleichzeitig größeren Einschränkungen der körperlichen Belastung, gemessen an der 6-MWD (62).

Eine randomisierte Studie, die eine mögliche Verzögerung der Krankheitsprogression bei 492 IPF-Patient\*innen (mit und ohne PH) untersuchte, wurde frühzeitig abgebrochen, da eine vorzeitige Datenanalyse eine schnellere Krankheitsprogression, eine Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhte Hospitalisierungsraten durch Ambrisentan ergab. Diese Verschlechterung ist möglicherweise auf eine durch die ETA-Blockade verursachte gestörte vaskuläre Reaktion auf außergewöhnlichen respiratorischen Stress, wie Infektionen oder Exazerbation der Erkrankung, zurückzuführen. Auch könnte die selektive ETA-Blockade durch Ambrisentan für eine andere Wirkung als beispielsweise Bosentan (nicht-selektiver Endothelin-Antagonist), bei dem die zuvor dargestellten Studien zur ILD keine derartigen Verschlechterungen zeigten, verantwortlich sein (63). Aufgrund der negativen Ergebnisse und der potenziellen Krankheitsverschlechterung durch Ambrisentan wird auch in der ESC-Leitlinie (1) eine Empfehlung gegen den Einsatz von Ambrisentan bei der IPF-PH ausgesprochen.

#### 3.1.2.4 Macitentan

##### Pharmakologie

Die Substanz Macitentan ist eine Weiterentwicklung von Bosentan mit dem Ziel, eine höhere Wirksamkeit und Sicherheit aufzuweisen. Macitentan und sein aktiver Metabolit ACT-132577 binden an ETA- und ETB-Rezeptoren und verhindern damit die Endothelin-1-induzierte  $Ca^{2+}$ -Freisetzung (64). Bei oraler Aufnahme erreicht die Substanz langsam in bis zu 30 Stunden die maximale Plasmakonzentration, die Halbwertszeit beträgt etwa 16 Stunden. Nach der Metabolisierung über diverse CYP-Enzyme wird es hauptsächlich renal ausgeschieden (65).

Macitentan scheint gegenüber anderen Endothelin-1-Antagonisten wie Bosentan oder Ambrisentan ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (u.a. Lebertoxizität) zu haben. Außerdem besitzt es eine höhere Rezeptoraffinität, was eine höhere pharmakologische Aktivität erklärt (66,67).

##### Einsatz bei ILD-PH

Im Tierversuch wurde der Einfluss von Macitentan auf PH und Fibrose bei AdTGF- $\beta$ 1-induzierter Lungenfibrose von Ratten im Vergleich mit Pirfenidon, einem TGF-

$\beta$ 1-Antagonisten, untersucht. Während Pirfenidon lediglich Einfluss auf die Fibrose zeigte, konnte Macitentan zusätzlich zu den antifibrotischen Effekten den pulmonalarteriellen Druck signifikant senken (68).

Die MUSIC-Studie (Macitentan Use in an Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical trial) (69) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die den Einsatz von Macitentan bei histologisch bestätigten IPF-Patient\*innen testete. Der primäre Endpunkt, eine Verbesserung der forcierten Vitalkapazität im Vergleich zum Placebo zu erbringen, wurde nicht erreicht. Auch die Krankheitsprogression oder das Überleben wurde nicht signifikant beeinflusst. Allerdings konnte eine gute Verträglichkeit und ein günstiges Nebenwirkungsprofil gezeigt werden (69). Damit zeigt auch Macitentan bei geringer Datenlage eher enttäuschende Ergebnisse in Bezug auf den Therapieerfolg.

*Tabelle 4 Studien zum Einsatz von Endothelin-Antagonisten bei ILD-PH*

<b>Intervention</b>	<b>Erkrankung</b>	<b>Anzahl an Patient*innen</b>	<b>Mittlerer mPAP (falls vorhanden)</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>Referenz</b>
Bosentan	IPF	12		1 Patient*in zeigte Zeichen eines Ventilation-Perfusions-Mismatch, ansonsten keine Veränderungen von Parametern des Gasaustausches, Sicherheit konnte gezeigt werden	Günther et al. (53)
Bosentan	IPF	158		Keine Veränderung der 6-MWD, jedoch Hinweise auf Verzögerung der Progression durch Bosentan	King et al. (54)

Bosentan	Biopsie- bestätigte IPF	616		Keine signifikante Verzögerung von Progression oder Tod, keine Verbesserung von Dyspnoe oder Lebensqualität	King et al. (55)
Bosentan	IIP mit PH (mPAP ≥25mmHg und Wedge Druck ≤15mmHg)	60	37,2 (±9,9) mmHg	Keine Vorteile von Bosentan auf Hämodynamik oder Klinik gegenüber Placebo	Corte et al. (56)
Bosentan	IPF mit mild- moderater oder „borderline“ PH (mPAP ≥25mmHg bzw. mPAP ≥30mmHg bei Belastung)	24	20,83 (±5,75) mmHg  42,67(±12,78) mmHg bei Belastung	Verbesserung der Überlebensraten und Parameter für ADL und Hämodynamik	Tanaka et al. (57)
Bosentan oder Sildenafil oder Bosentan + Sildenafil	CTD mit PH (mPAP ≥25mmHg, PVR >3WU und Wedge-Druck <15mmHg)	13	40,8 (±12,6) mmHg	Therapie wurde gut toleriert, ein therapeutischer Effekt konnte nicht nachgewiesen werden	Mittoo et al. (58)
Bosentan	SSc-ILD	163		Keine signifikante Veränderung der 6-MWD, Progression oder Lungenfunktion	Seibold et al. (59)
Bosentan	SSc-ILD	9		Keine Veränderung der Krankheitsprogression oder Überlebensraten	Furuya et al. (60)
Ambrisentan	Verschiedene PH-Formen u.a. PAH, ILD-PH, COPD-PH (mPAP ≥25mmHg, PVR >3WU und Wedge-Druck <15mmHg)	224	41 (±7) mmHg (ILD-Subgruppe)	keine Verbesserung der 6- MWD durch Ambrisentan bei der ILD-Subgruppe, trotzdem etwa gleich starke Reduktion des BNPs wie die Gruppen mit Verbesserung der 6-MWD	Badesch et al. (62)

Ambrisentan	IPF mit/ohne PH (mPAP >25mmHg und Wedge-Druck ≤15mmHg)	492	20,3 (±6,3) (nur 32% der Teilnehmer*innen hatten PH)	Frühzeitiger Studienabbruch aufgrund erhöhter Krankheitsprogression und klinischer Verschlechterung in der Interventionsgruppe, unabhängig vom Vorhandensein einer PH	Raghu et al. (63)
Macitentan	histologisch bestätigte IPF	178		keine Verbesserung der forcierten Vitalkapazität oder Krankheitsprogression im Vergleich zum Placebo	Raghu et al. (69)

### 3.1.3 NO-Signalweg

#### 3.1.3.1 Pathophysiologie

Das im Endothel gebildete NO ist ein wichtiger Vasodilatator, der über Aktivierung der Guanylylcyclase und Bildung von cGMP zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und Hemmung der Thrombozytenaktivierung führt (Abbildung 3). Es konnte gezeigt werden, dass Hypoxie zu einer Reduktion der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS), dem wichtigsten Enzym der NO-Synthese im Endothel, führt. Im Endothel der Lungengefäße führt die Hypoxie zu einer Hemmung der Transkriptionsrate des entsprechenden eNOS-Gens und einer Verringerung der Halbwertszeit der eNOS-mRNA (70). Auch könnte die verstärkte Hemmung der NO-Synthese durch Erythrozyten eine Rolle spielen. Polyglobulie verringert die durch Acetylcholin (ACh) vermittelte Vasodilatation, die wahrscheinlich ebenfalls indirekt über das endotheliale NO vermittelt wird (71).

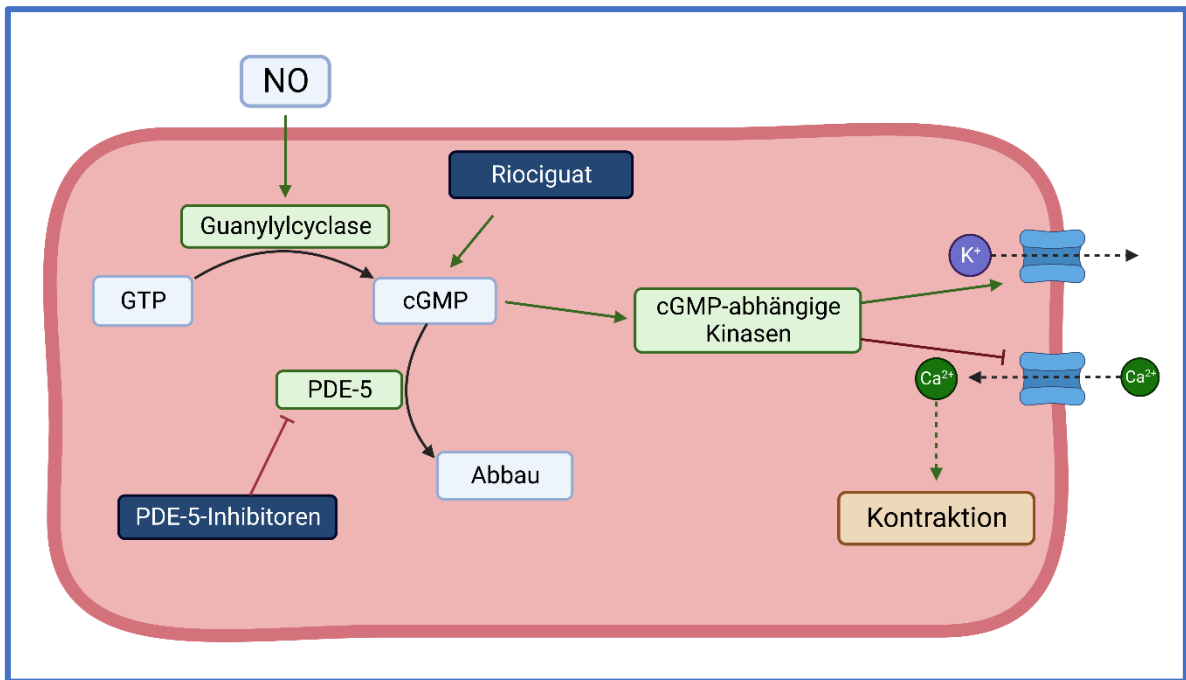


Abbildung 3 pharmakologische Angriffspunkte des NO-cGMP-Signalwegs

### 3.1.3.2 Sildenafil

#### Pharmakologie

Sildenafil greift über eine Hemmung der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase-5 (PDE-5) in den Signalweg von NO ein. Das im Endothel gebildete NO aktiviert die lösliche Guanylylcyclase (sGC) in der glatten Gefäßmuskulatur, was zur Bildung von cGMP führt. cGMP wirkt als second-messenger des NO und aktiviert cGMP-abhängige Kinasen, die eine Hochregulierung von K<sup>+</sup>-Kanälen und eine Inhibierung von Ca<sup>2+</sup>-Kanälen induzieren. Die dadurch verminderte intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-Konzentration führt in der Muskulatur zur Relaxation und damit Vasodilatation. Sildenafil verhindert den Abbau von cGMP durch Hemmung der PDE-5 (72).

Die Substanz wird ebenfalls in der Therapie der PAH angewendet. Die orale Verabreichung führt zu schneller Absorption von über 90% des Wirkstoffes und einer Bioverfügbarkeit von 40% aufgrund des First-Pass-Effekts. Es wird in der Leber hauptsächlich durch CYP3A4 und zu einem geringeren Anteil durch CYP2C9 metabolisiert. Dadurch ergeben sich Interaktionen vor allem mit potenten CYP3A4-Inhibitoren beziehungsweise auch CYP3A4-induzierenden Substanzen, wie Bosentan, wodurch sich eine geringere Wirkung von Sildenafil bei der Kombination mit Bosentan erklärt. Sildenafil selbst besitzt nur eine geringe inhibitorische Wirkung, diese vor allem gegen CYP2C9 (73–75).

### Einsatz bei ILD-PH

In einer kleinen Studie mit 10 Patient\*innen mit ILD-PH (6 mit IPF, 4 mit EAA) konnte durch PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil und Tadalafil) eine Verbesserung von pulmonalen hämodynamischen Parametern (Herzindex, pulmonaler Gefäßwiderstand) in der Rechtsherzkatheteruntersuchung gezeigt werden. Die 6-MWD und BNP-Werte wurden jedoch nicht signifikant beeinflusst (76). Zu ähnlichen Ergebnissen führte eine Studie, die ebenfalls hämodynamische und klinische Parameter bei 15 ILD-PH-Patient\*innen unter einer Therapie mit Sildenafil untersuchte. Bei dieser Population konnte eine klinische Verbesserung anhand der 6-MWD und auch eine Senkung des BNP signifikant nachgewiesen werden. Allerdings wurde keine signifikante Veränderung des rechtsventrikulären Druckes gemessen (77).

Bei IPF-PH-Patient\*innen konnte in einer Studie bei 8 der 14 Studienteilnehmer\*innen eine Verbesserung der 6-MWD von über 20% unter Sildenafil-Therapie erreicht werden (78). In einer Studie mit 16 Patient\*innen mit schwerer Lungenfibrose und PH wurde die Substanz mit Epoprostenol verglichen und es konnte eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden. Zusätzlich scheint Sildenafil eine gewisse Selektivität für gut ventilierte Lungenareale aufzuweisen, was einen potenziellen therapeutischen Vorteil der Substanz darstellt, da dadurch bevorzugt besser belüftete Lungenareale stärker durchblutet werden (Umgehung eines Ventilations-Perfusions-Mismatchings) (79). Eine Datenanalyse mit Daten aus COMPERA (Comparative Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) untersuchte Patient\*innen mit IIP-PH. Die meisten davon erhielten eine vasodilatatorische Therapie mit PDE-5-Inhibitoren und es konnte gezeigt werden, dass jene Patient\*innen, die unter der Therapie eine Verbesserung der 6-MWD erreichten, eine geringere Mortalität aufwiesen (80). Sildenafil wurde auch in klinischen Studien bei Patient\*innen mit Lungenfibrose ohne PH getestet. Den Hintergrund stellt die oben genannte Hypothese dar, dass durch Sildenafil möglicherweise die Perfusion von wenig fibrotischen, also gut ventilierten Lungenarealen verbessert wird, was klinisch zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit führen würde. Es konnten jedoch keine relevanten signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo-Kontrollen nachgewiesen werden (81,82).

Auch für die Kombinationstherapie von Sildenafil mit den antifibrotischen Substanzen Nintedanib oder Pirfenidon konnten bei der Therapie der IPF (und ggf. PH) keine Vorteile gegenüber einer Monotherapie mit Nintedanib oder Pirfenidon gezeigt werden (83–85). Ein positives Studienergebnis existiert allerdings für die Therapie der IPF mit rechtsventrikulärer systolischer Dysfunktion, wo Sildenafil zu einer Erhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Verbesserung der Lebensqualität geführt hat (86).

Die Studien zu Sildenafil zeigen insgesamt gemischte Ergebnisse, womit ein therapeutischer Einsatz der Substanz weiterhin unklar bleibt. In der Leitlinie wird zwar generell kein Einsatz der PAH-Medikamente bei der nicht schweren PH („non-severe PH“) empfohlen, allerdings kann bei schwerer ILD-PH der Einsatz von PDE-5-Inhibitoren in spezialisierten PH-Zentren individuell erwogen werden (1).

### 3.1.3.3 Riociguat

#### Pharmakologie

Riociguat ist für die Therapie der PAH und der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) zugelassen. Es greift ebenfalls in den NO-Signalweg ein, jedoch nicht über eine Hemmung der PDE-5, sondern eine Stimulation der löslichen Guanylylcyclase (sGC). Diese Stimulation erfolgt einerseits direkt durch eine NO-unabhängige Aktivierung und zusätzlich durch eine Stabilisierung der Bindung von endogenem NO an die sGC. Dieser Mechanismus der NO-unabhängigen Aktivierung könnte möglicherweise einen Vorteil gegenüber PDE-5-Inhibitoren darstellen. Außerdem haben auch die sGC-Stimulatoren wie Riociguat antifibrotische, antiproliferative und entzündungshemmende Wirkungen (87–89). Nach oraler Aufnahme wird die Substanz rasch innerhalb 60 Minuten absorbiert und anschließend durch CYP-Enzyme (u.a. CYP1A1) metabolisiert oder zum Teil auch unverändert ausgeschieden. CYP1A1-Induktion durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe im Zigarettenrauch führt zu einer schnelleren Metabolisierung bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern, was eine deutlich kürzere Halbwertszeit erklärt (90).

#### Einsatz bei ILD-PH

Eine kleine Studie mit 22 Patient\*innen mit ILD-PH konnte eine grundsätzlich gute Verträglichkeit der Substanz nachweisen. Jedoch ist die Aussagekraft durch eine

fehlende Placebo-Kontrollgruppe beschränkt, da es bei einer schweren Erkrankung wie der ILD-PH oft unklar ist, ob Nebenwirkungen und Komplikationen durch die untersuchte Substanz oder eine Verschlechterung der Grunderkrankung bedingt sind (91). In einer größeren randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (RISE-IIP) (92) wurde der Einsatz von Riociguat bei 147 Patient\*innen mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien und assoziierter PH untersucht. Die Autor\*innen sprechen sich aufgrund des Auftretens schwerer Nebenwirkungen, erhöhter Mortalität und gleichzeitig fehlendem Therapieerfolg, im Sinne einer Verbesserung der 6-MWD oder Verzögerung der Krankheitsprogression, gegen die Anwendung der Substanz bei ILD-PH aus (92). Auch die Leitlinie gibt daher eine Empfehlung gegen den Einsatz von Riociguat bei IIP (1).

*Tabelle 5 Studien zum Einsatz von PDE-5-Inhibitoren und sGC-Stimulatoren bei ILD-PH*

<b>Intervention</b>	<b>Erkrankung</b>	<b>Anzahl an Patient*innen</b>	<b>Mittlerer mPAP (falls vorhanden)</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>Referenz</b>
Sildenafil oder Tadalafil	IPF, EAA mit PH (mPAP $\geq$ 25mmHg, PVR $>$ 280dyn*s*cm <sup>-5</sup> , Wedge Druck $\leq$ 15mmHg)	10	42,9 ( $\pm$ 5,4) mmHg	Verbesserung von Herzindex und pulmonalem Gefäßwiderstand, 6-MWD und BNP nicht signifikant beeinflusst	Zimmermann et al. (76)
Sildenafil	ILD (u.a. IPF, iNSIP und Sarkoidose) mit PH	15	41,3 ( $\pm$ 11,0) mmHg	Verbesserung der 6-MWD und Senkung des BNP, keine signifikante Veränderung des rechtsventrikulären Druckes	Corte et al. (77)
Sildenafil	IPF mit PH (mPAP $\geq$ 25mmHg oder systolischer pulmonal-arterieller Druck $\geq$ 35mmHg)	14		bei 8 Patient*innen Verbesserung der 6-MWD von über 20%	Collard et al. (78)
Sildenafil (im Vergleich mit Epoprostenol)	PF mit PH (mPAP $>$ 35mmHg)	16	40,0 mmHg	vergleichbare Wirksamkeit, Sildenafil zeigt eine Selektivität	Ghofrani et al. (79)

				für gut ventilierte Lungenareale	
PDE-5-Inhibitoren (Datenanalyse aus COMPERA)	IIP (IPF und iNSIP) mit PH (mPAP $\geq$ 25 mmHg, Wedge Druck $\leq$ 15mmHg)	151 (plus 798 IPAH-Fälle als Vergleich)	37 ( $\pm$ 9) mmHg	Patient*innen, die unter der Therapie eine Verbesserung der 6-MWD erreichten, wiesen eine geringere Mortalität auf	Hoepfer et al. (80)
Sildenafil	IPF	180		Keine signifikante Verbesserung der 6-MWD	Zisman et al. (81)
Sildenafil	IPF	29		Keine signifikante Verbesserung der 6-MWD	Jackson et al. (82)
Sildenafil und Nintedanib	IPF	274		Kein Vorteil von Sildenafil plus Nintedanib im Vergleich zur Monotherapie mit Nintedanib	Kolb et al. (83)
Sildenafil und Pirfenidon	IPF mit (erhöhtem Risiko für) PH (mPAP $\geq$ 20mmHg, Wedge Druck $\leq$ 15mmHg oder erhöhtes Risiko für Gruppe 3 PH entsprechend der 2015 „European Society of Cardiology and European Respiratory Society guidelines“)	177	27,3 ( $\pm$ 6,8) mmHg	Kein Vorteil von Sildenafil plus Pirfenidon im Vergleich zur Monotherapie mit Pirfenidon	Behr et al. (84)
Sildenafil und Nintedanib	IPF mit/ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion (RVD)	273		Keine signifikanten Änderungen der Lungenfunktion oder QOL, stärkere Senkung des BNPs bei der Gruppe mit RVD	Behr et al. (85)

Sildenafil	IPF mit RVD	119		Erhaltung der körperlichen Leistungsfähigkeit und QOL-Verbesserung	Han et al. (86)
Riociguat	ILD (IPF, NSIP, SSc oder Sarkoidose) mit PH (mPAP >30mmHg, Wedge Druck <15mmHg und PVR >400dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	22	40 (±10) mmHg	gute Verträglichkeit der Substanz, Verbesserung von Auswurfleistung und PVR, keine Verbesserung des mPAP	Hoeper et al. (91)
Riociguat	IIP mit PH	147	33 (±8) mmHg	Vorzeitiger Abbruch aufgrund des Auftretens schwerer Nebenwirkungen, erhöhter Mortalität und gleichzeitig fehlendem Therapieerfolg (6-MWD) oder Verzögerung der Krankheitsprogression	Nathan et al. (92)

### 3.2 Ausblick

Die gezielte Therapie der ILD-PH gestaltet sich aufgrund der vielen pathophysiologischen Unklarheiten schwierig. Zwar sind Überschneidungen mit der PAH bekannt, allerdings zeigen die Studien zu den vasodilatatorischen Therapieoptionen der PAH bei der ILD-PH gemischte Ergebnisse. Während ein Teil der vasodilatatorischen Substanzen keine oder sogar negative Auswirkungen auf die ILD-PH zeigt, könnten vor allem die Prostacyclin-Analoga in Zukunft bei der Therapie eine Rolle spielen. Auch wenn diese Therapien zwar (zumindest größtenteils) keine effektive Behandlung der fibrotischen Lungenveränderungen darstellen, haben sie positive hämodynamische Auswirkungen auf die PH. Teilweise zeigen die Studien auch unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit der PH-Schwere, was möglicherweise einen sehr gezielten Einsatz der verschiedenen Substanzen erfordert und in zukünftigen Studien weiter berücksichtigt werden muss.

Die Komplexität erhöht sich zusätzlich dadurch weiter, dass auch innerhalb der Gruppe-3-PH Unterschiede in der Entstehung der Erkrankung sind. Hoffmann et al. (93) konnten zeigen, dass zwar sowohl bei der COPD, als auch bei der IPF Gefäßremodeling im Sinne einer Gefäßwandverdickung (vor allem Tunica intima und media) mit Lumeneinengung stattfindet, dieses sich aber bei den Erkrankungen unterscheidet. So findet das Remodeling bei der COPD vor allem in kleinen Gefäßen im Vergleich zu größeren statt, während sich bei der IPF eine gleichmäßigere Verteilung zeigt. Auch wurden Unterschiede in Genexpression von mehreren an Retinol-Stoffwechsel und ECM-Signalwegen beteiligten Genen zwischen COPD-PH und IPF-PH gezeigt. Diese Beobachtungen deuten auf unterschiedliche Entstehungsmechanismen der PH bei PF und COPD, und damit auch auf unterschiedliche therapeutische Ansätze, hin (93). Zusätzlich ergibt sich durch die Überschneidung von fibrotischen Veränderungen in Lunge und Gefäßsystem ein potenzieller therapeutischer Ansatz in der antifibrotischen Therapie, sowohl für die PF als auch für die PH.

Aufgrund dieser pathophysiologischen Unterschiede, sowohl zwischen PAH und ILD-PH als auch COPD und ILD, werden neben den aktuell verfügbaren Therapieoptionen dringend neue Ansätze benötigt.

Im experimentellen Bereich gibt es eine ganze Reihe an unterschiedlichen potenziellen neuen Therapieansätzen, die über immunologische Mechanismen, Checkpoint-Kinasen, Stammzellen und direkt oder indirekt über Hemmung von TGF- $\beta$ , der in eine Vielzahl von an der Fibrose und PH beteiligten Signalwegen involviert ist, wirken. Auch wenn es aktuell noch kaum klinische Studien gibt, lassen einige der Tiermodelle vermuten, dass möglicherweise in Zukunft potente Therapieoptionen für die ILD-PH verfügbar sein werden.

### 3.2.1 Immunologische Mechanismen

#### NKT-STAT1-CXCL9-CXCR3-Signalweg

Jandl et al. (94) beschreiben in ihrer Studie eine erhöhte Anzahl an Immunzellen, insbesondere Lymphozyten, in den fibrotisch veränderten Arealen der Lungengefäße und des Parenchyms bei PF-PH-Patient\*innen. Interessanterweise war eine Subpopulation der T-Lymphozyten, die Natürliche Killer-T-Zellen (NKT), stark verringert. IL-15, das hauptverantwortliche Zytokin für die NKT-Zell-Entwicklung und Reifung, ist in den Lungen der PF-PH-Patient\*innen ebenfalls

verringert, jedoch nicht bei den Patient\*innen mit PF ohne PH. Die Rolle der NKT-Zellen wurde weiter untersucht und es konnte eine Reduzierung der Parenchymfibrose, Gefäßremodeling und Expression verschiedener Kollagene durch die Substanz KRN7000, einem spezifischen NKT-Zell-Agonisten, gezeigt werden. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Substanz im Tierversuch mit Bleomycin-induzierter Lungenfibrose. NKT-Zellen sezernieren eine Reihe an Zytokinen, darunter IFN- $\gamma$ . Dieses bewirkt über Hochregulierung von STAT1 eine erhöhte Sekretion von CXCL9 und CXCL10, die ihre Wirkung über ihren Rezeptor CXCR3 vermitteln. CXCL9 bewirkte eine Hemmung der durch TGF- $\beta$  induzierten Kollagen-1-Produktion, eine Behandlung mit einem CXCR3-Antagonisten konnte die Wirkung von CXCL9 aufheben. In fibrotischen Lungenbereichen wurden niedrige Konzentrationen an STAT1 beobachtet, wobei diese bei den PH-Patient\*innen noch niedriger waren als bei der PF ohne PH. Auch CXCL9- und CXCL10-Konzentrationen waren bei der PF-PH stärker verringert als bei den Patient\*innen mit PF ohne PH. Aktivierung des NKT-STAT1-CXCL9-CXCR3-Signalweges stellt damit einen vielversprechenden Ansatz für die zukünftige Therapie der PF-PH dar (94).

## Makrophagen

### **MIF**

Die Bindung von MIF (Macrophage migration inhibitory factor) an seinen membranständigen Rezeptor CD74 führt zur Aktivierung mehrerer intrazellulärer Signalwege, was im Wesentlichen zu proinflammatorischen und auch profibrotischen Effekten führt. Eine Beteiligung von MIF konnte für eine Vielzahl von Erkrankungen gezeigt werden, darunter vor allem immunologische Erkrankungen aber auch respiratorische und vaskuläre Erkrankungen wie die IPF oder PAH (95). Günther et al. (96) untersuchten die Rolle von MIF und dessen Rezeptoren CD74 und CXCR4 bei Lungen von IPF-PH-Patient\*innen. Es konnte eine erhöhte Anzahl an Zellen mit Expression von MIF oder dessen Rezeptoren CD74 und CXCR4 in den Lungen der IPF-PH-Patient\*innen nachgewiesen werden. Vergleichbare Ergebnisse zeigte auch die Analyse von Bleomycin-induzierter Lungenfibrose im Tierversuch, wo ebenfalls erhöhte Spiegel von MIF, CD74 und CXCR4 beobachtet wurden. Die Autor\*innen konnten zusätzlich durch eine MIF-Antagonisierung eine Verringerung der Kollageneinlagerung in den

Lungen der Bleomycin-behandelten Mäusen zeigen. Auch eine Senkung des rechtsventrikulären Drucks, Reduktion des Gefäßremodelings und Verringerung der Infiltration von Makrophagen wurde durch diese Antagonisierung erreicht (96). Diese Beobachtungen decken sich auch mit jenen von Bargagli et al. (97), die zuvor ebenfalls eine Überexpression von MIF bei der IPF, besonders in fibrotischen Arealen beschrieben, und Zhang et al. (98), die positive Auswirkungen auf Gefäßremodeling und Herzhypertrophie durch MIF-Inhibierung zeigen konnten (97,98). Luo et al. (99) konnten vor kurzer Zeit ebenfalls durch die Inhibierung von MIF über die Veränderung verschiedener Signalwege eine Entzündungshemmung, Verminderung der Makrophageninfiltration, Reduktion der Fibrose und Down-Regulierung von Thbs2 und Serpinb5 mRNA, die stark mit dem pulmonalen Gefäßremodeling assoziiert sind, bewirken (99).

### **ADORA2B**

Adenosin wird unter anderem nach Zellschäden freigesetzt und spielt eine Rolle bei der Gewebeheilung. Insbesondere chronisch erhöhte Adenosin-Spiegel spielen wahrscheinlich auch bei der Lungenfibrose und dem Gefäßremodeling eine Rolle (100). Karmouty-Quintana et al. (100) konnten im Bleomycin-Modell der PF-PH eine Assoziation zwischen erhöhten Adenosin-Spiegeln und Gefäßremodeling und RVSP herstellen. Die Autor\*innen vermuteten eine zentrale Rolle des Adenosin-A<sub>2B</sub>-Rezeptors (ADORA2B). Die gezielte Blockade dieses Rezeptors konnte dem Bleomycin-induzierten Gefäßremodeling entgegenwirken (100). In einer weiteren Studie von Karmouty-Quintana et al. (101) konnten die Autor\*innen zeigen, dass die gezielte Deletion von ADORA2B auf Makrophagen ebenfalls die Effekte der Bleomycin-Verabreichung stark verminderte. Die Aktivierung von ADORA2B auf Makrophagen scheint daher ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung der PF-PH zu spielen (101).

### Chymasen

Chymasen sind von Mastzellen sezernierte Mediatoren, die in die Regulation zahlreicher Signalwege eingreifen, darunter auch TGF- $\beta$ , Endothelin-1 und Angiotensin II. Hinweise für eine pathophysiologische Beteiligung von Chymasen bzw. Mastzellen im Allgemeinen wurden sowohl für die PF als auch die PH aufgezeigt. Im Besonderen konnte eine erhöhte Akkumulation von Chymase-sezernierenden Mastzellen in IPF- und PAH-Lungen gezeigt werden (102–104).

Kosanovic et al. (102) testeten die Wirkung von BCEAB, einem Chymase-Inhibitor, bei Bleomycin-induzierter PF-PH bei Hamstern. Dabei führte BCEAB zu einer Verminderung des RVSP und der RVH, Verbesserungen der Parameter für Lungenfibrose und Gefäß- und Ventrikel-Remodeling und Reduktion der Mastzell-Aktivierung mit verminderter Chymase-Expression. Weitere Untersuchungen in dieser Studie deuteten unter anderem auf verminderte Konzentrationen von TGF- $\beta$ 1 und MMP-2 (Matrix-Metalloproteinase-2) und eine verminderte ET-1-induzierte Vasokonstriktion als mögliche Wirkmechanismen hin (102).

### Abatacept

Abatacept verhindert durch Bindung an CD80 und CD86 von antigenpräsentierenden Zellen (APC) die Costimulation von T-Zellen. Aktuell wird es wegen dieser immunmodulierenden Eigenschaften für die Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, aber auch bei anderen immunologischen und autoimmunen Erkrankungen wie der idiopathischen juvenilen Arthritis oder Diabetes mellitus Typ 1 sind positive Effekte beschrieben (105,106). Boletto et al. (107) untersuchten die Substanz bei Mäusen mit Fra-2-Expression. Fra-2-Expression führt bei den Tieren zu systemischer Fibrose (darunter Lungenfibrose), Mikroangiopathien und PH, vergleichbar mit den Veränderungen bei systemischer Sklerose. Abatacept konnte in diesem Versuch signifikant zur Verbesserung der verwendeten Scores für Lungenfibrose und Kollagengehalt im Vergleich zu den Kontrollen zeigen. Zusätzlich führte es auch zur Reduktion des rechtsventrikulären systolischen Druckes (RVSP), der rechtsventrikulären Hypertrophie und Verringerung des Gefäßremodelings (beurteilt anhand von Mediadicke und Anteil der muskularisierten Arterien) (107). Eine systematische Literaturrecherche ergab für die ILD bei rheumatoider Arthritis insgesamt vielversprechende Ergebnisse für den Einsatz von Abatacept, auch wenn randomisierte kontrollierte Studien aktuell noch fehlen (105).

## 3.2.2 Extrazellulärmatrix und Bindegewebe

### Hyaluronan

Collum et al. (108) zeigten erhöhte Expressionen des Glykosaminoglykans Hyaluronan in den Lungen von IPF-Patient\*innen, insbesondere bei IPF-PH-Patient\*innen, vor allem in den Bereichen mit Gefäßremodeling. 4-Methylumbelliferon (4-MU) ist eine Substanz, die die Synthese der 3 Isoformen

(HAS1-3) des Hyaluronans hemmt und zusätzlich zur Down-Regulation der Expression von HAS2- und HAS3-mRNA führt. Bleomycin-induzierte Lungenfibrose führte im Tierversuch ebenfalls zu erhöhten Hyaluronan-Konzentrationen, die durch die 4-MU-Therapie verhindert werden konnten. Auch die assoziierten PH-Veränderungen (RVSP, RVH und Gefäßremodeling) konnten durch die Substanz reduziert werden, sowohl präventiv als auch therapeutisch. Interessanterweise konnte die Substanz keine positiven Auswirkungen auf die Fibrose zeigen. Als wahrscheinlichen Schädigungsmechanismus des Hyaluronans diskutieren die Autor\*innen die pathogenetisch wirksamen Abbauprodukte, die aufgrund ebenfalls erhöhter Hyaluronidasen in den fibrotischen Lungengewebe durch den vermehrten Abbau des Hyaluronans anfallen. Dieser erhöhte Anfall an Hyaluronan-Fragmenten führt über zum Teil RhoA-ähnlichen Mechanismen zu vermehrter Proliferation der Gefäßmuskelzellen, Gefäßsteifigkeit und Beeinflussung der Zellmigration. Diese Hypothese wird durch die Verhinderung dieser Effekte durch Fasudil, einem Rho-Kinase-Inhibitor, weiter gestützt (108).

### PPAR

Die Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) sind nukleäre Rezeptoren und spielen eine Rolle bei der Differenzierung von Fibroblasten zu Adipozyten und Regulation von Fett- und Glukosemetabolismus. Antiinflammatorische und antifibrotische Effekte sind ebenfalls beschrieben. Es existieren die drei Subtypen PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  und PPAR $\gamma$  (109,110). Samah et al. (111) zeigten im Tierversuch eine Verbesserung von Lungenfibrose mit Reduktion des Hydroxyprolin-Gehaltes und eine Senkung von TGF- $\beta$ 1 durch Rosiglitazon, einem Aktivator des PPAR $\gamma$ , bei Bleomycin-induzierter Lungenfibrose. Auch die Aktivierung von PPAR $\alpha$  durch Fenofibrat zeigte ähnliche Ergebnisse im Sinne einer Reduktion der Lungenfibrose und TGF- $\beta$ 1 (111). Avouac et al. (112) konnten durch die Substanz IVA3379, einem Aktivator aller drei Isoformen der PPARs, eine protektive Wirkung auf Bleomycin-induzierte Lungenfibrose bei Mäusen und Lungenfibrose bei Fra-2-Knockout-Mäusen nachweisen. Zusätzlich konnte die Substanz das Ausmaß der PH bei den Fra-2-Knockout-Mäusen reduzieren (112).

### CCN2

Der Connective-Tissue Growth factor (CTGF oder auch CCN2) ist bei verschiedenen Regulationsmechanismen, darunter Proliferation, Zellmigration,

Wundheilung und Angiogenese, beteiligt. Die Regulation der CCN2-Expression erfolgt unter anderem durch TGF- $\beta$ , die Dysregulation von CCN2 spielt bei zahlreichen Erkrankungen eine Rolle. Bei der Lungenfibrose sind vor allem die durch CCN2-induzierten EZM-Veränderungen, die zu Parenchym- und Gefäßremodeling führen, von Bedeutung. Interessanterweise führt die lokale Hypertonie durch das Gefäßremodeling selbst zur erhöhten CCN2-Expression, was im Sinne eines positiven Feedbackmechanismus das Remodeling weiter verstärkt (113). In Lungenfibroblasten von Patient\*innen mit systemischer Sklerose wurde eine erhöhte Expression von CCN2 im Vergleich zu Kontrollen nachgewiesen. Die Inhibierung von CCN2 der Fibroblasten in Zellkultur mittels siRNA konnte die TGF- $\beta$ -induzierte Expression von CCN2 und fibrotischen Markern wie Fibronectin und Typ-I-Kollagen reduzieren. Zusätzlich zeigten CCN2-Knockout-Mäuse eine verminderte Vulnerabilität gegenüber Bleomycin-induzierter Lungenfibrose und PH. Auch in dem Sugen 5416/Hypoxie-PAH-Modell zeigten die CCN2-Knockout-Mäuse verminderte rechtsventrikuläre Hypertrophie und weniger Gefäßremodeling im Sinne einer Mediaverdickung (114).

Pamrevlumab, ein Antikörper gegen CCN2, wird neben Pirfenidon und Nintedanib als Alternativtherapie für die IPF diskutiert, nachdem die PRAISE-Studie (115) vielversprechende Ergebnisse für den Einsatz gezeigt hat. Aktuell ist die ZYPHYRUS-Studie (clinicaltrials.gov: NCT03955146), eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, Phase-3-Doppelblindstudie für den Einsatz von Pamrevlumab bei IPF, in der Rekrutierungsphase (116).

### Adipös-mesenchymale Stammzellen

Stammzellen können Gewebefunktionen über Differenzierung in verschiedene Zelltypen und daneben vor allem auch über parakrine Mechanismen wiederherstellen. Rathinasabapathy et al. (117) testeten den Einsatz von adipösen mesenchymalen Stammzellen (ASC) bei PH und PF bei Ratten mit Monocrotalin- bzw. Bleomycin-induzierten Veränderungen. Die Monocrotalin-Gabe führte rasch zum Anstieg des RVSP und von Parametern der rechtsventrikulären Hypertrophie. Die zusätzliche Verabreichung von ASC (oder dem damit gewonnen konditionierten Medium (CM)) nach 14-tägiger Monocrotalin-Behandlung führte zu signifikanter Senkung des RVSP und auch des rechtsventrikulären enddiastolischen Drucks. Zusätzlich konnte eine Reduzierung des Ventrikel- und

Gefäßremodelings und eine Verbesserung der Herzfunktion und Lungendurchblutung gemessen werden. Auch die interstitielle Kollageneinlagerung wurde signifikant verringert. Ähnlich positive Ergebnisse erbrachte die Studie bei den Tieren mit Bleomycin-induzierter Lungenfibrose. ASC- und CM-Therapie führten auch in diesem Versuch zur Verbesserung der Kollageneinlagerung und fibrotischen Veränderungen der Lungen, als auch Reduktion der assoziierten PH und rechtsventrikulären Hypertrophie. Die ebenfalls gezeigte Gleichwertigkeit der beiden Therapien (ASC und CM) legen nahe, dass der therapeutische Effekt weniger auf die Fähigkeit zur Differenzierung der Stammzellen, sondern eher auf deren sezernierte Faktoren zurückgeht (117).

### Cystamin

Cystamin inhibiert die Gewebstransglutaminase (TG2), die wahrscheinlich ebenfalls an den Prozessen des pulmonalen Gefäßremodelings beteiligt ist. Im Tierversuch mit chronisch-hypoxischen Ratten konnte durch Cystamin zwar eine Inhibierung der TG2-Transamidase gezeigt werden, jedoch konnten weder Gefäßremodeling und PH, noch die rechtsventrikuläre Hypertrophie verhindert werden (118). Für die PAH konnte die Substanz im Monocrotalin-Tiermodell eine Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit, jedoch keine Verbesserung bewirken (119).

### Eisenstoffwechsel

Auch der Eisenstoffwechsel scheint eine Rolle bei fibrosierenden Lungenerkrankungen zu spielen. Im Tiermodell führt Eisenüberladung zu Lungenfibrose und Verschlechterung der Lungenfunktion, aber auch Bleomycin-induzierte Lungenfibrose führt über Störung des Eisenstoffwechsels zur Eisen-Überladung von Fibroblasten und Makrophagen. Hohe Eisenspiegel wirken auf Lungenfibroblasten und Muskelzellen des Bronchialsystems proliferativ, proinflammatorisch und führen zu vermehrter EZM-Genexpression. Bei IPF-Patient\*innen bestehen erhöhte Ansammlungen von Eisen in Makrophagen und Fibroblasten. Auch Hämosiderin-Ablagerungen sind häufiger in fibrotischem als in normalem Lungengewebe. Clioquinol, ein Eisen-Chelatbildner, bewirkt im Tierversuch eine Hemmung der Bleomycin-induzierten Fibrose durch Veränderung der Eisen-induzierten Fibroblastenaktivierung, Proliferation und

proinflammatorischen Zytokinsekretion. Auch der Eisenstoffwechsel stellt somit einen potenziellen Angriffspunkt für zukünftige Therapieansätze dar (120,121).

### 3.2.3 Spezifische intrazelluläre Signalwege

#### BMP9-Signalweg

BMP9 (bone morphogenetic protein 9) gehört zur TGF- $\beta$ -Superfamilie und führt über die Bindung an einen seiner beiden Rezeptortypen (BMPRII oder activin receptor-like kinase (ALK) 1/2) zur Aktivierung Smad-abhängiger und Smad-unabhängiger Signalwege (122). Loss-of-function Mutationen des BMP9-Rezeptors BMPRII sind hauptverantwortlich für die Entstehung der familiären PAH und wurden mit einer Vielzahl von pathophysiologischen Veränderungen assoziiert, die direkt das Gefäßremodeling begünstigen (123). Zunehmend gibt es auch Studien die eine Beteiligung von BMP9/BMPRII bei der Entstehung von diversen Lungenerkrankungen beschreiben (122). Pharmakologische Behandlung mit Aktivierung des BMP9-Signalweges verbesserte Gefäßremodeling und die pulmonale Hämodynamik in mehreren Tiermodellen, darunter BMPRII-Mutationen, Sugen 5416/Hypoxie und Monocrotalin (124,125) - bei welchem es neben vaskulärem Remodelling auch dosisabhängig zu Lungenfibrose kommt (126). Jiang et al. (127) erforschten die Rolle des BMP9 im Bleomycin-Modell bei Mäusen, bei dem typische pulmonale Gefäßveränderungen (Mediaverdickung und Endothel-Verlust), gefolgt von RVH und Anstieg des RVSP erreicht wurden. Die Komponenten des BMP9/BMPRII/SMAD-Signalwegs, welche insgesamt protektive Wirkungen auf das Gefäßendothel haben, waren in den Lungen und distalen pulmonalarteriellen Gefäßabschnitten der Bleomycin-behandelten Ratten im Vergleich zu den Kontrollen deutlich verringert. Auch die Aktivierung von Smad durch BMP9 wurde durch die Bleomycin-Verabreichung beeinträchtigt. Durch die Verabreichung von BMP9 wurden eine Senkung des RVSP und des Fulton-Indexes, eine Verminderung der Gefäßwandverdickungen und reduzierte periarterielle Kollageneinlagerungen erreicht (127).

Die BMPRII-aktivierenden Substanzen Sotatercept und Tacrolimus werden aktuell in klinischen Studien für die Anwendung bei der PAH untersucht (clinicaltrials.gov: NCT03496207 und NCT01647945). Aufgrund der potenziellen Überschneidung der beschriebenen Pathomechanismen könnten diese Substanzen auch bei anderen PH-Formen wie der PF-PH Anwendung finden (128).

## NO-Signalweg

Nathan et al. (129) zeigten in ihrer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie eine positive Auswirkung von inhaliertem NO auf die körperliche Belastbarkeit bei ILD-Patient\*innen mit hoher PH-Wahrscheinlichkeit (evaluiert anhand der Echokardiographie). Die Erhöhung der Belastbarkeit hat darüber hinaus ebenfalls positive Effekte auf die Erkrankung und Lebensqualität, insbesondere da viele ILD-PH-Patient\*innen deutliche Einschränkung aufgrund der Erkrankung und des häufig erforderlichen Sauerstoffbedarfs erleben. Durch die erhöhte Belastbarkeit und folglich erhöhte körperliche Aktivität könnte die NO-Inhalation zukünftig als supportive Therapie eingesetzt werden. Da in der Studie keine Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter erfolgte, könnte durch den fälschlichen Einschluss von Patient\*innen mit ILD ohne PH der wirkliche Effekt des NO womöglich noch stärker sein, als in dieser Studie gezeigt wurde (129).

## HIF

Der Transkriptionsfaktor HIF (hypoxia inducible factor) ist ein Heterodimer, bestehend aus einer O<sub>2</sub>-abhängigen  $\alpha$ -Untereinheit und einer  $\beta$ -Untereinheit. Bei Hypoxie bindet der Komplex aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheit an das Hypoxia-Response-Element (HRE), was die Transkription verschiedener Gene induziert (z.B. EPO und VEGF). Eine Beteiligung von HIF an PH und pulmonalen Gefäßremodeling konnte in Tiermodellen mehrfach gezeigt werden (130).

Bryant et al. (131) konnten mittels immunhistochemischem Nachweis erhöhte Konzentrationen von HIF1- $\alpha$  and HIF2- $\alpha$  im Gefäßendothel der Lungen von Patient\*innen mit IPF-PH zeigen im Vergleich zu sowohl Kontrollen als auch Patient\*innen mit IPF ohne PH. Endotheliale Deletion von HIF1- $\alpha$  und HIF2- $\alpha$  wirkte im Tierversuch entsprechend protektiv in verschiedenen Modellen der PF-PH. Als mögliche Mechanismen werden eine HIF-induzierte CCN2-Expression und Veränderungen von Ionentransportprozessen (z.B. durch Inhibierung von K<sup>+</sup>-Kanälen) diskutiert, die in weiterer Folge über verschiedene Signalwege zu den vaskulären Pathologien führen (131).

## JAK2/STAT3-Signalweg

Die Januskinase 2 (JAK2) wird über eine Vielzahl von Mediatoren aktiviert, darunter TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF, verschiedene Interleukine, ANG-II und ET-1. Die Phosphorylierung von STAT3 durch die Aktivierung der JAK2 bewirkt dabei

fibrotische Effekte und eine Beteiligung vom JAK2/STAT3-Signalweg bei zahlreichen fibrotischen Erkrankungen, wie auch der IPF, macht die JAK2 zum potenziellen therapeutischen Angriffspunkt (132,133).

Milara et al. (132) zeigten eine erhöhte Expression von JAK2 und STAT3 in den Lungen von IPF- und IPF-PH-Patient\*innen im Vergleich zu Kontrollen anhand der entsprechenden mRNA, als auch mittels immunhistochemischen Nachweis. Erhöhte Spiegel fanden sich vor allem in Intima und Media distaler Lungenarterien, als auch in Fibroblasten und Typ-II-Pneumozyten der fibrotischen Lungenareale. Die Autor\*innen testeten auch den Einfluss von JSI-124, einem JAK2-Inhibitor, auf TGF- $\beta$ 1-induziertes Gefäßremodeling bei Gewebeproben von IPF-Patient\*innen. Dabei führte die Substanz zu einer Inhibierung der durch TGF- $\beta$ 1 verursachten Veränderungen auf Parameter für Gefäßremodeling und Endothelfunktion. Auch im Tierversuch mit Bleomycin-induzierter Lungenfibrose und PH zeigte die JAK2-Inhibierung positive Auswirkungen auf Fibrose, RVH, Gefäßremodeling und PH. Die weiteren Versuche der Autor\*innen deuten unter anderem auf Inaktivierung von K<sup>+</sup>-Kanälen, Phosphorylierung der MLCK und erhöhte intrazelluläre Ca<sup>2+</sup>-Konzentrationen als mögliche pathophysiologische Mechanismen hin (132).

### Sorafenib

Sorafenib ist ein Multikinase-Inhibitor, der durch Blockierung der Raf-Kinase und mehrerer Tyrosinkinase (u.a. im VEGF-Signalweg) bei der Therapie von neoplastischen Erkrankungen eingesetzt wird. Auch ein Einsatz bei der PAH wird diskutiert, da die Substanz in Tierversuchen und kleinen klinischen Studien positive Effekte zeigte (128,134,135). Auch im Tiermodell mit Bleomycin-induzierter Lungenfibrose zeigte die Substanz eine Verbesserung der fibrotischen Veränderung, vermutlich zum Teil durch die ebenfalls gezeigte Inhibierung der profibrotischen TGF- $\beta$ -abhängigen Signalwege (135).

### Simvastatin

Simvastatin ist ein Inhibitor der Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase). Es wird aufgrund der potenten Senkung von vor allem LDL-Cholesterin primär im Rahmen der kardiovaskulären Prävention eingesetzt (136).

Im Tierversuch konnte auch eine antifibrotische Wirkung von Simvastatin auf Bleomycin-induzierte Lungenfibrose bei Ratten gezeigt werden. Die Autor\*innen vermuten, dass dieser Effekt auf entzündungshemmende Eigenschaften und die hemmende Wirkung auf die Fibroblastenaktivität der Substanz zurückgeht. Interessanterweise konnte Simvastatin diese Wirkung nur prophylaktisch zeigen, auf bereits fibrotisch verändertes Gewebe hatte die Substanz keine Auswirkungen. Gegensätzlich dazu führte Simvastatin aber zu einer Verbesserung der pulmonalen Hypertonie, auch in den bereits fibrotischen Lungen. Diese Beobachtung ist wieder ein weiterer Hinweis auf Unterschiede in der Pathogenese von PF-PH und PF ohne PH, bzw. auch auf unterschiedliche Wirkmechanismen von Simvastatin bei isolierter PF und PF-PH (137).

### Fasudil

Fasudil, ein Rho-Kinase-Inhibitor (ROCK-Inhibitor), zeigte im Tierversuch positive Effekte auf Bleomycin-induzierte Lungenfibrose und assoziierte PH. Die Autor\*innen untersuchten insbesondere die längerfristige Therapie mit der Substanz und konnten eine Reduktion der Kollagenkonzentration um rund 50% bei Kombination von Bleomycin und Fasudil im Vergleich zu reiner Bleomycin-Gabe zeigen. Zusätzlich bewirkte die Substanz ab Tag 21 signifikant eine Reduktion des rechtsventrikulären systolischen Druckes und der rechtsventrikulären Hypertrophie. Auch das Gefäßremodeling wurde positiv beeinflusst. Die Autor\*innen untersuchten zusätzlich noch die beteiligten Mechanismen und vermuten ein Zusammenspiel des RhoA/Rock- und des TGF- $\beta$ 1/Smad3-Signalwegs (138).

### Dimethylfumarat

Grzegorzewska et al. (139) konnten in experimenteller Hypoxie-induzierter PH sowohl den Anstieg des RVSP als auch Rechtsherzremodeling durch präventive als auch therapeutische Verabreichung von Dimethylfumarat (DMF) vermindern. Auch im Modell mit Bleomycin-induzierter Lungenfibrose zeigte die Substanz eine Verhinderung der fibrotischen Veränderungen, als auch eine Hemmung der damit assoziierten profibrotischen und proinflammatorischen Genexpressionen. Die Autor\*innen testeten daher die Substanz auch an Lungengewebeproben von Patient\*innen mit systemischer Sklerose im Vergleich mit Kontrolllungen in Kombination mit TGF- $\beta$ , dessen profibrotische Wirkungen ebenfalls durch DMF

gehemmt wurden. Als beteiligte Mechanismen dieser antifibrotischen Eigenschaften werden vor allem der verstärkte Abbau von  $\beta$ -Catenin und dem „WW domain containing transcription regulator 1“ (TAZ) diskutiert. Die dadurch veränderten Signalwege spielen unter anderem bei der Regulation von Proliferation und Apoptose eine Rolle. Daneben greift DMF auch in andere Signalwege, wie NF- $\kappa$ B, HIF oder STAT3, ein (139).

### Checkpoint-Kinasen

Wu et al. (140) zeigten in ihrer Studie eine Beteiligung der Checkpoint-Kinasen (CHK) 1 und 2 an den Prozessen des Parenchym- und Gefäßremodelings bei IPF. CHK 1/2 dürften dabei durch die Hochregulierung aufgrund des chronischen Gewebe- und DNA-Schadens zur Entstehung von Apoptose-resistenten, aktivierten und hyperproliferativen Fibroblasten und Muskelzellen beitragen. Die Inhibierung der beiden CHKs führte in zwei Tiermodellen (1. Bleomycin und 2. sequenzielle Kombination von Bleomycin und Monocrotalin) zu Verbesserungen der fibrotischen Veränderungen, des Gefäßremodelings und hämodynamischen Parametern. Auch wenn diese Studie nur auf die IPF und Tierversuche eingeht, spielen die CHKs womöglich auch bei anderen ILDs, wie wahrscheinlich bei der Medikament- oder Strahlen-assoziierten Lungenfibrose, eine Rolle (140).

### 3.2.4 Interzelluläre und endokrine Mechanismen

#### Angiotensin-II-Signalweg

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) spielt eine wichtige Rolle in kardiovaskulären Regulationsprozessen. Renin spaltet das Dekapeptid Angiotensin I (ANG-I) von Angiotensinogen ab. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) spaltet dann von ANG-I das Oktapeptid Angiotensin-II (ANG-II) ab. Das Angiotensin-Converting-Enzyme-2 (ACE2) bildet dann durch Abspaltung einer Aminosäure von ANG-I das Angiotensin-(1-9) und durch Abspaltung einer Aminosäure von ANG-II das Angiotensin-(1-7). Alternativ kann das Angiotensin-(1-7) auch durch ACE aus Angiotensin-(1-9) gebildet werden. Während das Angiotensin-II durch Bindung an seinen Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1 (AT1-Rezeptor) allgemein vasokonstriktorische und proliferative Eigenschaften aufweist, wirkt die Bindung an den Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-2 (AT2-Rezeptor) vasodilatatorisch und Apoptose-fördernd. Angiotensin-(1-7) wirkt wahrscheinlich einerseits über den AT2-Rezeptor, daneben induziert es jedoch über Bindung an

den Mas-Rezeptor ebenfalls vasodilatatorische, entzündungshemmende, antifibrotische und antiproliferative Effekt. Eine Beteiligung des RAS an PH und Lungenfibrose ist zahlreich beschrieben (141,142).

Shenoy et al. (143) testeten in einem Tierversuch mit Ratten das Eingreifen in den Angiotensin-II-Signalweg durch Einbringen von Genen für ACE2 oder Angiotensin-(1-7) mittels Lentiviren als Vektoren. Dieses konnte den Bleomycin-induzierten Anstieg von TGF- $\beta$ , des RVSP und rechtsventrikulärer Hypertrophie signifikant reduzieren. In einem zweiten Versuch wurde die Wirkung bei Monocrotalin-induzierter PH untersucht. Monocrotalin führte ebenfalls innerhalb kurzer Zeit zum starken Anstieg des RVSP und auch zur Verdickung der Tunica media der Gefäßwände. Auch diese Veränderungen konnten durch Angiotensin-(1-7) reduziert werden (143). Bruce et al. (144) konnten im Tiermodell durch Monocrotalin ebenfalls Gefäßremodeling und Fibrosierung von Interstitium und perivaskulärem Raum ähnlich einer ILD-PH simulieren. C21, ein AT2-Rezeptor-Agonist, führte zur Rückbildung dieser fibrotischen Veränderungen und auch zur Reduktion der rechtsventrikulären Hypertrophie und Fibrosierung. Als Gegenversuch kombinierten die Autor\*innen zusätzlich die beschriebene Therapie (Monocrotalin und C21) mit einem AT2-Rezeptor-Antagonisten bzw. einem Mas-Rezeptor-Antagonisten, die jeweils die positive Wirkung von C21 unterdrücken konnten (144). Rathinasabapathy et al. (145) konnten durch C21 ebenfalls eine Reduktion von Lungenfibrose und Gefäßremodeling und Verbesserung von hämodynamischen Parametern im Tiermodell mit Bleomycin-induzierter Lungenfibrose zeigen (145). Die Autor\*innen konnten in einer weiteren Studie (146) durch rekombinantes humanes ACE2 im Bleomycin-Modell ebenfalls positive Auswirkungen auf das pulmonale Gefäßremodeling zeigen. Allerdings konnte keine Verbesserung der fibrotischen Lungenveränderungen erreicht werden (146).

### Natriuretische Peptide

Natriuretische Peptide sind eine Gruppe von Hormonen, die an der Regulation von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt beteiligt sind. Es gibt drei Subtypen, das atriale natriuretische Peptid (ANP), das B-Typ natriuretische Peptid (BNP, auch „brain natriuretic peptide“) und das C-Typ natriuretische Peptid (CNP). ANP und BNP stammen hauptsächlich aus dem Herzen, das CNP aus Endothel und

Chondrozyten. Alle drei bewirken durch Bindung an ihre Rezeptoren NPRA (natriuretic peptide receptor A) und NPRB (natriuretic peptide receptor B) eine Synthese von cGMP, worüber die meisten bekannten Effekte vermittelt werden, die neben der Kreislaufregulation auch antifibrotische Wirkungen beinhalten. Daneben gibt es noch einen dritten Rezeptor NPRC (natriuretic peptide receptor C), der als „Clearance“-Rezeptor wirkt (147).

Baliga et al. (148) zeigten in ihrer Tierstudie mit Bleomycin-induzierter PF-PH protektive Effekte von Ecadotril, einem Endopeptidase-Inhibitor (Endopeptidasen metabolisieren und deaktivieren natriuretische Peptide), in Kombination mit Sildenafil. Die Monotherapie der beiden Substanzen konnte jeweils keine oder weniger starke Effekt erzielen als die Kombinationstherapie. Die Kombinationstherapie konnte den RVSP normalisieren, eine signifikant größere Reduktion des Gefäßremodelings und eine Verringerung der fibrotischen Läsionen bewirken. Um die pathophysiologische Beteiligung der natriuretischen Peptide zu verifizieren, testeten die Autor\*innen ebenfalls die Auswirkung von Bleomycin bei Wildtyp-Tieren im Vergleich zu Knockout-Tieren ohne NPR-A. Bei den Knockout-Tieren führte das Bleomycin dabei zu deutlich stärkerer Fibrose und Anstieg des RVSP, was die Rolle der natriuretischen Peptide in der PF-PH weiter bestätigt (148).

### VEGF

Farkas et al. (149) konnten durch Adenovirus-vermittelte TGF- $\beta$ 1-Überexpression eine pulmonale Fibrose mit Gefäßremodeling und PH induzieren. Die VEGF-Expression korrelierte negativ mit dem mPAP und war vor allem in den fibrotischen Lungen vermindert. Die Autor\*innen vermuteten daher als pathophysiologischen Anteil der PH-Entstehung eine Imbalance von angiogenetischen und angiostatischen Faktoren, auch weil sie vor allem in den fibrotischen Lungenbereichen einen Verlust der Anzahl an Gefäßen feststellten. Die Autor\*innen testeten zusätzlich die kombinierte Einbringung von TGF- $\beta$ 1 und VEGF. Interessanterweise konnte dies zwar eine Besserung der PH bewirken, jedoch verstärkte es gleichzeitig die fibrotischen Prozesse (149).

### Östrogen

Apolipoprotein E (ApoE) wirkt hemmend auf die Proliferation von Endothel- und glatten Muskelzellen. Weibliche ApoE-Knockout-Mäuse zeigen im PH-Modell mit

Monocrotalin erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung einer PH, Lungenfibrose und Gefäßremodeling. Interessanterweise zeigten in diesem Versuch vor allem die älteren Tiere schwerere Verläufe im Vergleich zu den jungen, jedoch nur bei den ApoE-Knockout-Mäusen und nicht bei den Wildtyp-Tieren. Eine Therapie mit Estradiol (E2) zeigte positive Wirkungen auf die PH bei den älteren ApoE-Knockout-Tieren ohne Zyklusaktivität. Wahrscheinlich ist eine Wiederherstellung der Aktivität des Estrogen-Rezeptor-Beta dafür verantwortlich (150). Tofovic et al. (151) konnten in ihrer Studie mit Bleomycin-induzierter Lungenfibrose bei Mäusen ebenfalls positive Effekte von 2-Methoxyestradiol (einem Metaboliten des Estradiols) auf Entzündung, Fibrose und Gefäßremodeling nachweisen (151).

### NGF

Der Nervenwachstumsfaktor (NGF) reguliert über seine beiden Rezeptoren TrkA und p75NTR Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose. NGF ist beteiligt an der EZM-Produktion bei der Lungenfibrose und auch den inflammatorischen und Remodeling-Prozessen der PH und stellt somit einen Ansatz für zukünftige Therapien dar (152). Bouchet et al. (153) konnten eine Steigerung von NGF-Freisetzung von pulmonalen Muskel- und Endothelzellen durch IL-1 $\beta$  und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zeigen. Eine Blockierung der TGF- $\beta$ 1-Expression verminderte diesen Effekt, was eine TGF- $\beta$ 1-vermittelte Freisetzung des NGF nahelegt. Sowohl NGF als auch TGF- $\beta$ 1 sind am Gefäßremodeling beteiligt (153). Freund-Michel et al. (154) konnten ebenfalls den Einfluss von NGF an der PH-Entstehung zeigen. Eine Therapie mit Anti-NGF-Antikörpern führte in ihrem Versuch zu signifikanter Senkung des mPAP, der rechtsventrikulären Hypertrophie und des Gefäßremodelings (154).

### Wasserstoff

Molekularer Wasserstoff ist an einer Reihe von Prozessen beteiligt, darunter oxidativer Stress, Entzündungsmodulation, Autophagie und Apoptose (155). Wasserstoff-angereicherte Kochsalzlösung verminderte im Tierversuch die durch Lipopolysaccharide-induzierte Lungenfibrose und zeigte auch Veränderungen in den beteiligten Signalwegen, wie die Verminderung der TGF- $\beta$ -Produktion und reduzierter epithelial-mesenchymaler Transition (156). Gao et al. (157) konnten durch inhalativ verabreichten Wasserstoff ähnliche Ergebnisse bei Bleomycin-induzierter Lungenfibrose zeigen. Die H<sub>2</sub>-Inhalation führte zur Senkung der

Konzentrationen von TGF- $\beta$ 1 und TNF- $\alpha$ , was wahrscheinlich in weiterer Folge auch für die ebenfalls beobachtete verminderte epithelial-mesenchymale Transition und fibrotische Schädigung und reduzierten oxidativen Stress verantwortlich ist (157).

### 3.3 Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie im Rahmen von interstitiellen Lungenerkrankungen ist eine schwere Erkrankung, die dringend spezifische Therapieansätze benötigt. Unter den vasodilatatorischen Therapieoptionen der PAH zeigen primär die Prostacyclin-Analoga (v.a. Treprostinil) positive Ergebnisse, wobei auch diese lediglich geringe klinische Verbesserung zeigen und bis dato kein Nachweis über Verbesserung der Prognose erfolgt ist. Auch in der aktuellen Leitlinie gibt es daher keine klaren Empfehlungen für die spezifische Therapie der ILD-PH. Daneben existiert eine Vielzahl an therapeutischen Angriffspunkten, die in Tiermodellen vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben. In Zukunft wird allerdings noch weitere Forschung, insbesondere im klinischen Bereich, notwendig sein, um den wirklichen Therapieerfolg der verschiedenen Substanzen für die betroffenen Patient\*innen zu zeigen. Das immer bessere Verständnis der Pathomechanismen dieser komplexen Erkrankung lässt jedoch hoffen, dass in Zukunft potente und spezifische Therapien verfügbar sein werden.

## Quellen

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, u. a. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 7. Oktober 2022;43(38):3618–731.
2. Kubiak, Ciarka, Binięcka, Ceranowicz. Right Heart Catheterization—Background, Physiological Basics, and Clinical Implications. *J Clin Med*. 28. August 2019;8(9):1331.
3. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, u. a. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. Jänner 2015;34(1):1–15.
4. Rohde G, Witzernath M. 287 Interstitielle Lungenerkrankungen. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin* [Internet]. 20. Auflage. ABW Verlag; 2020 [zitiert 2. Mai 2022]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/cs\\_11262871#/ebook\\_cs\\_11262871\\_H20\\_K\\_287](https://eref.thieme.de/ebooks/cs_11262871#/ebook_cs_11262871_H20_K_287)
5. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE, Travis WD. American Thoracic Society–European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *RadioGraphics*. November 2015;35(7):1849–71.
6. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, u. a. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic

- Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. September 2013;188(6):733–48.
7. Tabaj GC, Fernandez CF, Sabbagh E, Leslie KO. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): A review: Pathology of the IIP. *Respirology*. August 2015;20(6):873–83.
  8. Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, u. a. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie*. Mai 2020;74(05):263–93.
  9. Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Han X, Crocket G, Lin M, u. a. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: epidemiology, risk/prognostic factors, and treatment landscape. *Clin Exp Rheumatol*. 31. August 2021;39(5):1108–18.
  10. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, u. a. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 31. März 2023;32(167):220210.
  11. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Cassone G, Faverio P, Cavazza A, u. a. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 124(2):221–31.
  12. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J*. Oktober 2015;46(4):1113–30.
  13. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. Februar 2009;103(2):180–6.
  14. Oliveira RKF, Pereira CAC, Ramos RP, Ferreira EVM, Messina CMS, Kuranishi LT, u. a. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 1. August 2014;44(2):415–24.

15. King CS, Brown AW, Shlobin OA, Weir N, Libre M, Franco-Palacios D, u. a. Prevalence and impact of WHO group 3 pulmonary hypertension in advanced idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. Juli 2018;52(1):1800545.
16. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol*. November 2003;30(11):2398–405.
17. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maître S, Parent F, Le Gall C, u. a. Severe Pulmonary Hypertension in Histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Jänner 2000;161(1):216–23.
18. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, u. a. Lung Transplantation for Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis: A Multicenter Analysis. *Transplantation*. 15. März 2006;81(5):746–50.
19. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, u. a. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. September 2017;36(9):957–67.
20. Ehmke H. Der Lungenkreislauf. In: Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Herausgeber. *Physiologie* [Internet]. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2019 [zitiert 6. Oktober 2022]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/cs\\_10278468#/ebook\\_cs\\_10278468\\_\\_223F13CF\\_1ACA\\_4998\\_AFE1\\_3CE4568300ED](https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10278468#/ebook_cs_10278468__223F13CF_1ACA_4998_AFE1_3CE4568300ED)
21. Singh I, Ma KC, Berlin DA. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease. *Am J Med*. April 2016;129(4):366–71.
22. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, u. a. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Chest*. Jänner 2017;151(1):181–92.
23. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiol Clin*. August 2016;34(3):413–33.

24. Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. Juli 2009;26(1):7–19.
25. King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. September 2019;25(5):459–67.
26. Ruffenach G, Umar S, Vaillancourt M, Hong J, Cao N, Sarji S, u. a. Histological hallmarks and role of Slug/PIP axis in pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis. *EMBO Mol Med*. September 2019;11(9):e10061.
27. Farkas L, Gauldie J, Voelkel NF, Kolb M. Pulmonary Hypertension and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Tale of Angiogenesis, Apoptosis, and Growth Factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Juli 2011;45(1):1–15.
28. Rajagopal K, Bryant AJ, Sahay S, Wareing N, Zhou Y, Pandit LM, u. a. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: Heracles meets the Hydra. *Br J Pharmacol*. Jänner 2021;178(1):172–86.
29. Kim KH, Maldonado F, Ryu JH, Eiken PW, Hartman TE, Bartholmai BJ, u. a. Iron deposition and increased alveolar septal capillary density in nonfibrotic lung tissue are associated with pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. Dezember 2010;11(1):37.
30. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. Jänner 2010;104(1):9–21.
31. Lindegaard Pedersen M, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. The prostacyclin analogue treprostinil in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Jänner 2020;126(1):32–42.
32. Whittle BJR, Moncada S, Vane JR. Biological Activities of Some Metabolites and Analogues of Prostacyclin. In: *Medicinal Chemistry Advances* [Internet]. Elsevier; 1981 [zitiert 8. November 2022]. S. 141–58. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080252971500179>

33. Kumar P, Thudium E, Laliberte K, Zaccardelli D, Nelsen A. A Comprehensive Review of Treprostinil Pharmacokinetics via Four Routes of Administration. *Clin Pharmacokinet.* Dezember 2016;55(12):1495–505.
34. Kolb M, Orfanos SE, Lambers C, Flaherty K, Masters A, Lancaster L, u. a. The Antifibrotic Effects of Inhaled Treprostinil: An Emerging Option for ILD. *Adv Ther.* 2022;39(9):3881.
35. Nikitopoulou I, Manitsopoulos N, Kotanidou A, Tian X, Petrovic A, Magkou C, u. a. Orotracheal treprostinil administration attenuates bleomycin-induced lung injury, vascular remodeling, and fibrosis in mice. *Pulm Circ.* Oktober 2019;9(4):1–14.
36. Lambers C, Roth M, Jaksch P, Muraközy G, Tamm M, Klepetko W, u. a. Treprostinil inhibits proliferation and extracellular matrix deposition by fibroblasts through cAMP activation. *Sci Rep.* Dezember 2018;8(1):1087.
37. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, u. a. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 28. Jänner 2021;384(4):325–34.
38. Faria-Urbina M, Oliveira RKF, Agarwal M, Waxman AB. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease. *Lung.* April 2018;196(2):139–46.
39. Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, Case A, Johri S, DuBrock H, u. a. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med.* November 2021;9(11):1266–74.
40. Saggar R, Khanna D, Vaidya A, Derhovanessian A, Maranian P, Duffy E, u. a. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax.* 1. Februar 2014;69(2):123–9.

41. Ewert R, Schäper C, Halank M, Gläser S, Opitz CF. Inhalative iloprost – pharmacology and clinical application. *Expert Opin Pharmacother*. September 2009;10(13):2195–207.
42. Aytemur ZA, Hacievliyagil SS, Iraz M, Samdanci E, Ozerol E, Kuku I, u. a. Effects of iloprost on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats compared with methyl-prednisolone. *Rev Port Pneumol*. November 2012;18(6):272–7.
43. Krowka MJ, Ahmad S, de Andrade JA, Frost A, Glassberg MK, Lancaster LH, u. a. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ILOPROST INHALATION IN ADULTS WITH ABNORMAL PULMONARY ARTERIAL PRESSURE AND EXERCISE LIMITATION ASSOCIATED WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS. *Chest*. Oktober 2007;132(4):633A.
44. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, u. a. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. August 1999;160(2):600–7.
45. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir Res*. 2001;2(2):90–101.
46. Grissmer S. Regulation der Organdurchblutung. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a., Herausgeber. *Duale Reihe Physiologie* [Internet]. 4., unveränderte Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2021 [zitiert 7. August 2022]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/cs\\_13687541#/ebook\\_cs\\_13687541\\_cs3311](https://eref.thieme.de/ebooks/cs_13687541#/ebook_cs_13687541_cs3311)
47. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, u. a. Endothelin. *Pharmacol Rev*. April 2016;68(2):357–418.
48. Masarweh OM, Bhardwaj A. Bosentan. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 8. November 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542293/>

49. Shao D, Park JES, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Res.* Juni 2011;63(6):504–11.
50. Fonseca C, Abraham D, Renzoni EA. Endothelin in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* Jänner 2011;44(1):1–10.
51. Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am J Respir Crit Care Med.* August 1997;156(2 Pt 1):600–8.
52. Trakada G, Nikolaou E, Pouli A, Tsiamita M, Spiropoulos K. Endothelin-1 Levels in Interstitial Lung Disease Patients During Sleep. *Sleep Breath.* Juli 2003;7(3):111–8.
53. Günther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, u. a. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J.* 1. April 2007;29(4):713–9.
54. King TE, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, u. a. BUILD-1: A Randomized Placebo-controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* Jänner 2008;177(1):75–81.
55. King TE, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, u. a. BUILD-3: A Randomized, Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* Juli 2011;184(1):92–9.
56. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, u. a. Bosentan in Pulmonary Hypertension Associated with Fibrotic Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Juli 2014;190(2):208–17.
57. Tanaka Y, Hino M, Gemma A. Potential benefit of bosentan therapy in borderline or less severe pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis—an interim analysis of results from a prospective, single-center, randomized, parallel-group study. *BMC Pulm Med.* Dezember 2017;17(1):200.

58. Mittoo S, Jacob T, Craig A, Bshouty Z. Treatment of Pulmonary Hypertension in Patients with Connective Tissue Disease and Interstitial Lung Disease. *Can Respir J*. 2010;17(6):282–6.
59. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A, u. a. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 26. März 2010;n/a-n/a.
60. Furuya Y, Kuwana M. Effect of Bosentan on Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease Ineligible for Cyclophosphamide Therapy: A Prospective Open-label Study. *J Rheumatol*. Oktober 2011;38(10):2186–92.
61. Croxtall JD, Keam SJ. Ambrisentan. *Drugs*. 1. Oktober 2008;68(15):2195–204.
62. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, u. a. ARIES-3: Ambrisentan Therapy in a Diverse Population of Patients with Pulmonary Hypertension: Ambrisentan in a Diverse Pulmonary Hypertension Population. *Cardiovasc Ther*. April 2012;30(2):93–9.
63. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, u. a. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):641–9.
64. Bolli MH, Boss C, Binkert C, Buchmann S, Bur D, Hess P, u. a. The Discovery of *N* -[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]- *N* '-propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual Endothelin Receptor Antagonist. *J Med Chem*. 13. September 2012;55(17):7849–61.
65. Sidharta PN, Treiber A, Dingemans J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Endothelin Receptor Antagonist Macitentan. *Clin Pharmacokinet*. Mai 2015;54(5):457–71.
66. Dingemans J, Sidharta PN, Maddrey WC, Rubin LJ, Mickail H. Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin

- receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf.* März 2014;13(3):391–405.
67. Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, Clozel M, Nayler O. Slow Receptor Dissociation Kinetics Differentiate Macitentan from Other Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. Kanzaki M, Herausgeber. *PLoS ONE.* 15. Oktober 2012;7(10):e47662.
68. Bellaye PS, Yanagihara T, Granton E, Sato S, Shimbori C, Upagupta C, u. a. Macitentan reduces progression of TGF- $\beta$ 1-induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* August 2018;52(2):1701857.
69. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J, Group MS. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1622–32.
70. McQuillan LP, Leung GK, Marsden PA, Kostyk SK, Kourembanas S. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1. November 1994;267(5):H1921–7.
71. Defouilloy C, Teiger E, Sediame S, Andrivet P, Roudot-Thoraval F, Chouaid C, u. a. Polycythemia Impairs Vasodilator Response to Acetylcholine in Patients with Chronic Hypoxemic Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Mai 1998;157(5):1452–60.
72. Bhogal S, Khraisha O, Al Madani M, Treece J, Baumrucker SJ, Paul TK. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Ther.* Juli 2019;26(4):e520–6.
73. Paul GA, Gibbs JSR, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* Juli 2005;60(1):107–12.
74. Hyland R, Roe EGH, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the *N*-demethylation of sildenafil: *In vitro* metabolism of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol.* März 2001;51(3):239–48.

75. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality: *Pharmacokinetics of oral sildenafil*. Br J Clin Pharmacol. Februar 2002;53:5S-12S.
76. Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, Meis T, Ihle F, Geiseler J, u. a. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. *Respirology*. 2014;19(5):700–6.
77. Corte TJ, Gatzoulis MA, Parfitt L, Harries C, Wells AU, Wort SJ. The use of sildenafil to treat pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Respirology*. 2010;15(8):1226–32.
78. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil Improves Walk Distance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. März 2007;131(3):897–9.
79. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, u. a. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 21. September 2002;360(9337):895–900.
80. Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, u. a. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. Kuwana M, Herausgeber. *PLOS ONE*. 2. Dezember 2015;10(12):e0141911.
81. A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 12. August 2010;363(7):620–8.
82. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gómez-Marín O. Sildenafil Therapy and Exercise Tolerance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 1. April 2010;188(2):115–23.
83. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, u. a. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. November 2018;379(18):1722–31.

84. Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, Mogulkoc Bishop N, Bouros DE, Antoniou K, u. a. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* Jänner 2021;9(1):85–95.
85. Behr J, Kolb M, Song JW, Luppi F, Schinzel B, Stowasser S, u. a. Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right Heart Dysfunction. A Prespecified Subgroup Analysis of a Double-Blind Randomized Clinical Trial (INSTAGE). *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Dezember 2019;200(12):1505–12.
86. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, u. a. Sildenafil Preserves Exercise Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Right-sided Ventricular Dysfunction. *Chest.* Juni 2013;143(6):1699–708.
87. Klinger JR, Chakinala MM, Langleben D, Rosenkranz S, Sitbon O. Riociguat: Clinical research and evolving role in therapy. *Br J Clin Pharmacol.* Juli 2021;87(7):2645–62.
88. Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, Dony E, Beuerlein K, Schmidt H, u. a. Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation.* 17. Jänner 2006;113(2):286–95.
89. Chamorro V, Morales-Cano D, Milara J, Barreira B, Moreno L, Callejo M, u. a. Riociguat versus sildenafil on hypoxic pulmonary vasoconstriction and ventilation/perfusion matching. *PloS One.* 2018;13(1):e0191239.
90. Frey R, Becker C, Saleh S, Unger S, van der Mey D, Mück W. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Riociguat. *Clin Pharmacokinet.* Juni 2018;57(6):647–61.
91. Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, Günther A, Weimann G, Gebert I, u. a. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J.* April 2013;41(4):853–60.

92. Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, u. a. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):780–90.
93. Hoffmann J, Wilhelm J, Marsh LM, Ghanim B, Klepetko W, Kovacs G, u. a. Distinct Differences in Gene Expression Patterns in Pulmonary Arteries of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. Juli 2014;190(1):98–111.
94. Jandl K, Marsh LM, Mutgan AC, Crnkovic S, Valzano F, Zabini D, u. a. Impairment of the NKT–STAT1–CXCL9 Axis Contributes to Vessel Fibrosis in Pulmonary Hypertension Caused by Lung Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Oktober 2022;206(8):981–98.
95. Günther S, Fagone P, Jalce G, Atanasov AG, Guignabert C, Nicoletti F. Role of MIF and D-DT in immune-inflammatory, autoimmune, and chronic respiratory diseases: from pathogenic factors to therapeutic targets. *Drug Discov Today*. Februar 2019;24(2):428–39.
96. Günther S, Bordenave J, Hua-Huy T, Nicco C, Cumont A, Thuillet R, u. a. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Inhibition in a Murine Model of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 18. Dezember 2018;19(12):4105.
97. Bargagli E, Olivieri C, Nikiforakis N, Cintonino M, Magi B, Perari MG, u. a. Analysis of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Physiol Neurobiol*. Juli 2009;167(3):261–7.
98. Zhang Y, Talwar A, Tsang D, Bruchfeld A, Sadoughi A, Hu M, u. a. Macrophage Migration Inhibitory Factor Mediates Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Mol Med*. 2012;18(1):215.
99. Luo Y, Yi H, Huang X, Lin G, Kuang Y, Guo Y, u. a. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a therapeutic target in bleomycin-induced

- pulmonary fibrosis rats. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* Juli 2021;321(1):L6–16.
100. Karmouty-Quintana H, Zhong H, Acero L, Weng T, Melicoff E, West JD, u. a. The A<sub>2B</sub> adenosine receptor modulates pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *FASEB J.* Juni 2012;26(6):2546–57.
101. Karmouty-Quintana H, Philip K, Acero LF, Chen N, Weng T, Molina JG, u. a. Deletion of ADORA2B from myeloid cells dampens lung fibrosis and pulmonary hypertension. *FASEB J.* Jänner 2015;29(1):50–60.
102. Kosanovic D, Luitel H, Dahal BK, Cornitescu T, Janssen W, Danser AHJ, u. a. Chymase: a multifunctional player in pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *Eur Respir J.* Oktober 2015;46(4):1084–94.
103. Wygrecka M, Dahal BK, Kosanovic D, Petersen F, Taborski B, von Gerlach S, u. a. Mast Cells and Fibroblasts Work in Concert to Aggravate Pulmonary Fibrosis. *Am J Pathol.* Juni 2013;182(6):2094–108.
104. Dahal BK, Kosanovic D, Kaulen C, Cornitescu T, Savai R, Hoffmann J, u. a. Involvement of mast cells in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Respir Res.* Dezember 2011;12(1):60.
105. Vicente-Rabareda EF, Atienza-Mateo B, Blanco R, Cavagna L, Ancochea J, Castañeda S, u. a. Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev.* Juni 2021;20(6):102830.
106. Esensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity.* 17. Mai 2016;44(5):973–88.
107. Boleto G, Guignabert C, Pezet S, Cauvet A, Sadoine J, Tu L, u. a. T-cell costimulation blockade is effective in experimental digestive and lung tissue fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:197.

108. Collum SD, Chen NY, Hernandez AM, Hanmandlu A, Sweeney H, Mertens TCJ, u. a. Inhibition of hyaluronan synthesis attenuates pulmonary hypertension associated with lung fibrosis: Hyaluronan and PH associated with lung fibrosis. *Br J Pharmacol*. Oktober 2017;174(19):3284–301.
109. Kökény G, Calvier L, Hansmann G. PPAR $\gamma$  and TGF $\beta$ —Major Regulators of Metabolism, Inflammation, and Fibrosis in the Lungs and Kidneys. *Int J Mol Sci*. 28. September 2021;22(19):10431.
110. Mirza AZ, Althagafi II, Shamsad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem*. März 2019;166:502–13.
111. Samah M, El-Aidy AER, Tawfik MK, Ewais MMS. Evaluation of the antifibrotic effect of fenofibrate and rosiglitazone on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur J Pharmacol*. August 2012;689(1–3):186–93.
112. Avouac J, Konstantinova I, Guignabert C, Pezet S, Sadoine J, Guilbert T, u. a. Pan-PPAR agonist IVA337 is effective in experimental lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis*. November 2017;76(11):1931–40.
113. Yanagihara T, Tsubouchi K, Gholiof M, Chong SG, Lipson KE, Zhou Q, u. a. Connective-Tissue Growth Factor Contributes to TGF- $\beta$ 1-induced Lung Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. März 2022;66(3):260–70.
114. Tam AYY, Horwell AL, Trinder SL, Khan K, Xu S, Ong V, u. a. Selective deletion of connective tissue growth factor attenuates experimentally-induced pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. *Int J Biochem Cell Biol*. Mai 2021;134:105961.
115. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, u. a. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. Jänner 2020;8(1):25–33.

116. Leask A. Breathe, breathe in the air: the anti-CCN2 antibody pamrevlumab (FG-3019) completes a successful phase II clinical trial for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Cell Commun Signal*. Dezember 2019;13(4):441–2.
117. Rathinasabapathy A, Bruce E, Espejo A, Horowitz A, Sudhan DR, Nair A, u. a. Therapeutic potential of adipose stem cell-derived conditioned medium against pulmonary hypertension and lung fibrosis: Adipose stem cells attenuate pulmonary hypertension/fibrosis. *Br J Pharmacol*. Oktober 2016;173(19):2859–79.
118. Markvardsen LK, Sønderskov LD, Wandall-Frostholm C, Pinilla E, Praturan J, Aalling M, u. a. Cystamine Treatment Fails to Prevent the Development of Pulmonary Hypertension in Chronic Hypoxic Rats. *J Vasc Res*. 2021;58(4):237–51.
119. Wang HM, Liu WZ, Tang FT, Sui HJ, Zhan XJ, Wang HX. Cystamine slows but not inverses the progression of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. August 2018;96(8):783–9.
120. Brown AC, Horvat JC. Casting Iron in the Pathogenesis of Fibrotic Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. August 2021;65(2):130–1.
121. Zhu Y, Chang J, Tan K, Huang SK, Liu X, Wang X, u. a. Clioquinol Attenuates Pulmonary Fibrosis through Inactivation of Fibroblasts via Iron Chelation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. August 2021;65(2):189–200.
122. Tang N, Rao S, Ying Y, Huang Y. New insights into BMP9 signaling in organ fibrosis. *Eur J Pharmacol*. September 2020;882:173291.
123. Tatius B, Wasityastuti W, Astarini FD, Nugrahaningsih DAA. Significance of BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension. *Respir Investig*. Juli 2021;59(4):397–407.
124. Long L, Ormiston ML, Yang X, Southwood M, Gräf S, Machado RD, u. a. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med*. Juli 2015;21(7):777–85.

125. Zhang Z, Zhang L, Sun C, Kong F, Wang J, Xin Q, u. a. Baicalin attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension through bone morphogenetic protein signaling pathway. *Oncotarget*. 8. September 2017;8(38):63430–41.
126. Gomez-Arroyo JG, Farkas L, Alhussaini AA, Farkas D, Kraskauskas D, Voelkel NF, u. a. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 15. Februar 2012;302(4):L363–9.
127. Jiang Q, Liu C, Liu S, Lu W, Li Y, Luo X, u. a. Dysregulation of BMP9/BMPRII/SMAD signalling pathway contributes to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension induced by bleomycin in rats. *Br J Pharmacol*. Jänner 2021;178(1):203–16.
128. Lechartier B, Berrebeh N, Huertas A, Humbert M, Guignabert C, Tu L. Phenotypic Diversity of Vascular Smooth Muscle Cells in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. Jänner 2022;161(1):219–31.
129. Nathan SD, Flaherty KevinR, Glassberg MarilynK, Raghu G, Swigris J, Alvarez R, u. a. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pulsed, Inhaled Nitric Oxide in Subjects at Risk of Pulmonary Hypertension Associated With Pulmonary Fibrosis. *Chest*. August 2020;158(2):637–45.
130. Shimoda LA, Semenza GL. HIF and the Lung: Role of Hypoxia-inducible Factors in Pulmonary Development and Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Jänner 2011;183(2):152–6.
131. Bryant AJ, Carrick RP, McConaha ME, Jones BR, Shay SD, Moore CS, u. a. Endothelial HIF signaling regulates pulmonary fibrosis-associated pulmonary hypertension. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. Februar 2016;310(3):L249–62.
132. Milara J, Ballester B, Morell A, Ortiz JL, Escrivá J, Fernández E, u. a. JAK2 mediates lung fibrosis, pulmonary vascular remodelling and hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: an experimental study. *Thorax*. Juni 2018;73(6):519–29.

133. Roskoski R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res.* September 2016;111:784–803.
134. Kimura G, Kataoka M, Inami T, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Sorafenib as a potential strategy for refractory pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther.* Juni 2017;44:46–9.
135. Chen YL, Zhang X, Bai J, Gai L, Ye XL, Zhang L, u. a. Sorafenib ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis: potential roles in the inhibition of epithelial–mesenchymal transition and fibroblast activation. *Cell Death Dis.* Juni 2013;4(6):e665–e665.
136. Pedersen TR, Tobert JA. Simvastatin: a review. *Expert Opin Pharmacother.* Dezember 2004;5(12):2583–96.
137. Schroll S, Lange TJ, Arzt M, Sebah D, Nowrotek A, Lehmann H, u. a. Effects of simvastatin on pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension and exercise capacity in bleomycin-treated rats. *Acta Physiol.* 2013;208(2):191–201.
138. Bei Y, Hua-Huy T, Duong-Quy S, Nguyen VH, Chen W, Nicco C, u. a. Long-term treatment with fasudil improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension via inhibition of Smad2/3 phosphorylation. *Pulm Pharmacol Ther.* Dezember 2013;26(6):635–43.
139. Grzegorzewska AP, Seta F, Han R, Czajka CA, Makino K, Stawski L, u. a. Dimethyl Fumarate ameliorates pulmonary arterial hypertension and lung fibrosis by targeting multiple pathways. *Sci Rep.* März 2017;7(1):41605.
140. Wu WH, Bonnet S, Shimauchi T, Toro V, Grobs Y, Romanet C, u. a. Potential for inhibition of checkpoint kinases 1/2 in pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *Thorax.* März 2022;77(3):247–58.
141. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol.* Juni 2006;6(3):271–6.
142. Touyz RM, Montezano AC. Angiotensin-(1–7) and Vascular Function: The Clinical Context. *Hypertension.* Jänner 2018;71(1):68–9.

143. Shenoy V, Ferreira AJ, Qi Y, Fraga-Silva RA, Díez-Freire C, Dooies A, u. a. The Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiogenesis-(1–7)/Mas Axis Confers Cardiopulmonary Protection against Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Oktober 2010;182(8):1065–72.
144. Bruce E, Shenoy V, Rathinasabapathy A, Espejo A, Horowitz A, Oswald A, u. a. Selective activation of angiotensin AT<sub>2</sub> receptors attenuates progression of pulmonary hypertension and inhibits cardiopulmonary fibrosis: Compound 21 attenuates pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol*. Mai 2015;172(9):2219–31.
145. Rathinasabapathy A, Horowitz A, Horton K, Kumar A, Gladson S, Unger T, u. a. The Selective Angiotensin II Type 2 Receptor Agonist, Compound 21, Attenuates the Progression of Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension in an Experimental Model of Bleomycin-Induced Lung Injury. *Front Physiol*. 27. März 2018;9:180.
146. Rathinasabapathy A, Bryant AJ, Suzuki T, Moore C, Shay S, Gladson S, u. a. rhACE2 Therapy Modifies Bleomycin-Induced Pulmonary Hypertension via Rescue of Vascular Remodeling. *Front Physiol*. 9. April 2018;9:271.
147. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. In: Schmidt HHHW, Hofmann F, Stasch JP, Herausgeber. *cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 [zitiert 8. November 2022]. S. 341–66. (Hofmann FB, Reihenherausgeber. *Handbook of Experimental Pharmacology*; Bd. 191). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-68964-5\\_15](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-68964-5_15)
148. Baliga RS, Scotton CJ, Trinder SL, Chambers RC, MacAllister RJ, Hobbs AJ. Intrinsic defence capacity and therapeutic potential of natriuretic peptides in pulmonary hypertension associated with lung fibrosis: Pulmonary protective role for natriuretic peptides. *Br J Pharmacol*. Juli 2014;171(14):3463–75.

149. Farkas L, Farkas D, Ask K, Möller A, Gauldie J, Margetts P, u. a. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J Clin Invest.* 1. Mai 2009;119(5):1298–311.
150. Umar S, Partow-Navid R, Ruffenach G, Iorga A, Moazeni S, Eghbali M. Severe pulmonary hypertension in aging female apolipoprotein E-deficient mice is rescued by estrogen replacement therapy. *Biol Sex Differ.* Dezember 2017;8(1):9.
151. Tofovic SP, Zhang X, Jackson EK, Zhu H, Petrussevska G. 2-methoxyestradiol attenuates bleomycin-induced pulmonary hypertension and fibrosis in estrogen-deficient rats. *Vascul Pharmacol.* August 2009;51(2–3):190–7.
152. Liu P, Li S, Tang L. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 24. August 2021;22(17):9112.
153. Bouchet C, Cardouat G, Douard M, Coste F, Robillard P, Delcambre F, u. a. Inflammation and Oxidative Stress Induce NGF Secretion by Pulmonary Arterial Cells through a TGF- $\beta$ 1-Dependent Mechanism. *Cells.* 7. September 2022;11(18):2795.
154. Freund-Michel V, Cardoso Dos Santos M, Guignabert C, Montani D, Phan C, Coste F, u. a. Role of Nerve Growth Factor in Development and Persistence of Experimental Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. August 2015;192(3):342–55.
155. FU Z, ZHANG J. Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *J Zhejiang Univ Sci B.* 15. Februar 2022;23(2):102–22.
156. Dong WW, Zhang YQ, Zhu XY, Mao YF, Sun XJ, Liu YJ, u. a. Protective Effects of Hydrogen-Rich Saline Against Lipopolysaccharide-Induced Alveolar Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Pulmonary Fibrosis. *Med Sci Monit.* 19. Mai 2017;23:2357–64.
157. Gao L, Jiang D, Geng J, Dong R, Dai H. Hydrogen inhalation attenuated bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting transforming growth factor-

$\beta$ 1 and relevant oxidative stress and epithelial-to-mesenchymal transition. Exp  
Physiol. Dezember 2019;104(12):1942–51.