

View at Publisher

- 10 Giaid, A., Saleh, D.  
Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension  
(1995) *New England Journal of Medicine*, 333 (4), pp. 214-221. Cited 997 times.  
doi: 10.1056/NEJM199507273330403  
View at Publisher
- 11 Giaid, A., Yanagisawa, M., Langleben, D., Michel, R.P., Levy, R., Shennib, H., Kimura, S., (...), Stewart, D.J.  
Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension  
(1993) *New England Journal of Medicine*, 328 (24), pp. 1732-1739. Cited 1377 times.  
View at Publisher
- 12 Giaid, A.  
Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension  
(1998) *Chest*, 114 (3 SUPPL.), pp. 208S-212S. Cited 122 times.  
View at Publisher
- 13 Tuder, R.M., Cool, C.D., Geraci, M.W., Wang, J., Abman, S.H., Wright, L., Badesch, D., (...), Voelkel, N.F.  
Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension  
(1999) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159 (6), pp. 1925-1932. Cited 538 times.  
View at Publisher
- 14 Rubin, L.J., Mendoza, J., Hood, M., McGoon, M., Barst, R., Williams, W.B., Diehl, J.H., (...), Long, W.  
Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial  
(1990) *Annals of Internal Medicine*, 112 (7), pp. 485-491. Cited 515 times.  
View at Publisher
- 15 Barst, R.J., Rubin, L.J., Long, W.A., McGoon, M.D., Rich, S., Badesch, D.B., Groves, B.M., (...), Crow, J.W.  
A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension  
(1996) *New England Journal of Medicine*, 334 (5), pp. 296-300. Cited 1936 times.  
View at Publisher
- 16 Badesch, D.B., Tapson, V.F., McGoon, M.D., Brundage, B.H., Rubin, L.J., Wigley, F.M., Rich, S., (...), Knobil, K.  
Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: A randomized, controlled trial  
(2000) *Annals of Internal Medicine*, 132 (6), pp. 425-434. Cited 838 times.
- 17 Barst, R.J., Rubin, L.J., McGoon, M.D., Caldwell, E.J., Long, W.A., Levy, P.S.  
Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin  
(1994) *Annals of Internal Medicine*, 121 (6), pp. 409-415. Cited 445 times.  
View at Publisher
- 18 Shapiro, S.M., Oudiz, R.J., Cao, T., Romano, M.A., Beckmann, X.J., Georgiou, D., Mandayam, S., (...), Brundage, B.H.  
Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion  
(1997) *Journal of the American College of Cardiology*, 30 (2), pp. 343-349. Cited 252 times.  
doi: 10.1016/S0735-1097(97)00187-3  
View at Publisher
- 19 McLaughlin, V.V., Shillington, A., Rich, S.  
Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of epoprostenol therapy  
(2002) *Circulation*, 106 (12), pp. 1477-1482. Cited 825 times.

doi: 10.1161/01.CIR.0000029100.82385.58

[View at Publisher](#)

- 
- 20 Sitbon, O., Humbert, M., Nunes, H., Parent, F., Garcia, G., Hervé, P., Rainisio, M., (...), Simonneau, G.  
Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival  
(2002) *Journal of the American College of Cardiology*, 40 (4), pp. 780-788. Cited 990 times.  
doi: 10.1016/S0735-1097(02)02012-0  
[View at Publisher](#)
- 
- 21 Kuhn, K.P., Byrne, D.W., Arbogast, P.G., Doyle, T.P., Loyd, J.E., Robbins, I.M.  
Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol.  
(2003) *American journal of respiratory and critical care medicine*, 167 (4), pp. 580-586. Cited 178 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 22 McLaughlin, V.V., Genthner, D.E., Panella, M.M., Rich, S.  
Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension  
(1998) *New England Journal of Medicine*, 338 (5), pp. 273-277. Cited 566 times.  
doi: 10.1056/NEJM199801293380501  
[View at Publisher](#)
- 
- 23 Rich, S., McLaughlin, V.V.  
The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension  
(1999) *Journal of the American College of Cardiology*, 34 (4), pp. 1184-1187. Cited 131 times.  
doi: 10.1016/S0735-1097(99)00320-4  
[View at Publisher](#)
- 
- 24 McLaughlin, V.V., Genthner, D.E., Panella, M.M., Hess, D.M., Rich, S.  
Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: A case series  
(1999) *Annals of Internal Medicine*, 130 (9), pp. 740-743. Cited 190 times.  
<http://jannals.org/issues.aspx>  
[View at Publisher](#)
- 
- 25 Robbins, I.M., Gaine, S.P., Schilz, R., Tapson, V.F., Rubin, L.J., Loyd, J.E.  
Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus  
(2000) *Chest*, 117 (1), pp. 14-18. Cited 93 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 26 Horn, E.M., Barst, R.J., Poon, M.  
Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus [6]  
(2000) *Chest*, 118 (4), pp. 1229-1230. Cited 22 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 27 Krowka, M.J., Frantz, R.P., Mcgoon, M.D., Severson, C., Plevak, D.J., Wiesner, R.H.  
Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension  
(1999) *Hepatology*, 30 (3), pp. 641-648. Cited 215 times.  
doi: 10.1002/hep.510300307  
[View at Publisher](#)
- 
- 28 Rosenzweig, E.B., Kerstein, D., Barst, R.J.  
Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects  
(1999) *Circulation*, 99 (14), pp. 1858-1865. Cited 366 times.

[View at Publisher](#)

- 29 Simonneau, G., Barst, R.J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R.C., Keogh, A., (...), Rubin, L.J.  
Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial  
(2002) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165 (6), pp. 800-804. Cited 972 times.

[View at Publisher](#)

- 30 Olschewski, H., Simonneau, G., Galie, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L.J., Nikkho, S., (...), Seeger, W.  
Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension  
(2002) *New England Journal of Medicine*, 347 (5), pp. 322-329. Cited 1232 times.  
doi: 10.1056/NEJMoa020204

[View at Publisher](#)

- 31 Galie, N., Humbert, M., Vachiéry, J.-L., Vizza, C., Kneussl, M., Manes, A., Sitbon, O., (...), Simonneau, G.  
Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial  
(2002) *Journal of the American College of Cardiology*, 39 (9), pp. 1496-1502. Cited 521 times.  
doi: 10.1016/S0735-1097(02)01786-2

[View at Publisher](#)

- 32 Barst, R.J., McGoon, M., McLaughlin, V., Tapson, V., Oudiz, R., Shapiro, S., Robbins, I.M., (...), Jeffs, R.  
Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension  
(2003) *Journal of the American College of Cardiology*, 41 (12), pp. 2119-2125. Cited 457 times.  
doi: 10.1016/S0735-1097(03)00463-7

[View at Publisher](#)

- 33 Channick, R.N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I.M., Frost, A., Tapson, V.F., Badesch, D.B., (...), Rubin, L.J.  
Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study  
(2001) *Lancet*, 358 (9288), pp. 1119-1123. Cited 1219 times.  
doi: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X

[View at Publisher](#)

- 34 Rubin, L.J., Badesch, D.B., Barst, R.J., Galie, N., Black, C.M., Keogh, A., Pulido, T., (...), Simonneau, G.  
Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension  
(2002) *New England Journal of Medicine*, 346 (12), pp. 896-903. Cited 2056 times.  
doi: 10.1056/NEJMoa012212

[View at Publisher](#)

- 35 Barst, R.J., Langleben, D., Frost, A., Horn, E.M., Oudiz, R., Shapiro, S., McLaughlin, V., (...), Frumkin, L.R.  
Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension  
(2004) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169 (4), pp. 441-447. Cited 594 times.

[View at Publisher](#)

- 36 Rubin, L.J., Galie, N., Badesch, D.  
Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension  
(2004) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 169 (7). Cited 18 times.  
(Abstract 210)

- 37 Ghofrani, H.A.  
Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension (SUPER-1 trial)  
(2004)  
Presented at the 70th Annual Meeting of the American College of Chest Physicians. Seattle, WA, USA 23-28 October

- 38 Galie, N., Rubin, L.J.  
Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment, and therapy  
(2004) *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43 (12 SUPPL. S), pp. S89-S90. Cited 3 times.
- 
- 39 Rubin, L.J.  
Introduction. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines  
(2004) *Chest*, 126 (1 SUPPL.), pp. 75-105. Cited 164 times.  
doi: 10.1378/chest.126.1\_suppl.75  
[View at Publisher](#)
- 
- 40 Humbert, M., Barst, R.J., Robbins, I.M., Channick, R.N., Galie, N., Boonstra, A., Rubin, L.J., (...), Simonneau, G.  
Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2  
(2004) *European Respiratory Journal*, 24 (3), pp. 353-359. Cited 436 times.  
doi: 10.1183/09031936.04.00028404  
[View at Publisher](#)
- 
- 41 Channik, R.N., Kim, N., Lombardi, S.  
Addition of bosentan to patients with pulmonary arterial hypertension receiving chronic epoprostenol or treprostinil is well tolerated and allows for weaning or discontinuation of prostacyclin in some patients  
(2003) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 167 (7), p. A441. Cited 7 times.
- 
- 42 Rayburn, B.K., Benza, R.L., Tallaj, J.A.  
The use of bosentan and a prostacyclin analog in the treatment of primary pulmonary hypertension  
(2003)  
International Society for Heart and Lung Transplantation Meeting Vienna, Austria, 8-12 April (Abstract 241)
- 
- 43 Suleman, N., Frost, A.E.  
Transition from epoprostenol and treprostinil to the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension  
(2004) *Chest*, 126 (3), pp. 808-815. Cited 40 times.  
doi: 10.1378/chest.126.3.808  
[View at Publisher](#)
- 
- 44 Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F., Olschewski, H., Schermuly, R.T., Weissmann, N., Seeger, W., (...), Grimminger, F.  
Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension  
(2002) *Annals of Internal Medicine*, 136 (7), pp. 515-522. Cited 422 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 45 Stiebellehner, L., Petkov, V., Vonbank, K., Funk, G., Schenk, P., Ziesche, R., Block, L.-H.  
Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension  
(2003) *Chest*, 123 (4), pp. 1293-1295. Cited 120 times.  
doi: 10.1378/chest.123.4.1293  
[View at Publisher](#)
- 
- 46 Wilkens, H., Guth, A., König, J., Forestier, N., Cremers, B., Hennen, B., Böhm, M., (...), Sybrecht, G.W.  
Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension  
(2001) *Circulation*, 104 (11), pp. 1218-1222. Cited 344 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 47 Gombert-Maitland, M., Gulati, M., Rich, S.  
Combination therapy of subcutaneous treprostinil and oral sildenafil: A proof of concept of pilot trial  
(2004) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 169 (SUPPL. 7), p. A211.



- 48 Vachiéry, J.-L., Hill, N., Zwicke, D., Barst, R., Blackburn, S., Naeije, R.  
Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension  
(2002) *Chest*, 121 (5), pp. 1561-1565. Cited 87 times.  
doi: 10.1378/chest.121.5.1561  
[View at Publisher](#)
- 49 Kim, N.K., Channick, R.N., Rubin, L.J.  
Successful withdrawal of long-term epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension  
(2003) *Chest*, 124, pp. 1215-1612.
- 50 Tapson, V., Barst, R., Horn, E.  
Safety and efficacy of chronic intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension  
(2004) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 169 (SUPPL. 7), p. A172.
- 51 Voswinckel, R., Enke, B., Kreckel, A.  
Inhaled treprostinil sodium for the treatment of pulmonary hypertension  
(2004) *Circulation*, 110 (SUPPL. 17), p. 1414.
- 52 Arai, H., Hori, S., Aramori, I., Ohkubo, H., Nakanishi, S.  
Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor  
(1990) *Nature*, 348 (6303), pp. 730-732. Cited 2269 times.  
[View at Publisher](#)
- 53 Seo, B., Oemar, B.S., Siebenmann, R., Von Segesser, L., Luscher, T.F.  
Both ET(A) and ET(B) receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels  
(1994) *Circulation*, 89 (3), pp. 1203-1208. Cited 426 times.  
[View at Publisher](#)
- 54 Davie, N., Haleen, S.J., Upton, P.D., Polak, J.M., Yacoub, M.H., Morrell, N.W., Wharton, J.  
ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub> receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells  
(2002) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165 (3), pp. 398-405. Cited 226 times.  
[View at Publisher](#)
- 55 De Nucci, G., Thomas, R., D'Orleans-Juste, P., Antunes, E., Walder, C., Warner, T.D., Vane, J.R.  
Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor  
(1988) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85 (24), pp. 9797-9800. Cited 1222 times.  
[View at Publisher](#)
- 56 MacLean, M.R., Docherty, C.C., McCulloch, K.M., Morecroft, I.  
Effect of novel mixed ET(A)/ET(B) antagonists on responses to ET-1 in human small muscular pulmonary arteries  
(1998) *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 11 (2-3), pp. 147-149. Cited 16 times.  
doi: 10.1006/pupt.1998.0129  
[View at Publisher](#)
- 57 Jasmín, J.-F., Lucas, M., Cernacek, P., Dupuis, J.  
Effectiveness of a nonselective ETA/B and a selective ETA antagonist in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension  
(2001) *Circulation*, 103 (2), pp. 314-318. Cited 87 times.  
[View at Publisher](#)

- 58 Miyamoto, S., Nagaya, N., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Fujita, M., Nakanishi, N., (...), Miyatake, K.  
Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: Comparison with cardiopulmonary exercise testing  
(2000) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161 (2 1), pp. 487-492. Cited 788 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 59 Paciocco, G., Martinez, F.J., Bossone, E., Pielsticker, E., Gillespie, B., Rubenfire, M.  
Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension  
(2001) *European Respiratory Journal*, 17 (4), pp. 647-652. Cited 197 times.  
doi: 10.1183/09031936.01.17406470  
[View at Publisher](#)
- 
- 60 Sun, X.-G., Hansen, J.E., Oudiz, R.J., Wasserman, K.  
Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension  
(2001) *Circulation*, 104 (4), pp. 429-435. Cited 325 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 61 Wax, D., Garofano, R., Barst, R.J.  
Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension  
(1999) *Chest*, 116 (4), pp. 914-920. Cited 69 times.  
doi: 10.1378/chest.116.4.914  
[View at Publisher](#)
- 
- 62 Wensel, R., Opitz, C.F., Anker, S.D., Winkler, J., Hoffken, G., Kleber, F.X., Sharma, R., (...), Ewert, R.  
Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: Importance of cardiopulmonary exercise testing  
(2002) *Circulation*, 106 (3), pp. 319-324. Cited 370 times.  
doi: 10.1161/01.CIR.0000022687.18568.2A  
[View at Publisher](#)
- 
- 63 Oudiz, R., Barst, R., Hansen, J.E.  
Cause of correlation failure between cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk distance in patients with pulmonary arterial hypertension  
(2004) *Circulation*, 110 (17 SUPPL.), p. 2496.
- 
- 64 Hansen, J.E., Sun, X.-G., Yasunobu, Y., Garofano, R.P., Gates, G., Barst, R.J., Wasserman, K.  
Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension  
(2004) *Chest*, 126 (3), pp. 816-824. Cited 49 times.  
doi: 10.1378/chest.126.3.816  
[View at Publisher](#)
- 
- 65 Hinderliter, A.L., Willis IV, P.W., Barst, R.J., Rich, S., Rubin, L.J., Badesch, D.B., Groves, B.M., (...), Long, W.A.  
Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension  
(1997) *Circulation*, 95 (6), pp. 1479-1486. Cited 239 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 66 Galis, N., Hinderliter, A.L., Torbicki, A., Fourme, T., Simonneau, G., Pulido, T., Espinola-Zavaleta, N., (...), Rubin, L.  
Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension  
(2003) *Journal of the American College of Cardiology*, 41 (8), pp. 1380-1386. Cited 265 times.  
doi: 10.1016/S0735-1097(03)00121-9  
[View at Publisher](#)

VIEW AT PUBLISHER

- 67 Bellenger, N.G., Grothues, F., Smith, G.C., Pennell, D.J.  
Quantification of right and left ventricular function by cardiovascular magnetic resonance  
(2000) *Herz*, 25 (4), pp. 392-399. Cited 58 times.  
doi: 10.1007/s000590050031  
[View at Publisher](#)
- 68 Marcus, J.T., Noordegraaf, A.V., Roelvelid, R.J., Postmus, P.E., Heethaar, R.M., Van Rossum, A.C., Boonstra, A.  
Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: Noninvasive monitoring using MRI  
(2001) *Chest*, 119 (6), pp. 1761-1765. Cited 113 times.  
doi: 10.1378/chest.119.6.1761  
[View at Publisher](#)
- 69 Sulica, R., Rosenbluth, A., Goldman, J.  
A novel noninvasive market of pulmonary hypertension using magnetic resonance imaging  
(2002) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165 (SUPPL. 8), p. A336.
- 70 Sulica, R., Sanz, J., Fearon-Clarke, J.  
Intravenous nesiritide improves hemodynamics in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with pulmonary hypertension and right-ventricular failure. Right atrial dimension by cardiac MRI is a reliable, novel treatment end point in pulmonary hypertension  
(2004) *Circulation*, 110 (SUPPL. 17), p. 2414.
- 71 Nagaya, N., Nishikimi, T., Uematsu, M., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Kakishita, M., (...), Kangawa, K.  
Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension  
(2000) *Circulation*, 102 (8), pp. 865-870. Cited 609 times.  
[View at Publisher](#)
- 72 Kakishita, M., Nishikimi, T., Okano, Y., Satoh, T., Kyotani, S., Nagaya, N., Fukushima, K., (...), Kunieda, T.  
Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension  
(1999) *Clinical Science*, 96 (1), pp. 33-39. Cited 81 times.  
doi: 10.1042/CS19980070  
[View at Publisher](#)
- 73 Nagaya, N., Uematsu, M., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Nakanishi, N., Yamagishi, M., (...), Miyatake, K.  
Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension  
(1999) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160 (2), pp. 487-492. Cited 177 times.  
[View at Publisher](#)
- 74 Torbicki, A., Kurzyna, M., Kuca, P., Fijałkowska, A., Sikora, J., Florczyk, M., Pruszczyk, P., (...), Wawrzyńska, L.  
Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension  
(2003) *Circulation*, 108 (7), pp. 844-848. Cited 203 times.  
doi: 10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2  
[View at Publisher](#)
- 75 Davie, N.J., Crossno Jr., J.T., Frid, M.G., Hofmeister, S.E., Reeves, J.T., Hyde, D.M., Carpenter, T.C., (...), Stenmark, K.R.  
Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: Contribution of progenitor cells  
(2004) *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 286 (4 30-4), pp. L668-L678. Cited 158 times.
- 76 Takahashi, M., Nakamura, T., Toba, T., Kajiwara, N., Kato, H., Shimizu, Y.

Transplantation of endothelial progenitor cells into the lung to alleviate pulmonary hypertension in dogs

(2004) *Tissue Engineering*, 10 (5-6), pp. 771-779. Cited 97 times.

doi: 10.1089/1076327041348563

[View at Publisher](#)

- 77 Yeager, M.E., Halley, G.R., Golpon, H.A., Voelkel, N.F., Tudor, R.M.  
Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension.  
(2001) *Circulation research*, 88 (1), pp. E2-E11. Cited 173 times.

[View at Publisher](#)

- 78 Taraseviciene-Stewart, L., Kasahara, Y., Alger, L., Hirth, P., Mc Mahon, G., Waitenberger, J., Voelkel, N.F., (...), Tudor, R.M.  
Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension  
(2001) *FASEB Journal*, 15 (2), pp. 427-438. Cited 358 times.  
doi: 10.1096/fj.00-0343com

[View at Publisher](#)

- 79 Campbell, A.I.M., Zhao, Y., Sandhu, R., Stewart, D.J.  
Cell-based gene transfer of vascular endothelial growth factor attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension  
(2001) *Circulation*, 104 (18), pp. 2242-2248. Cited 142 times.

[View at Publisher](#)

- 80 Deng, Z., Morse, J.H., Slager, S.L., Cuervo, N., Moore, K.J., Venetos, G., Kalachikov, S., (...), Knowles, J.A.  
Familial primary pulmonary hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene  
(2000) *American Journal of Human Genetics*, 67 (3), pp. 737-744. Cited 772 times.  
doi: 10.1086/303059

[View at Publisher](#)

✉ Poon, M.; Mount Sinai School of Medicine, Department of Cardiology, Cabrini Medical Center, United States;  
email:mpoon@cabrininy.org

© Copyright 2008 Elsevier B.V., All rights reserved. © MEDLINE® is the source for the MeSH terms of this document.

[< Back to results](#) | [< Previous](#) 11 of 14 [Next >](#)

[^ Top of page](#)

#### About Scopus

[What is Scopus](#)  
[Content coverage](#)  
[Scopus blog](#)  
[Scopus API](#)  
[Privacy matters](#)

#### Language

[日本語に切り替える](#)  
[切换到简体中文](#)  
[切换到繁体中文](#)

#### Customer Service

[Help](#)  
[Contact us](#)

ELSEVIER

[Terms and conditions](#) [Privacy policy](#)

Copyright © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved. Scopus® is a registered trademark of Elsevier B.V.  
Cookies are set by this site. To decline them or learn more, visit our [Cookies page](#).

 RELX Group™

**PDF**

# Copy Request for Non-UCLA Users

Louise M. Darling  
Biomedical Library  
Access Delivery Services  
12-077 Center for Health Sciences  
Box 951798  
Los Angeles, CA 90095-1798  
Voice 310.825.4055  
Fax 310.206.8675  
Email: biomed-access@library.ucla.edu

Hugh and Hazel Darling  
Law Library  
Access Services  
1112 Law Building  
Box 951458  
Los Angeles, CA 90095-1458  
Voice 310.825.9317  
Fax 310.206.3680  
Email: express@aw.ucla.edu

Eugene and Maxine Rosenfeld  
Management Library  
Access Services Department  
110 Westwood Plaza  
Box 951460  
Los Angeles, CA 90095-1460  
Voice 310.825.3138  
Fax 310.825.1794  
Email: management-ill-dds@library.ucla.edu

Charles E. Young  
Research Library  
Access Services Department  
A1783 Research Library  
Box 951575  
Los Angeles, CA 90095-1575  
Voice 310.825.1263  
Fax 310.825.4139  
Email: yrl-ill-l@library.ucla.edu

Southern Regional  
Library Facility  
Public Services/Document Delivery  
305 De Neve Drive  
Box 951388  
Los Angeles, CA 90095-1388  
Voice 310.206.2013  
Fax 310.206.5074  
Email: srlf-request@library.ucla.edu

**This service is for private research only.**

**Please Complete One Form For Each Request**

In order to process your request, the following information must be provided. To prevent delays, this form must be completed in full for each item requested. Please print or type.

Name Helen Sullivan

Telephone Number 217-446-5370 Email hmode3@comcast.net

Address 1512 N Walnut

City Danville State IL Zip Code 61832

Author or Conference Title Ghofrani, et al

UCLA Call Number (if known) W1 HE995

Title (of article or chapter or name of case)

"Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie."

Complete Citation (include volume or chapter number; name of journal, book, or reporter; pages to be copied and date)

Herz 30, no. 4 (June, 2005): 296-302. Please include cover, title page, table of contents

**Instructions:** Check all that apply (Please note: Services may vary from library to library)

- U.S. Mail
- Regular
- Web Delivery
- Rush
- Express Mail: Account Number/Carrier:

Sales tax will be collected on copy orders as applicable.

**Notice: Warning Concerning Copyright Restrictions**

The copyright law of the United States (Title 17, United States Code) governs the making of photocopies or other reproductions of copyrighted materials.

Under certain conditions specified in the law, libraries and archives are authorized to furnish a photocopy or other reproduction. One of these specified conditions is that the photocopy or reproduction is not to be "used for any purpose other than private study, scholarship, or research." If a user makes a request for, or later uses, a photocopy or reproduction for purposes in excess of "fair use," that user may be liable for copyright infringement.

This institution reserves the right to refuse to accept a copying order if, in its judgment, fulfillment of the order would involve violation of copyright law.

▶ I affirm that the reproduction order is for private study, scholarship, or research and is in compliance with U.S. copyright law.

Signature Helen Sullivan Date 13 June 2017

### Payment Authorization

I agree to pay any charges incurred for service upon receipt of invoice from the UCLA Library.

Signature Helen Sullivan Date 13 June 2017

# Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie

Hossein Ardeschir Ghofrani, Robert Voswinckel, Frank Reichenberger, Friedrich Grimminger, Werner Seeger<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Trotz aller Fortschritte in der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie gibt es bisher keine Aussicht auf Heilung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Mit der Einführung effektiver und nonparenteraler Medikamente (z.B. orale Endothelin-Rezeptor-Antagonisten [ERA], inhalative Prostanoiden) haben sich jedoch die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Prognose der Patienten in den letzten Jahren erheblich verbessern lassen. Die Anwendbarkeit dieser Medikamente ist aber durch die z.T. gravierenden Nebenwirkungen und/oder aufwendigen Applikationsformen eingeschränkt. Ob selektive ERA aufgrund ihrer Spezifität für den A-Rezeptor Vorteile gegenüber dem nichtselektiven ERA Bosentan im Hinblick auf Nebenwirkungen, aber auch in Bezug auf die Effektivität haben, wird erst nach Auswertung der derzeit laufenden zulasungsrelevanten Studien mit Ambrisentan und Sitaxsentan zu eruieren sein. Inhaliertes Treprostinil könnte aufgrund seiner hohen Selektivität für die pulmonale Zirkulation sowie auf-

grund der längeren Wirkung einen Vorteil gegenüber dem bereits zugelassenen inhalierten Iloprost haben. Bisher stehen jedoch noch Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie aus, die die Wirksamkeit dieser Therapie in der chronischen Anwendung dokumentieren. Der selektive Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Inhibitor Sildenafil ist im Vergleich zu den vorgenannten Substanzen bereits am nächsten zur klinischen Zulassung. Sildenafil erwies sich bei verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie als starker pulmonal selektiver Vasodilatator. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie zur Anwendung von Sildenafil bei pulmonalarterieller Hypertonie bestätigen die hervorragende Wirksamkeit dieses Medikaments bei exzellenter Verträglichkeit. Kombinationstherapien stellen bei allen noch zu erwartenden Fortschritten in der Entwicklung einzelner Substanzen die aussichtsreichste zukünftige Therapieoption dar. Kontrollierte Studien zur Überprüfung dieser Option, unter Berücksichtigung verschiedener Medikamentenkombinationen, befinden sich bereits in Planung.

**Schlüsselwörter:** Pulmonale Hypertonie · Vasodilatative Therapie · Stickstoffmonoxid · Prostacyclin · Endothelinantagonist · Phosphodiesteraseinhibitoren · Kombinationstherapien

Herz 2005;30:296-302

DOI 10.1007/s00059-005-2695-4

## Emerging Therapies for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

### Abstract

Besides all progress in the therapy of pulmonary arterial hypertension over the past years, there is still no cure for this devastating disease. By introducing effective and nonparenteral medications (e.g., oral endothelin receptor antagonists [ERAs], inhaled prostanoids), quality of life, exercise tolerance and prognosis of patients have substantially improved. However, applicability of these therapies can be hampered by serious side effects and/or the necessity for elaborate application techniques. Whether selective ERAs – due to their specificity for the A-type receptor – have potential benefits over the nonselective ERA bosentan remains to be answered by

the analysis of pivotal trials recently carried out with ambrisentan and sitaxsentan. Inhaled treprostinil can potentially have benefits over the already approved inhaled iloprost, related to its higher pulmonary selectivity as well as to the longer biological half-life. However, this has yet to be proven in long-term randomized controlled trials. In comparison to the previously mentioned substances, the selective phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor sildenafil approached approval closest as new therapy for pulmonary arterial hypertension. Oral sildenafil has proven its efficacy as a selective pulmonary vasodilator in various forms of pulmonary hypertension. The results of the pivotal phase III trial have confirmed the

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II, University Giessen Lung Center (UGLC), Justus-Liebig-Universität Gießen.

strong efficacy and excellent tolerability of this substance. Combination therapies, despite all progress seen for single agents, can be regarded as the most promising therapeutic

approach for the future. However, controlled randomized trials that are currently under consideration have to confirm this notion.

**Key Words:** Pulmonary hypertension · Vasodilative therapy · Nitric oxide · Prostacyclin · Endothelin antagonist · Phosphodiesterase inhibitors · Combination therapies

### Einleitung

Im Beitrag von Hoepfer in diesem Heft wurde bereits ausführlich auf die leitliniengerechte Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) eingegangen. Leitliniengerecht bedeutet in diesem Fall die Bezugnahme auf zugelassene Medikamente oder Substanzen, die aufgrund einer eindeutigen Publikationslage Eingang in die evidenzbasierten Therapieempfehlungen gefunden haben. Inhalt dieses Beitrags wird die Darstellung neuer, z.T. noch in Entwicklung befindlicher Therapieansätze sein, die in naher Zukunft Eingang in die Therapieleitlinien finden können oder die bereits aufgrund eines eindeutigen Wirksamkeitsnachweises im sog. „off-label use“ zum Einsatz kommen. Im Einzelnen werden wir auf die Therapie mit inhalierten Prostanoiden, selektiven Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten (Sitaxsentan und Ambrisentan) sowie Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Hemmern (hier insbesondere Sildenafil) eingehen. Des Weiteren werden Kombinationstherapien als möglicher zukünftiger Therapiestandard diskutiert.

### Vasoaktive Therapie

Angriffspunkte einer vasoaktiven Therapie sind die potentiell reversiblen Komponenten der Gefäßobstruktion. Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten, durch pharmakologische Intervention den Gefäßquerschnitt zu erweitern:

- Aufhebung eines dauerhaft erhöhten Vasotonus durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (unmittelbarer Effekt von Vasodilatoren);
  - Beeinflussung des strukturellen Gefäßumbaus (vasculäres Remodeling) durch Nutzung von antiinflammatorischen und antiproliferativen Wirkstoffen.
- Eine Vielzahl vasodilatativer Agenzien ist in der Behandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie klinisch getestet worden. Bezüglich der Anwendung von Calciumantagonisten, Prostanoiden und nichtselektiven Endothelinantagonisten sei nochmals auf den Artikel von Hoepfer in diesem Heft hingewiesen. Obwohl in

dem genannten Artikel auch schon auf inhaliertes Iloprost (Ventavis®) eingegangen wurde, sei diese Therapieform hier noch einmal kurz erwähnt, da sie zur Erläuterung der neuen Therapie mit inhaliertem Treprostinil den theoretischen und klinischen Hintergrund liefert.

### Inhalatives Iloprost

Die Inhalation aerosolierter Prostanoiden umgeht wirkungsvoll einen Großteil der Nachteile der Infusionstherapie: Durch die alveoläre Deposition des Wirkstoffs wird eine pulmonal und intrapulmonal selektive Wirkung erzielt. Die Therapie der pulmonalen Hypertonie mit wiederholten Inhalationen des lang wirksamen Prostacyclinanalogons Iloprost hat in einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie ihre Effektivität bei gleichzeitig guter Sicherheit bewiesen [1]. In der mit Iloprost behandelten Gruppe zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der 6-min-Gehstrecke (als Maßstab der Belastbarkeit) als auch der NYHA-Klasse (New York Heart Association) im Vergleich zur plazebobehandelten Gruppe. Dieser zulassungsrelevanten Studie waren bereits mehrere, nicht kontrollierte Studien an Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie vorausgegangen [2–4]. Im Wesentlichen konnte die Phase-III-Studie hierbei die früheren positiven Erfahrungen bestätigen. Nachteile dieser Therapie sind jedoch neben der aufwendigen Aerosoltechnologie die relativ kurze Wirkdauer der einzelnen Gabe (60–90 min) mit der Notwendigkeit häufiger Inhalationen (sechs- bis neunmal täglich) und die therapeutische Pause während der Nacht.

### Inhaliertes Treprostinil

Treprostinil ist ein lang wirksames Prostacyclinanalogon, welches aufgrund seiner langen Plasmahalbwertszeit und chemischen Stabilität in Lösung potentielle Vorteile gegenüber Epoprostenol bietet und somit zunächst als Substitut für die Infusionsbehandlung entwickelt wurde. Zur Vermeidung katheterassoziierter

Komplikationen wird die Treprostinilinfusion subkutan über eine (der Insulindauertherapie entnommene) Spezialkanüle infundiert. Die zulassungsrelevante Studie zu diesem Therapieprinzip hat eine Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit PAH erbracht [5]. Nachteil dieser Behandlungsform ist jedoch, dass es bei bis zu 80% der Patienten zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommt, welche eine dauerhafte Therapie erschweren. Erste Untersuchungen aus Gießen haben den Wirksamkeitsnachweis von *inhaliertem* Treprostinil zur effektiven Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) erbracht [6]. In dieser ersten Untersuchung wurde bei 17 Patienten mit schwerer präkapillärer pulmonaler Hypertonie inhaliertes Treprostinil (15 µg/Inhalation) verabreicht. Dies führte zu einer starken pulmonal selektiven Druck- und Widerstandsenkung mit einer Gesamtwirkdauer von > 180 min. Im direkten Vergleich mit inhaliertem Iloprost zeigte inhaliertes Treprostinil eine stärkere pulmonale Selektivität, so dass eine Dosissteigerung auf bis zu 90 µg (absolute inhalierte Dosis pro Inhalationsmanöver), ohne Auftreten von unerwünschten Wirkungen, möglich ist [6]. Aufgrund dieser einzigartigen Eigenschaften (ausgeprägte pulmonale Selektivität und lange Wirkdauer nach einzelner Inhalation) ist es möglich, die Anzahl notwendiger Inhalationen auf bis zu vier pro Tag zu reduzieren; die Inhalationsdauer lässt sich bei geeigneter Geräteauswahl auf < 1 min senken. Erste Daten zeigen zudem, dass eine Anwendung in nur ein bis zwei Atemzügen technisch realisierbar sein wird. Eine multizentrische, plazebokontrollierte Studie soll nun die Wirksamkeit dieser neuen Therapie auch in der Langzeitanwendung untersuchen.

#### Selektive Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten

Die Aktivierung von Endothelin-A-(ET<sub>A</sub>-)Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion und Gefäßproliferation in der Lunge, während der ET<sub>B</sub>-Rezeptor zirkulierendes Endothelin bindet (und eliminiert) und zu einer Steigerung der endogenen Prostacyclin- und Stickstoffmonoxid-(NO-)Produktion führt. Außerdem wird angenommen, dass die für Bosentan beschriebene Lebertoxizität vornehmlich mit der ET<sub>B</sub>-hemmenden Wirkung im Zusammenhang steht. Vor dem Hintergrund dieser vermutlich nachteiligen Teilkomponente des nichtselektiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) sind selektive ET<sub>A</sub>-Antagonisten in die klinische Erprobung gekommen. Hierzu liegen aktuell Erfahrungen für zwei Substanzen vor, die im Einzelnen aufgeführt sind.

*Sitaxsentan.* Der selektive ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonist Sitaxsentan (Thelin®) hat eine vielfach höhere Bindungsaffinität für den ET<sub>A</sub>- als den ET<sub>B</sub>-Rezeptor. Präklinische Daten haben bereits auf eine mögliche Wirksamkeit zur Behandlung der PAH hingewiesen. Publierte klinische Phase-II-Daten zeigen, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit mit Bosentan die Inzidenz von Lebertoxizität in der mit 100 mg Sitaxsentan (einmal tägliche Tabletteneinnahme) behandelten Gruppe bei 0% und in der mit 300 mg behandelten bei 10% lag [7]. Bei der derzeit noch in Auswertung befindlichen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie kamen sowohl 50 mg als auch 100 mg Sitaxsentan im Vergleich zu Plazebo oder Bosentan (125 mg zweimal täglich) zum Einsatz. Die zurzeit nur per Pressemitteilung veröffentlichten Daten signalisieren, dass erneut die 100-mg-Dosis von Sitaxsentan bei vergleichbarer Wirksamkeit (Verbesserung der Gehstrecke im 6-min-Gehtest um 31,4 m [Sitaxsentan] vs. 29,5 m [Bosentan]) im Trend weniger Lebertoxizität aufwies als Bosentan (3% vs. 11%). Wann und für welches Patientenkollektiv es zu einer Zulassung dieser Medikation kommen wird, ist derzeit nicht bekannt. Für Sitaxsentan ist eine Interaktion mit Warfarin vorbeschrieben, die eine Dosisanpassung des oralen Antikoagulans erfordert.

*Ambrisentan.* Ebenso wie Sitaxsentan handelt es sich bei Ambrisentan um einen selektiven ET<sub>A</sub>-Antagonisten [8]. Eine Phase-II-Studie zu dieser Substanz ist bereits abgeschlossen, jedoch liegen die Ergebnisse zurzeit nicht in publizierter Form vor. Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie rekrutiert derzeit noch Patienten und wird voraussichtlich Ende 2005 zum Abschluss kommen.

#### Phosphodiesteraseinhibitoren

Die gemeinsame Endstrecke in der Wirkungssequenz der endogenen vasodilatativen Mediatoren (z.B. NO, Prostanoiden und atriales natriuretisches Peptid [ANP]) ist die intrazelluläre Freisetzung zyklischer Nukleotide (zyklisches Adenosinmonophosphat [cAMP], zyklisches Guanosinmonophosphat [cGMP]). Diese sog. Second Messenger werden in erster Linie durch eine Aktivierung von Adenylat- und Guanylatcyclase gebildet [9]. Der Abbau zyklischer Nukleotide durch Phosphodiesterasen (PDE) limitiert die Wirkintensität und -dauer der vasodilatativen Agonisten [9, 10]. PDE zeigen z.T. organ- bzw. zellspezifische Verteilungsmuster [10, 11]. So ist die PDE5 sowohl im Corpus cavernosum des Mannes als auch in der Lunge schon unter physiolo-

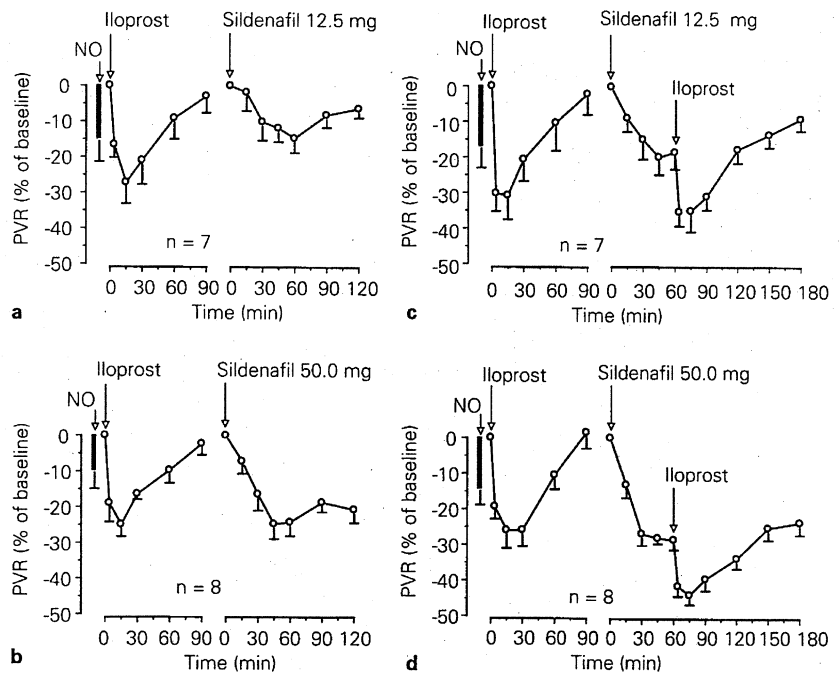


gischen Bedingungen hoch exprimiert [10]. Darüber hinaus sind PDE gerade bei verschiedenen proliferativen und konstriktiven Gefäßerkrankungen überexprimiert. PDE-Inhibitoren können, abhängig von ihrem Selektivitätsprofil, in den Abbau von cAMP oder cGMP oder beiden Systemen gleichzeitig eingreifen.

Therapeutische Ansätze ergeben sich vor dem Hintergrund dieser pathophysiologischen Überlegungen somit in zweierlei Hinsicht: 1. können PDE-Inhibitoren den basalen Abbau von zyklischen Nucleotiden hemmen und somit per se vasodilatative Effekte erzielen, und 2. können PDE-Inhibitoren die Wirksamkeit von Vasodilatoren wie NO und Prostanoiden verlängern.

**Sildenafil.** Sildenafil ist ein selektiver PDE5-Inhibitor und zur Therapie der erektilen Dysfunktion zugelassen. In dieser Indikation zeigte das Medikament bisher ein ausgesprochen gutes Sicherheitsprofil, insbesondere ohne Nachweis relevanter systemischer Blutdrucksenkung [12]. Bei Patienten, die aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung mit Nitropräparaten therapiert werden, sollte jedoch zur Vermeidung unerwünschter schwerer Hypotonien von einer kombinierten Anwendung mit Sildenafil abgesehen werden.

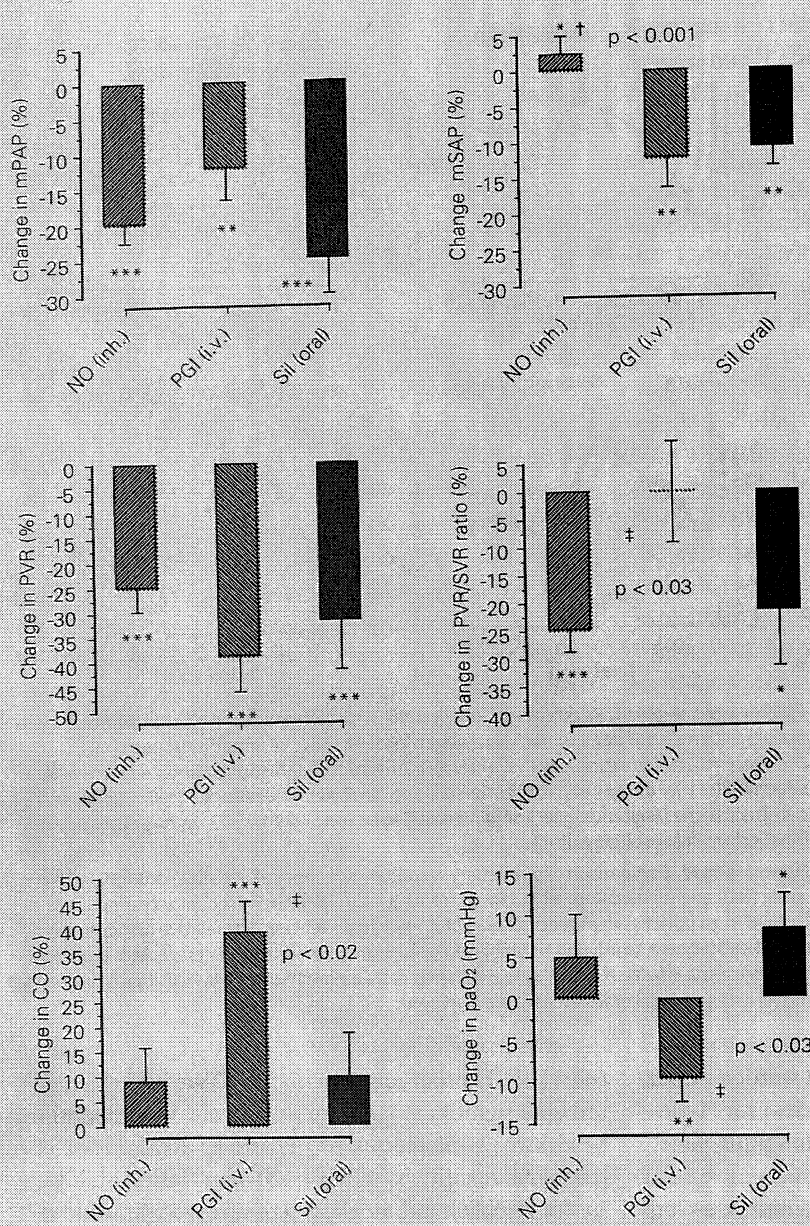
Basierend auf experimentellen Vorkenntnissen lag es nahe, PDE-Inhibitoren zur Verlängerung und/oder Verstärkung der Wirkung von Prostanoiden einzusetzen. Zwei klinische Studien haben hierbei eindrucksvoll belegen können, dass Sildenafil per se ein potenter pulmonaler Vasodilatator ist, der trotz systemischer Applikation eine überraschende pulmonale Selektivität aufweist [13, 14]. Des Weiteren konnte eine deutliche synergistische Wirkung von oralem Sildenafil mit inhaliertem Iloprost dokumentiert werden. An 30 Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie wurde hierbei ein Vergleich der Wirksamkeit mit dem bekanntermaßen pulmonal selektiven Vasodilatator inhaliertes NO durchge-



**Abbildungen 1a bis 1d.** Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) und Iloprost sowie oralem Sildenafil auf den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR; modifiziert nach [14]). Die prozentuale Reduktion des PVR unter NO-Inhalation, Iloprostinhalation und nach oralem Sildenafil ist hier dargestellt. a, b) Untersuchung einzelner Anwendungen der Medikamente. c, d) Zusätzliche Darstellung der kombinierten Gaben von Sildenafil – c) 12,5 mg, d) 50 mg – mit inhaliertem Iloprost (Ilomedin®).

**Figures 1a to 1d.** Comparison of pulmonary vasodilative potency of oral sildenafil, inhaled nitric oxide (NO) and inhaled iloprost (adapted from [14]). Comparative vasodilator testing was performed in 30 patients with precapillary pulmonary hypertension. The relative reduction (in %) of PVR subsequent to inhaled NO, inhaled iloprost, and oral sildenafil is presented. a, b) Investigation of the effects of each single substance. c, d) Combinations of inhaled iloprost with 12,5 mg (c) and 50 mg (d) oral sildenafil are displayed.

führt [14]. Hierbei zeigte sich, dass 50 mg orales Sildenafil eine signifikant stärkere pulmonale Vasodilatation bewirkte als inhaliertes NO (PVR-Reduktion: ~ 25% [50 mg Sildenafil] vs. ~ 15% [~ 20 ppm NO]; Abbildung 1). Im Hinblick auf mögliche kombinierte Anwendungen von PDE-Inhibitoren und Prostanoiden zeigten beide Substanzen in dieser Studie einen eindrucksvollen Synergismus der Wirksamkeit (> 45% PVR-Reduktion), bei erhaltener pulmonal selektiver Wirkweise und somit sehr guter Verträglichkeit. Auch bei pulmonaler Hypertonie als Begleiterkrankung einer interstitiellen Lungenerkrankung zeigte Sildenafil ein einzigartiges Wirkprofil. Obwohl Patienten mit Lungenfibrose und pulmonaler Hypertonie eine Prädisposition zu Oxygenierungsstörungen unter der Gabe von nichtselektiven Vasodilatoren haben, zeigte Sildenafil bei diesen Patienten (trotz oraler Gabe) nicht nur eine Se-



**Abbildung 2.** Hämodynamische und Gasaustauschveränderungen bei Patienten mit Lungenfibrose und schwerer pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach [15]).

Relative Veränderungen der Messparameter nach Inhalation mit Stickstoffmonoxid [NO (inh.)], intravenösem Prostacyclin [PGI (i.v.)] und oralem Sildenafil [Sil (oral)] sind hier dargestellt. CO: Herzzeitvolumen; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck; mSAP: mittlerer systemisch-arterieller Druck; paO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck; PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; PVR/SVR: Relation von pulmonal- zu systemisch-vaskulärem Widerstand.

**Figure 2.** Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide [NO (inh.)], infused prostacyclin [PGI (i.v.)], and oral sildenafil [Sil (oral)] in patients with lung fibrosis and pulmonary hypertension (adapted from [15]).

Deviations from pre-intervention baseline are displayed for inhaled NO, infused prostacyclin, and oral sildenafil. CO: cardiac output; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; mSAP: mean systemic arterial pressure; paO<sub>2</sub>: partial pressure of arterial oxygen (changes given in mm Hg); PVR: pulmonary vascular resistance index; PVR/SVR ratio: ratio of pulmonary to systemic vascular resistance.

ektivität im Sinne einer bevorzugten Senkung des PVR, sondern auch im Sinne einer intrapulmonalen Selektivität, welche sich in einer Verbesserung des Gasaustauschs ausdrückte [15] (Abbildung 2).

In einer kürzlich publizierten Untersuchung konnte durch Sildenafil erstmalig eine Leistungssteigerung bei hypoxieinduzierter pulmonaler Hypertonie dokumentiert werden, welche nicht nur mit einer Drucksenkung im kleinen Kreislauf, sondern auch mit einer verbesserten Oxygenierung einherging [16].

Mittlerweile ist die zulassungsrelevante Phase-III-Studie zur Behandlung der PAH mit Sildenafil zum Abschluss gekommen. Die Ergebnisse wurden 2004 auf der Konferenz der ACCP (American College of Chest Physicians) in Seattle, WA, USA, vorgestellt. Hierbei zeigte sich Sildenafil in allen drei getesteten Dosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg (jeweils dreimal täglich verabreicht) hochsignifikant wirksamer in Bezug auf das Erreichen des primären Endpunkts (Verbesserung der 6-min-Gehstrecke; bis zu 50 m in der 80-mg-Gruppe) als Placebo. Auch sekundäre Parameter, wie die Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik sowie Parameter der Lebensqualität, waren signifikant verbessert. Zwischenzeitlich ist die Zulassung des Medikaments bei den US-amerikanischen und europäischen Behörden beantragt.

### Kombinationstherapien

In der klinischen Realität von Patienten mit schwerer chronischer pulmonaler Hypertonie ergibt sich leider häufig die Situation, dass es trotz chronischer Therapie mit Prostanoiden oder Endothelinantagonisten zu einer progredienten Verschlechterung des klinischen Zustands der



Patienten kommt. Bisher wurden Patienten in einer solchen Konstellation einer atrialen Septostomie als überbrückende Maßnahme oder direkt einer Lungentransplantation zugeführt (mit allen Einschränkungen, bedingt durch lange Wartezeiten auf Spenderorgane und bisher unbefriedigende Langzeitergebnisse nach Transplantation). Wie erwähnt, zeigt Sildenafil auch in der Kombination mit z.B. inhaliertem Iloprost ein ausgesprochen gutes Wirkprofil bei dosisabhängig erhaltener pulmonaler Selektivität [14]. Eigene Erfahrungen bezüglich der kombinierten Langzeitanwendung von Sildenafil mit inhaliertem Iloprost im Rahmen klinischer Heilversuche erbrachten hierbei sehr ermutigende Ergebnisse im Sinne einer Rekompensation von Patienten, die trotz laufender Inhalationstherapie mit Iloprost zu dekompensieren drohten [17]. Eine weitere Untersuchung zur kombinierten Anwendung von Sildenafil und Bosentan zeigte ebenfalls einen Synergismus beider Therapien in Bezug auf eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit [18]. Größere, plazebokontrollierte Studien sind notwendig, um abschließend die Fragen zu klären, 1. ob die Initiierung einer medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie mit mehreren Substanzen (z.B. PDE-Inhibitoren + Prostanoiden oder PDE-Inhibitoren + ERA oder Prostanoiden + ERA) einer einzelnen Therapie überlegen ist, 2. ob sich Patienten, die sich unter einer Monotherapie verschlechtern, durch Hinzunahme einer weiteren aktiven Substanz verbessern lassen, und 3. welche Medikamentenkombination im Hinblick auf Effektivität und Verbesserung der Prognose am wirksamsten ist. Die Optimierung der funktionellen Belastbarkeit bei Patienten mit chronischen pulmonalen Hypertonien sollte jeweils im Zentrum der therapeutischen Anstrengungen stehen, da diese von prognostischer Relevanz ist [19, 20]. Möglicherweise werden in Zukunft Kombinationen aus drei oder gar mehr Medikamenten zum Standardregime in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gehören, um dieses Ziel zu realisieren.

#### Behandlung von Frühformen der pulmonalen Hypertonie

Derzeit gibt es keine generelle Empfehlung zur Therapie von Frühformen der pulmonalen Hypertonie mit Vasodilanzien. Die Rationale für den frühzeitigen Einsatz solcher Substanzen ergibt sich aus der Vorstellung, sekundäre chronische (irreversible) Umbauprozesse der Lungengefäße zu verhindern, die sich im Gefolge dauerhafter Vasokonstriktion (prinzipiell noch

reversibel) ausbilden können. Die bisherige Zurückhaltung bezüglich einer frühzeitigen medikamentösen Therapie ist sicherlich zum einen durch die hohen Kosten der etablierten Medikamente in Verbindung mit dem hohen apparativen Aufwand und zum anderen mit den teils erheblichen therapieassoziierten Nebenwirkungen zu erklären. Außerdem zeigte sich in Bezug auf einen therapeutischen Nutzen für infundierte Prostanoiden, dass nur Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen, während diejenigen mit milderen Formen sogar tendenziell nachteilige Langzeitergebnisse durch die Therapie aufwiesen [21].

Aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils, der hohen Wirksamkeit und der verhältnismäßig niedrigen Therapiekosten könnte zukünftig dem oralen Sildenafil in der frühzeitigen Therapie latenter oder milder pulmonaler Hypertonien eine wichtige Rolle zukommen, zumal auch in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie mit dieser Substanz ein hoher Anteil von Patienten mit funktioneller NYHA-Klasse II erfolgreich behandelt werden konnte. Ebenso könnte dies für inhalierte Prostanoiden bei weiterer Vereinfachung der Inhalationstechnologie zutreffen. Studien zu diesen Fragen stehen jedoch noch aus.

#### Literatur

1. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
2. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820–4.
3. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:435–43.
4. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866–70.
5. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–4.
6. Voswinckel R, Kohstall M, Enke B, et al. Inhaled treprostinil is a potent pulmonary vasodilator in severe pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:22.
7. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–7.
8. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:625–75.
9. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725–48.
10. Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol* 1991;308:191–7.
11. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994;266:L536–43.



Ghofrani HA, et al. Pulmonale Hypertonie

12. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999;99:168-77.
13. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
15. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
16. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169-77.
17. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-64.
18. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-10.
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
20. Wensel R, Opitz CF, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;101:2388-92.
21. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151-5.

**Korrespondenzanschrift**

Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani  
 Medizinische Klinik II  
 Klinikstraße 36  
 35392 Gießen  
 Telefon (+49/641) 99-42351, Fax -42359  
 E-Mail: ardeschir.ghofrani@innere.med.uni-giessen.de

**Inspira® 25 mg, Inspira® 50 mg**, Filmtabletten; **Wirkstoff:** Eplerenon.  
**Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Filmtablette enthält 25 mg/50 mg Eplerenon. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Croscarmellose-Natrium (E 466), Hypromellose (E 464), Natriumdozocylsulfat, Talkum (E 553b), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b); Opadry, gelb: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Polysorbit 80 (E 433), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Inspira wird zusätzlich zu einer Standardtherapie, die Beta-blocker einschließt, zur Verringerung des Risikos der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF ≤ 40 %) und klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz nach kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Eplerenon oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit Serumkaliumwerten < 5,0 mmol/l bei Behandlungsbeginn; Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 50 ml/min); Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C); Patienten die kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder starke CYP3A4-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Nelfinavir, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon) erhalten; Kinder und Jugendliche. **Nebenwirkungen:** Häufig (> 1 %, < 10 %): Hyperkalämie, Benommenheit, Hypotonie, Durchfall, Übelkeit, Nierenfunktionsstörungen, Kräftlosigkeit, Unwohlsein. **Gelegentlich** (> 0,1 %, < 1 %): Eosinophilie, Dehydrierung, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyponatriämie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Orthostatische Hypotonie, Thrombose der Beinarterien, Pharyngitis, Blähungen, Erbrechen, Juckreiz, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, Krämpfe in den Beinen, Erhöhte Blin-harnstoffwerte, erhöhter Kreatininwert, Pyelonephritis. In einer Studie kam es, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen Inspira und Placebo, bei Patienten ≥ 75 Jahre zu einer numerisch höheren Zahl von Schlaganfällen. **Warnhinweise:** Aufgrund des Wirkmechanismus kann unter Eplerenon eine Hyperkalämie auftreten. Zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosisanpassung müssen die Serumkaliumwerte kontrolliert werden. Das Risiko einer Hyperkalämie nimmt mit abnehmender Nierenfunktion zu. Besonders bei (älteren) Patienten mit Niereninsuffizienz, Patienten mit Diabetes mellitus und bei diabetischer Mikroalbuminurie müssen im Verlauf regelmäßige Kontrollen der Kaliumwerte durchgeführt werden. Eplerenon ist nicht hämodialysierbar. Die Gabe von Kalium-Ergänzungsmitteln gleichzeitig mit Eplerenon wird nicht empfohlen. Die Elektrolytwerte müssen bei Patienten mit leicht bis mäßiger Leberinsuffizienz kontrolliert werden. Zusammen mit schwachen bis mäßigen CYP3A4-Hemmern muss Eplerenon vorsichtig (maximal 25 mg einmal täglich) angewendet werden. Die Gabe von starken CYP3A4-Induktoren mit Eplerenon wird nicht empfohlen. Lithium, Ciclosporin, Tacrolimus müssen unter der Behandlung mit Eplerenon vermieden werden. Die Tabletten enthalten Lactose und sollten von Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht eingenommen werden. Vorsicht in der Schwangerschaft. Stillzeit: Es sollte abgestellt oder Inspira abgesetzt werden. Beim Führen von Fahrzeugen bzw. Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass Benommenheit während der Behandlung auftreten kann. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation. **Wirkungsweise:** Im Vergleich zur Bindung an rekombinante, humane Glukokortikoid-, Progesteron- und Androgen-Rezeptoren bindet Eplerenon vergleichsweise selektiv an rekombinante humane Mineralokortikoid-Rezeptoren. Es hemmt die Bindung von Aldosteron an die Mineralokortikoid-Rezeptoren. Aldosteron ist ein Schlüsselhormon im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das an der Blutdruckregulation und der Pathophysiologie von kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt ist. **Dosierung:** Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 50 mg Eplerenon einmal täglich. Die Behandlung muss mit 25 mg einmal täglich begonnen und, unter Berücksichtigung des Serum-Kalium-Spiegels, auf eine Zieldosis von 50 mg einmal täglich gesteigert werden, vorzugsweise innerhalb von 4 Wochen. Die Behandlung mit Eplerenon sollte üblicherweise innerhalb von 3-14 Tagen nach einem akuten Myokardinfarkt begonnen werden. Die Serumkaliumwerte müssen vor Beginn der Therapie, innerhalb der ersten Behandlungswoche, einen Monat nach Therapiebeginn oder nach einer Dosisanpassung bestimmt werden. Danach müssen die Kaliumwerte je nach Bedarf in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wird eine regelmäßige Überprüfung der Serumkaliumwerte empfohlen. Bei Komedikation mit schwachen bis mäßigen CYP3A4-Hemmern darf die Dosierung 25 mg einmal täglich nicht überschreiten. **Bitte beachten Sie auch die Fachinformation. Packungsgrößen:** Inspira 25/50 mg: Packungen mit 20 (N1), 50 (N2), 100 (N3) Filmtabletten. Klinikpackungen. **Abgabestatus:** verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** PFIZER PHARMA GmbH, 76139 Karlsruhe. **Stand:** Dezember 2004. b-4v2in-ft-0 (N/4/01/02) [www.pfizer.de](http://www.pfizer.de)



# Inhalt · Contents Herz

Cardiovascular Diseases

Band 30 (2005) Nr. 4

Volume 30 (2005) No. 4

## akute und chronische pulmonale Hypertonie

Topic of this Issue  
Acute and Chronic Pulmonary Hypertension

- Editorial: **Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen pulmonalen Hypertonie**  
Raimund Erbel
- 257 **Thrombolytische Therapie der akuten Lungenembolie**  
Petra Wacker, Rüdiger Wacker
- 261 **Chirurgische Therapie der fulminanten Lungenembolie**  
Ivan Aleksic, Markus Kamler, Ulf Herold, Parwis Massoudy, Heinz Günter Jakob
- 266 **Chirurgie der chronischen pulmonalen Druckerhöhung**  
Stein Iversen, Thomas Felderhoff
- 274 **Pulmonale Hypertonie und Lungentransplantation**  
Markus Kamler, Nikolaus Pizanis, Ivan Aleksic, Regine Ragette, Heinz Günter Jakob
- 281 **Klinisch-pharmakologische Austestung bei pulmonaler Hypertonie zur Therapieführung**  
Thomas F.M. Konorza, Michael Haude, Heinrich Wieneke, Hagen Kälsch, Raimund Erbel
- 286 **Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie**  
Hossein Ardeschir Ghofrani, Robert Voswinckel, Frank Reichenberger, Friedrich Grimminger, Werner Seeger
- 296 **Aktuelle Therapie der pulmonalen Hypertonie\***  
Magnus Baumhäkel, Bodo Cremers, Michael Böhm
- 303 **Pulmonale sekundäre Hypertonie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz\***  
Stefano Ghio
- 311 **Beurteilung der kardiopulmonalen Funktion und Belastungstests bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie**  
Ralf Ewert, Christian F. Opitz, Roland Wensel, Michael Halank, Jörg Winkler, Sven Lodziewski, Stephan B. Felix
- 318 **Therapeutischer Algorithmus bei pulmonalarterieller Hypertonie**  
Marius M. Hoepfer
- Originalarbeit
- 322 **Können Medikamente freisetzende Koronarstents eine Bypassoperation ersetzen? Ein gesundheitsökonomischer Vergleich beider Therapieformen auf der Basis klinischer 12 Monats-Daten**  
Frank-Ulrich Fricke, Sigmund Silber
- 329 **Bild des Monats: Biventrikuläre und biatriale Thromben bei einer Patientin mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie nach koronarer Bypassoperation\***  
Theano Papavassiliu, Meike Schroeder, Volker Liebe
- 332 **Seiten des BNK – Wissenswertes für niedergelassene Kardiologen**
- 341 **Honorarverluste durch Transkodierungsfehler beim neuen EBM. Ergebnisse einer internen Umfrage des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen**  
Sigmund Silber, Rolf Dörr
- 344 **Öffnung der Krankenhausambulanzen: Der Facharzt in der freien Praxis wird immer mehr beschnitten**  
Jörg-Andreas Rüggeberg
- 346 **Medizinische Versorgungszentren: Vertragsarzt und angestellter Arzt: Was ist zu beachten, wenn sie ausscheiden?**  
Alexander P. F. Ehlers, Ann-Katrin Laschner
- 348 **Europäische Leitlinien für PCI: Medikamentös beschichtete Stents sind Evidenz-basierte Medizin**  
Peter Stiefelhagen
- 349 **Bericht von der 20. Jahrestagung der American Society of Hypertension**  
Jochen Auwiler
- 371 **Spektrum Forschung und Pharma**
- 372 **Aktuelles aus der Industrie**
- 373 **Impressum**

- 257 **Editorial: Acute and Chronic Pulmonary Hypertension. New Developments for Diagnosis and Therapy**  
R. Erbel
- 261 **Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Embolism**  
P. Wacker, R. Wacker
- 269 **Surgical Treatment for Massive Pulmonary Embolism**  
I. Aleksic, M. Kamler, U. Herold, P. Massoudy, H. G. Jakob
- 274 **Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension**  
S. Iversen, T. Felderhoff
- 281 **Pulmonary Hypertension and Lung Transplantation**  
M. Kamler, N. Pizanis, I. Aleksic, R. Ragette, H. G. Jakob
- 286 **Clinical and pharmacological testing of patients with pulmonary hypertension for treatment decision**  
T.F.M. Konorza, M. Haude, H. Wieneke, H. Kälsch, R. Erbel
- 296 **Emerging Therapies for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension**  
H.A. Ghofrani, R. Voswinckel, F. Reichenberger, F. Grimminger, W. Seeger
- 303 **Current Therapy of Pulmonary Hypertension\***  
M. Baumhäkel, B. Cremers, M. Böhm
- 311 **Pulmonary Hypertension in Advanced Heart Failure\***  
S. Ghio
- 318 **Assessment of Cardiopulmonary Function at Rest and during Exercise in Patients with Pulmonary Hypertension**  
R. Ewert, C. F. Opitz, R. Wensel, M. Halank, J. Winkler, S. Lodziewski, S. B. Felix
- 326 **Treatment Algorithm for Pulmonary Arterial Hypertension**  
M.M. Hoepfer

### Original Article

- 332 **Can PCI with Drug-Eluting Stents Replace Coronary Artery Bypass Surgery?**  
F.-U. Fricke, S. Silber
- 339 **Image of the Month\***  
T. Papavassiliu, M. Schroeder, V. Liebe
- (8) **Imprint**

\*Article written in English

Beitrag in englischer Sprache  
Bitte beachten Sie die Beilage: CME-Spezial: Herz und Diabetes, Teil 2.



# Herz

4-05

## Cardiovascular Diseases

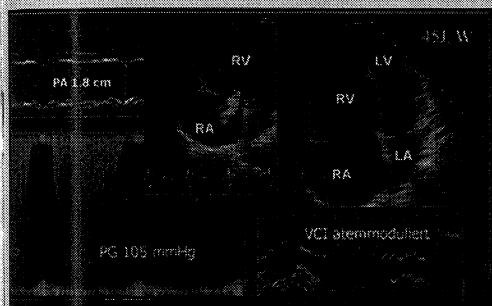
BIOMEDICAL LIBRARY

JUL 22 2005



UNIVERSITY OF CALIFORNIA  
Schwerpunktheft LOS ANGELES

### Akute und chronische pulmonale Hypertonie Acute and Chronic Pulmonary Hypertension



- 257 Editorial: Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen pulmonalen Hypertonie**  
R. Erbel
- 261 Thrombolytische Therapie der akuten Lungenembolie**  
P. Wacker, R. Wacker
- 269 Chirurgische Therapie der fulminanten Lungenembolie**  
I. Aleksic, M. Kamler, U. Herold, P. Massoudy, H. G. Jakob
- 274 Chirurgie der chronischen pulmonalen Druckerhöhung**  
S. Iversen, T. Felderhoff
- 281 Pulmonale Hypertonie und Lungentransplantation**  
M. Kamler, N. Pizanis, I. Aleksic, R. Ragette, H. Jakob
- 286 Klinisch-pharmakologische Austestung bei pulmonaler Hypertonie zur Therapieführung**  
T.F.M. Konorza, M. Haude, H. Wieneke, H. Kälsch, R. Erbel
- 296 Pulmonale Hypertonie – neue Aspekte der Therapie**  
H.A. Ghofrani, R. Voswinckel, F. Reichenberger, F. Grimminger, W. Seeger
- 303 Current Therapy of Pulmonary Hypertension**  
M. Baumhäkel, B. Cremers, M. Böhm
- 311 Pulmonary Hypertension in Advanced Heart Failure**  
S. Ghio

Bild des Monats

**339 Biventricular and Biatrial Thrombi in Heparin-Induced Thrombocytopenia**  
T. Papavassiliu, M. Schroeder, V. Liebe

Die Seiten des BNK

- 341 Honora
- 344 Der Fac immer
- 346 Medizi
- 348 Medik Eviden
- 349 Bericht Ameri

Urban & Vogel, 81664 München  
 Postvertriebsstück, DPA-G, Entgelt bezahlt  
 \*02296#71220000580110#0405\*  
 HARRASSOWITZ-BOOKSELLERS  
 & SUBSCRIPTION AGENTS  
 Kreuzberger Ring 7B-B  
 65205 Wiesbaden

onale Funktion bei pulmonaler Hypertonie  
pitz, R. Wensel, M. Halank, J. Winkler, S. Lodziewski, S.B. Felix  
her Algorithmus bei pulmonal arterieller Hypertonie

ikamente freisetzende Koronarstents eine  
ation ersetzen?  
Silber

Herausgeber/Editors  
Raimund Erbel  
Karl-Heinz Kuck  
Thomas F. Lüscher  
Bernhard Maisch  
Werner Rudolph

[www.herz-cardiovascular-diseases.de](http://www.herz-cardiovascular-diseases.de)

30. Jahrgang  
Heft 4, Juni 2005  
ISSN 0340-9937

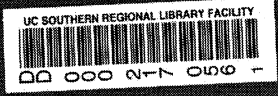
**URBAN & VOGEL**  
MEDIEN UND MEDIZIN VERLAGSGESellschaft



Organ des Bundesverbandes  
Niedergelassener Kardiologen (BNK)  
[www.bnk.de](http://www.bnk.de)



Attachment 2a: Copy of Document 2 from the University of California at Los Angeles Library



AND SUPP. 1 &  
SUPPS. TO  
NO. 1, 3-4, 6-8

Biomed.  
W1  
HE995  
V. 30  
2005

**WEST**  
SILVER  
BUILDING  
USE

**Title:** Herz  
**Published/Distributed:** 1.- Jahrg.; Juli 1976-  
 Lagenfeld, Springer  
**Resource Type:** text  
 volume  
**Physical Description:** volumes illustrations  
**ONLINE ACCESS:** v.22(1997)- SpringerLink. Restricted to UC campuses

**This item**  
**Detailed Record**  
 • [Staff MARC View](#)  
 • [Permalink to this record](#)

**Actions**  
 • [Request an Item](#)  
 (e.g. [Recall](#), [Request from SRLF](#), [Purchase](#))  
 • [Print](#)  
 • [Email](#)  
 • [Add to My Bookbag](#)  
 • [View Melvyl Record](#)

**Holdings Information**

**Location:** Biomed Stacks; Current issues in Current Journals  
**Call Number:** W1 HE995  
**Number of Items:** 2  
**Status:** Not Checked Out  
**Library Has:** v.31(2006) Notes: v.2 no.3 out-of-print, 9/80.  
**Supplements:** v.31:suppl.1-3(2006)  
 Current issues:v.20:no.2(1995)  
**Notes:** Library does not have current subscription

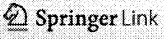
**Location:** Online Resources  
**Call Number:** RC666  
**Number of Items:**  
**Library Has:** Online access

**Location:** SRLF - Building Use Only  
**Call Number:** W1 HE995 [Barcode:DD0002170363]  
**Number of Items:** 31  
**Status:** Not Checked Out  
**Library Has:** v.1(1976)v.2:no.1-2,4-6(1977),v.3-30(1978-2005)  
**Supplements:** v.18(1993),v.20-22(1994-1997),v.24(1999),v.26-30(2001-2005)



**Location:** SRLF University of California Libraries - Building Use Only  
**Call Number:** [Barcode:HH0000624940]  
**Number of Items:** 16  
**Status:** Not Checked Out  
**Library Has:** v.34:no.4-8(2009),v.35(2010)  
**Supplements:** v.35(2010)


**Description:** volumes illustrations  
 Eight issues a year,  
 1.- Jahrg.; Juli 1976-  
**Subject(s):** Cardiovascular system--Diseases--Periodicals  
 Cardiovascular Diseases  
**Included In:** SpringerLink online journals. a  
**Genre/form:** Periodicals.  
**ISSN:** 0340-9937  
**LC control number:** sn 78002166  
**Record ID:** 23454  
**Notes:** Imprint varies: München, Urban & Schwarzenberg, 1976-  
 Some vols. have supplements  
 Also issued via the World Wide Web to subscribers  
 Issued by Deutsches Herzzentrum München  
 Organ des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen, <2010->  
 UCLA Library - CDL shared resource.  
**Other entries:** Deutsches Herzzentrum München  
 Bundesverband Niedergelassener Kardiologen  
**Other format:** Online version: Herz (Online)





[Sign up/Login](#) | [English](#) | [Academic edition](#)



Home | [Contact Us](#)

Home > [Browse Volumes & Issues](#)

Hertz  
All Volumes & Issues

## Volume 30, Issue 4, June 2005

ISSN: 0240-9937 (Print) 1615-8862 (Online)

**In this issue** (13 articles)

**Editorial**

Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen pulmonalen Hypertonie  
 Prof. Dr. Reimund Eidel  
[» Download PDF \(312KB\)](#) Pages 257-260

---

**OriginalPaper**

Thrombolytische Therapie der akuten Lungenembolie  
 Dr. Petra Wacker, Rüdiger Wacker  
[» Download PDF \(384KB\)](#) Pages 261-266

---

**OriginalPaper**

Chirurgische Therapie der fulminanten Lungenembolie  
 Priv.-Doc. Dr. Ivan Aleksic FETCS, Markus Kamler...  
[» Download PDF \(734KB\)](#) Pages 266-273

---

**OriginalPaper**

Chirurgie der chronischen pulmonalen Druckerhöhung  
 Priv.-Doc. Dr. Stein Iversen, Thomas Felderhoff  
[» Download PDF \(248KB\)](#) Pages 274-280

---

**OriginalPaper**

Pulmonale Hypertonie und Lungentransplantation  
 Dr. Markus Kamler, Nikolaus Pizenis, Ivan Aleksic...  
[» Download PDF \(800KB\)](#) Pages 281-286

---

**OriginalPaper**

Klinisch-pharmakologische Austestung bei pulmonaler Hypertonie zur Therapieführung  
 Thomas F. M. Konorza, Michael Haude, Heinrich Wienke...  
[» Download PDF \(819KB\)](#) Pages 286-296

---

**OriginalPaper**

Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie  
 Dr. Hossein Ardeschir Gholami, Robert Voswinkel...  
[» Download PDF \(327KB\)](#) Pages 296-302

---

**OriginalPaper**

Current Therapy of Pulmonary Hypertension  
 Magnus Buumäkel, Bodo Cremers, Prof. Dr. Michael Böhm...  
[» Download PDF \(363KB\)](#) Pages 303-310

---

**OriginalPaper**

Pulmonary Hypertension in Advanced Heart Failure  
 Stefano Ghio MD  
[» Download PDF \(363KB\)](#) Pages 311-317

---

**OriginalPaper**

Beurteilung der kardiopulmonalen Funktion und Belastungstests bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie  
 Prof. Dr. Ralf Ewert, Christian F. Opitz...  
[» Download PDF \(276KB\)](#) Pages 318-325

---

**OriginalPaper**

Therapeutischer Algorithmus bei pulmonal arterieller Hypertonie  
 Prof. Dr. Marius M. Hoeper  
[» Download PDF \(326KB\)](#) Pages 325-331

---

**OriginalPaper**

Können Medikamente frei setzende Koronarstenosis eine Bypassoperation ersetzen?  
 Frank-Ulrich Frick...  
[» Download PDF \(431KB\)](#) Pages 332-338

---

**Image of the Month**

Biventricular and Bilateral Thrombi in a Patient With Heparin-Induced Thrombocytopenia after Coronary Artery Bypass Grafting  
 Theano Papavassiliu, Meike Schroeder, Dr. Volker Labe...  
[» Download PDF \(326KB\)](#) Pages 339-340

Over 10 million scientific documents at your fingertips

[Browse by Discipline](#)

**Our Content**

- [Journals](#)
- [Books](#)
- [Book Series](#)
- [Protocols](#)
- [Reference Works](#)

**Other Sites**

- [Springer.com](#)
- [Springer Protocols](#)
- [Springer Materials](#)
- [Adis Insight](#)

**Help & Contacts**

- [Contact Us](#)
- [Imprint](#)



with our  
best  
personal  
discount  
rate

LEARN MORE



Springer Nature  
© Springer International Publishing AG 2015  
We use cookies to improve your experience with our site. [More information](#)  [Privacy Policy, Disclaimer, General Terms & Conditions](#)

# Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie

Hossein Ardeschir Ghofrani, Robert Voswinckel, Frank Reichenberger, Friedrich Grimminger, Werner Seeger<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Trotz aller Fortschritte in der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie gibt es bisher keine Aussicht auf Heilung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Mit der Einführung effektiver und nonparenteraler Medikamente (z.B. orale Endothelin-Rezeptor-Antagonisten [ERA], inhalative Prostanoiden) haben sich jedoch die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Prognose der Patienten in den letzten Jahren erheblich verbessern lassen. Die Anwendbarkeit dieser Medikamente ist aber durch die z.T. gravierenden Nebenwirkungen und/oder aufwendigen Applikationsformen eingeschränkt. Ob selektive ERA aufgrund ihrer Spezifität für den A-Rezeptor Vorteile gegenüber dem nichtselektiven ERA Bosentan im Hinblick auf Nebenwirkungen, aber auch in Bezug auf die Effektivität haben, wird erst nach Auswertung der derzeit laufenden zulassungsrelevanten Studien mit Ambrisentan und Sitaxsentan zu eruieren sein. Inhaliertes Treprostinil könnte aufgrund seiner hohen Selektivität für die pulmonale Zirkulation sowie auf-

grund der längeren Wirkung einen Vorteil gegenüber dem bereits zugelassenen inhalierten Iloprost haben. Bisher stehen jedoch noch Ergebnisse einer kontrollierten randomisierten Studie aus, die die Wirksamkeit dieser Therapie in der chronischen Anwendung dokumentieren. Der selektive Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Inhibitor Sildenafil ist im Vergleich zu den vorgenannten Substanzen bereits am nächsten zur klinischen Zulassung. Sildenafil erwies sich bei verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie als starker pulmonal selektiver Vasodilatator. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie zur Anwendung von Sildenafil bei pulmonalarterieller Hypertonie bestätigen die hervorragende Wirksamkeit dieses Medikaments bei exzellenter Verträglichkeit. Kombinationstherapien stellen bei allen noch zu erwartenden Fortschritten in der Entwicklung einzelner Substanzen die aussichtsreichste zukünftige Therapieoption dar. Kontrollierte Studien zur Überprüfung dieser Option, unter Berücksichtigung verschiedener Medikamentenkombinationen, befinden sich bereits in Planung.

**Schlüsselwörter:** Pulmonale Hypertonie · Vasodilatative Therapie · Stickstoffmonoxid · Prostacyclin · Endothelinantagonist · Phosphodiesteraseinhibitoren · Kombinationstherapien

Herz 2005;30:296–302

DOI 10.1007/s00059-005-2695-4

## Emerging Therapies for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

### Abstract

Besides all progress in the therapy of pulmonary arterial hypertension over the past years, there is still no cure for this devastating disease. By introducing effective and nonparenteral medications (e.g., oral endothelin receptor antagonists [ERAs], inhaled prostanoids), quality of life, exercise tolerance and prognosis of patients have substantially improved. However, applicability of these therapies can be hampered by serious side effects and/or the necessity for elaborate application techniques. Whether selective ERAs – due to their specificity for the A-type receptor – have potential benefits over the nonselective ERA bosentan remains to be answered by

the analysis of pivotal trials recently carried out with ambrisentan and sitaxsentan. Inhaled treprostinil can potentially have benefits over the already approved inhaled iloprost, related to its higher pulmonary selectivity as well as to the longer biological half-life. However, this has yet to be proven in long-term randomized controlled trials. In comparison to the previously mentioned substances, the selective phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor sildenafil approached approval closest as new therapy for pulmonary arterial hypertension. Oral sildenafil has proven its efficacy as a selective pulmonary vasodilator in various forms of pulmonary hypertension. The results of the pivotal phase III trial have confirmed the

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II, University Giessen Lung Center (UGLC), Justus-Liebig-Universität Gießen.

strong efficacy and excellent tolerability of this substance. Combination therapies, despite all progress seen for single agents, can be regarded as the most promising therapeutic

approach for the future. However, controlled randomized trials that are currently under consideration have to confirm this notion.

**Key Words:** Pulmonary hypertension · Vasodilative therapy · Nitric oxide · Prostacyclin · Endothelin antagonist · Phosphodiesterase inhibitors · Combination therapies

### Einleitung

Im Beitrag von Hoepfer in diesem Heft wurde bereits ausführlich auf die leitliniengerechte Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) eingegangen. Leitliniengerecht bedeutet in diesem Fall die Bezugnahme auf zugelassene Medikamente oder Substanzen, die aufgrund einer eindeutigen Publikationslage Eingang in die evidenzbasierten Therapieempfehlungen gefunden haben. Inhalt dieses Beitrags wird die Darstellung neuer, z.T. noch in Entwicklung befindlicher Therapieansätze sein, die in naher Zukunft Eingang in die Therapieleitlinien finden können oder die bereits aufgrund eines eindeutigen Wirksamkeitsnachweises im sog. „off-label use“ zum Einsatz kommen. Im Einzelnen werden wir auf die Therapie mit inhalierten Prostanoiden, selektiven Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten (Sitaxsentan und Ambrisentan) sowie Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Hemmern (hier insbesondere Sildenafil) eingehen. Des Weiteren werden Kombinationstherapien als möglicher zukünftiger Therapiestandard diskutiert.

### Vasoaktive Therapie

Angriffspunkte einer vasoaktiven Therapie sind die potentiell reversiblen Komponenten der Gefäßobstruktion. Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten, durch pharmakologische Intervention den Gefäßquerschnitt zu erweitern:

- Aufhebung eines dauerhaft erhöhten Vasotonus durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur (unmittelbarer Effekt von Vasodilatoren);
- Beeinflussung des strukturellen Gefäßumbaus (vasculäres Remodeling) durch Nutzung von antiinflammatorischen und antiproliferativen Wirkstoffen.

Eine Vielzahl vasodilatativer Agenzien ist in der Behandlung der chronischen pulmonalen Hypertonie klinisch getestet worden. Bezüglich der Anwendung von Calciumantagonisten, Prostanoiden und nichtselektiven Endothelinantagonisten sei nochmals auf den Artikel von Hoepfer in diesem Heft hingewiesen. Obwohl in

dem genannten Artikel auch schon auf inhaliertes Iloprost (Ventavis®) eingegangen wurde, sei diese Therapieform hier noch einmal kurz erwähnt, da sie zur Erläuterung der neuen Therapie mit inhaliertem Treprostinil den theoretischen und klinischen Hintergrund liefert.

### Inhalatives Iloprost

Die Inhalation aerosolierter Prostanoiden umgeht wirkungsvoll einen Großteil der Nachteile der Infusionstherapie: Durch die alveoläre Deposition des Wirkstoffs wird eine pulmonal und intrapulmonal selektive Wirkung erzielt. Die Therapie der pulmonalen Hypertonie mit wiederholten Inhalationen des lang wirksamen Prostacyclinanalogons Iloprost hat in einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie ihre Effektivität bei gleichzeitig guter Sicherheit bewiesen [1]. In der mit Iloprost behandelten Gruppe zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung der 6-min-Gehstrecke (als Maßstab der Belastbarkeit) als auch der NYHA-Klasse (New York Heart Association) im Vergleich zur plazebobehandelten Gruppe. Dieser zulassungsrelevanten Studie waren bereits mehrere, nicht kontrollierte Studien an Patienten mit verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie vorausgegangen [2–4]. Im Wesentlichen konnte die Phase-III-Studie hierbei die früheren positiven Erfahrungen bestätigen. Nachteile dieser Therapie sind jedoch neben der aufwendigen Aerosoltechnologie die relativ kurze Wirkdauer der einzelnen Gabe (60–90 min) mit der Notwendigkeit häufiger Inhalationen (sechs- bis neunmal täglich) und die therapeutische Pause während der Nacht.

### Inhaliertes Treprostinil

Treprostinil ist ein lang wirksames Prostacyclinanalogon, welches aufgrund seiner langen Plasmahalbwertszeit und chemischen Stabilität in Lösung potentielle Vorteile gegenüber Epoprostenol bietet und somit zunächst als Substitut für die Infusionsbehandlung entwickelt wurde. Zur Vermeidung katheterassoziierter

Komplikationen wird die Treprostinilinfusion subkutan über eine (der Insulindauertherapie entnommene) Spezialkanüle infundiert. Die zulassungsrelevante Studie zu diesem Therapieprinzip hat eine Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit PAH erbracht [5]. Nachteil dieser Behandlungsform ist jedoch, dass es bei bis zu 80% der Patienten zu Schmerzen an der Injektionsstelle kommt, welche eine dauerhafte Therapie erschweren. Erste Untersuchungen aus Gießen haben den Wirksamkeitsnachweis von *inhaliertem* Treprostinil zur effektiven Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) erbracht [6]. In dieser ersten Untersuchung wurde bei 17 Patienten mit schwerer präkapillärer pulmonaler Hypertonie inhaliertes Treprostinil (15 µg/Inhalation) verabreicht. Dies führte zu einer starken pulmonal selektiven Druck- und Widerstandsenkung mit einer Gesamtwirkdauer von > 180 min. Im direkten Vergleich mit inhaliertem Iloprost zeigte inhaliertes Treprostinil eine stärkere pulmonale Selektivität, so dass eine Dosissteigerung auf bis zu 90 µg (absolute inhalierte Dosis pro Inhalationsmanöver), ohne Auftreten von unerwünschten Wirkungen, möglich ist [6]. Aufgrund dieser einzigartigen Eigenschaften (ausgeprägte pulmonale Selektivität und lange Wirkdauer nach einzelner Inhalation) ist es möglich, die Anzahl notwendiger Inhalationen auf bis zu vier pro Tag zu reduzieren; die Inhalationsdauer lässt sich bei geeigneter Geräteauswahl auf < 1 min senken. Erste Daten zeigen zudem, dass eine Anwendung in nur ein bis zwei Atemzügen technisch realisierbar sein wird. Eine multizentrische, plazebokontrollierte Studie soll nun die Wirksamkeit dieser neuen Therapie auch in der Langzeitanwendung untersuchen.

#### Selektive Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten

Die Aktivierung von Endothelin-A-(ET<sub>A</sub>-)Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion und Gefäßproliferation in der Lunge, während der ET<sub>B</sub>-Rezeptor zirkulierendes Endothelin bindet (und eliminiert) und zu einer Steigerung der endogenen Prostacyclin- und Stickstoffmonoxid-(NO-)Produktion führt. Außerdem wird angenommen, dass die für Bosentan beschriebene Lebertoxizität vornehmlich mit der ET<sub>B</sub>-hemmenden Wirkung im Zusammenhang steht. Vor dem Hintergrund dieser vermutlich nachteiligen Teilkomponente des nichtselektiven Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) sind selektive ET<sub>A</sub>-Antagonisten in die klinische Erprobung gekommen. Hierzu liegen aktuell Erfahrungen für zwei Substanzen vor, die im Einzelnen aufgeführt sind.

*Sitaxsentan.* Der selektive ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonist Sitaxsentan (Thelin®) hat eine vielfach höhere Bindungsaffinität für den ET<sub>A</sub>- als den ET<sub>B</sub>-Rezeptor. Präklinische Daten haben bereits auf eine mögliche Wirksamkeit zur Behandlung der PAH hingewiesen. Publierte klinische Phase-II-Daten zeigen, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit mit Bosentan die Inzidenz von Lebertoxizität in der mit 100 mg Sitaxsentan (einmal tägliche Tabletteneinnahme) behandelten Gruppe bei 0% und in der mit 300 mg behandelten bei 10% lag [7]. Bei der derzeit noch in Auswertung befindlichen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie kamen sowohl 50 mg als auch 100 mg Sitaxsentan im Vergleich zu Plazebo oder Bosentan (125 mg zweimal täglich) zum Einsatz. Die zurzeit nur per Pressemitteilung veröffentlichten Daten signalisieren, dass erneut die 100-mg-Dosis von Sitaxsentan bei vergleichbarer Wirksamkeit (Verbesserung der Gehstrecke im 6-min-Gehtest um 31,4 m [Sitaxsentan] vs. 29,5 m [Bosentan]) im Trend weniger Lebertoxizität aufwies als Bosentan (3% vs. 11%). Wann und für welches Patientenkollektiv es zu einer Zulassung dieser Medikation kommen wird, ist derzeit nicht bekannt. Für Sitaxsentan ist eine Interaktion mit Warfarin vorbeschrieben, die eine Dosisanpassung des oralen Antikoagulans erfordert.

*Ambrisentan.* Ebenso wie Sitaxsentan handelt es sich bei Ambrisentan um einen selektiven ET<sub>A</sub>-Antagonisten [8]. Eine Phase-II-Studie zu dieser Substanz ist bereits abgeschlossen, jedoch liegen die Ergebnisse zurzeit nicht in publizierter Form vor. Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie rekrutiert derzeit noch Patienten und wird voraussichtlich Ende 2005 zum Abschluss kommen.

#### Phosphodiesteraseinhibitoren

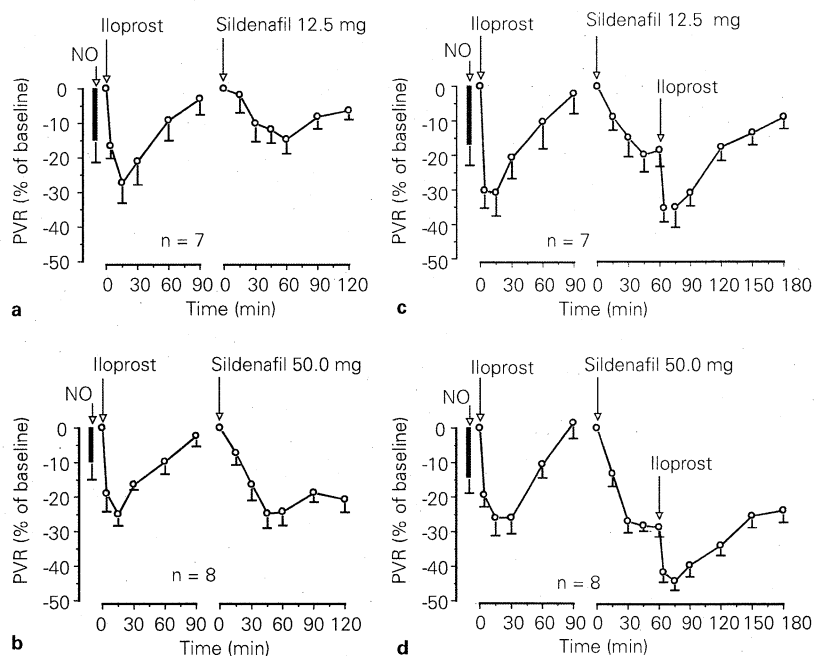
Die gemeinsame Endstrecke in der Wirkungssequenz der endogenen vasodilatativen Mediatoren (z.B. NO, Prostanoiden und atriales natriuretisches Peptid [ANP]) ist die intrazelluläre Freisetzung zyklischer Nucleotide (zyklisches Adenosinmonophosphat [cAMP], zyklisches Guanosinmonophosphat [cGMP]). Diese sog. Second Messenger werden in erster Linie durch eine Aktivierung von Adenylat- und Guanylatcyclase gebildet [9]. Der Abbau zyklischer Nucleotide durch Phosphodiesterasen (PDE) limitiert die Wirkintensität und -dauer der vasodilatativen Agonisten [9, 10]. PDE zeigen z.T. organ- bzw. zellspezifische Verteilungsmuster [10, 11]. So ist die PDE5 sowohl im Corpus cavernosum des Mannes als auch in der Lunge schon unter physiolo-

gischen Bedingungen hoch exprimiert [10]. Darüber hinaus sind PDE gerade bei verschiedenen proliferativen und konstriktiven Gefäßerkrankungen überexprimiert. PDE-Inhibitoren können, abhängig von ihrem Selektivitätsprofil, in den Abbau von cAMP oder cGMP oder beiden Systemen gleichzeitig eingreifen.

Therapeutische Ansätze ergeben sich vor dem Hintergrund dieser pathophysiologischen Überlegungen somit in zweierlei Hinsicht: 1. können PDE-Inhibitoren den basalen Abbau von zyklischen Nucleotiden hemmen und somit per se vasodilatative Effekte erzielen, und 2. können PDE-Inhibitoren die Wirksamkeit von Vasodilatoren wie NO und Prostanoiden verlängern.

**Sildenafil.** Sildenafil ist ein selektiver PDE5-Inhibitor und zur Therapie der erektilen Dysfunktion zugelassen. In dieser Indikation zeigte das Medikament bisher ein ausgesprochen gutes Sicherheitsprofil, insbesondere ohne Nachweis relevanter systemischer Blutdrucksenkung [12]. Bei Patienten, die aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung mit Nitropräparaten therapiert werden, sollte jedoch zur Vermeidung unerwünschter schwerer Hypotonien von einer kombinierten Anwendung mit Sildenafil abgesehen werden.

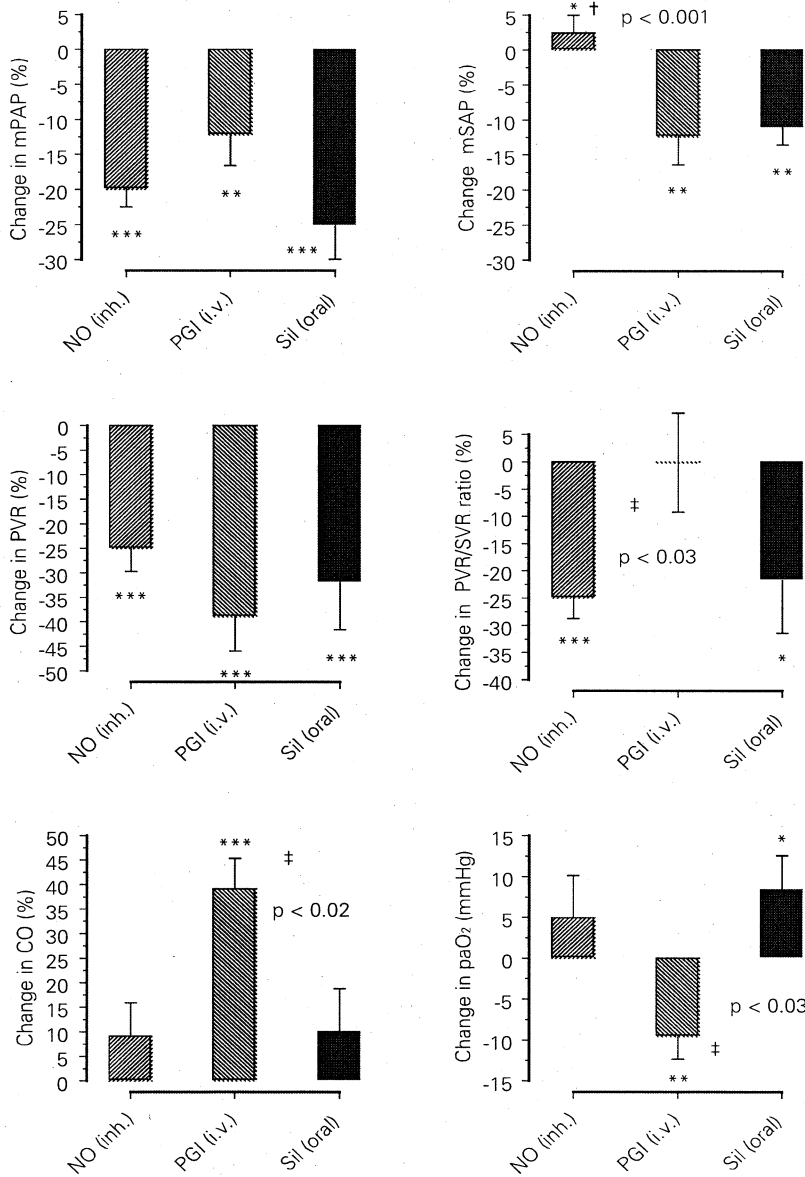
Basierend auf experimentellen Vorkenntnissen lag es nahe, PDE-Inhibitoren zur Verlängerung und/oder Verstärkung der Wirkung von Prostanoiden einzusetzen. Zwei klinische Studien haben hierbei eindrucksvoll belegen können, dass Sildenafil per se ein potenter pulmonaler Vasodilatator ist, der trotz systemischer Applikation eine überraschende pulmonale Selektivität aufweist [13, 14]. Des Weiteren konnte eine deutliche synergistische Wirkung von oralem Sildenafil mit inhaliertem Iloprost dokumentiert werden. An 30 Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie wurde hierbei ein Vergleich der Wirksamkeit mit dem bekanntermaßen pulmonal selektiven Vasodilatator inhaliertes NO durchge-



**Abbildungen 1a bis 1d.** Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) und Iloprost sowie oralem Sildenafil auf den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR; modifiziert nach [14]). Die prozentuale Reduktion des PVR unter NO-Inhalation, Iloprostinhalation und nach oralem Sildenafil ist hier dargestellt. a, b) Untersuchung einzelner Anwendungen der Medikamente. c, d) Zusätzliche Darstellung der kombinierten Gaben von Sildenafil – c) 12,5 mg, d) 50 mg – mit inhaliertem Iloprost (Iloprost®).

**Figures 1a to 1d.** Comparison of pulmonary vasodilative potency of oral sildenafil, inhaled nitric oxide (NO) and inhaled iloprost (adapted from [14]). Comparative vasodilator testing was performed in 30 patients with precapillary pulmonary hypertension. The relative reduction (in %) of PVR subsequent to inhaled NO, inhaled iloprost, and oral sildenafil is presented. a, b) Investigation of the effects of each single substance. c, d) Combinations of inhaled iloprost with 12.5 mg (c) and 50 mg (d) oral sildenafil are displayed.

führt [14]. Hierbei zeigte sich, dass 50 mg orales Sildenafil eine signifikant stärkere pulmonale Vasodilatation bewirkte als inhaliertes NO (PVR-Reduktion: ~ 25% [50 mg Sildenafil] vs. ~ 15% [~ 20 ppm NO]; Abbildung 1). Im Hinblick auf mögliche kombinierte Anwendungen von PDE-Inhibitoren und Prostanoiden zeigten beide Substanzen in dieser Studie einen eindrucksvollen Synergismus der Wirksamkeit (> 45% PVR-Reduktion), bei erhaltener pulmonal selektiver Wirkweise und somit sehr guter Verträglichkeit. Auch bei pulmonaler Hypertonie als Begleiterkrankung einer interstitiellen Lungenerkrankung zeigte Sildenafil ein einzigartiges Wirkprofil. Obwohl Patienten mit Lungenfibrose und pulmonaler Hypertonie eine Prädisposition zu Oxygenierungsstörungen unter der Gabe von nichtselektiven Vasodilatoren haben, zeigte Sildenafil bei diesen Patienten (trotz oraler Gabe) nicht nur eine Se-



**Abbildung 2.** Hämodynamische und Gasaustauschveränderungen bei Patienten mit Lungenfibrose und schwerer pulmonaler Hypertonie (modifiziert nach [15]). Relative Veränderungen der Messparameter nach Inhalation mit Stickstoffmonoxid [NO (inh.)], intravenösem Prostacyclin [PGI (i.v.)] und oralem Sildenafil [Sil (oral)] sind hier dargestellt. CO: Herzzeitvolumen; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; mSAP: mittlerer systemisch-arterieller Druck; paO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck; PVR: pulmonalvaskulärer Widerstand; PVR/SVR: Relation von pulmonal- zu systemisch-vaskulärem Widerstand.

**Figure 2.** Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide [NO (inh.)], infused prostacyclin [PGI (i.v.)], and oral sildenafil [Sil (oral)] in patients with lung fibrosis and pulmonary hypertension (adapted from [15]). Deviations from pre-intervention baseline are displayed for inhaled NO, infused prostacyclin, and oral sildenafil. CO: cardiac output; mPAP: mean pulmonary arterial pressure; mSAP: mean systemic arterial pressure; paO<sub>2</sub>: partial pressure of arterial oxygen (changes given in mm Hg); PVR: pulmonary vascular resistance index; PVR/SVR: ratio of pulmonary to systemic vascular resistance.

ektivität im Sinne einer bevorzugten Senkung des PVR, sondern auch im Sinne einer intrapulmonalen Selektivität, welche sich in einer Verbesserung des Gasaustauschs ausdrückte [15] (Abbildung 2).

In einer kürzlich publizierten Untersuchung konnte durch Sildenafil erstmalig eine Leistungssteigerung bei hypoxieinduzierter pulmonaler Hypertonie dokumentiert werden, welche nicht nur mit einer Drucksenkung im kleinen Kreislauf, sondern auch mit einer verbesserten Oxygenierung einherging [16].

Mittlerweile ist die zulassungsrelevante Phase-III-Studie zur Behandlung der PAH mit Sildenafil zum Abschluss gekommen. Die Ergebnisse wurden 2004 auf der Konferenz der ACCP (American College of Chest Physicians) in Seattle, WA, USA, vorgestellt. Hierbei zeigte sich Sildenafil in allen drei getesteten Dosen von 20 mg, 40 mg und 80 mg (jeweils dreimal täglich verabreicht) hochsignifikant wirksamer in Bezug auf das Erreichen des primären Endpunkts (Verbesserung der 6-min-Gehstrecke; bis zu 50 m in der 80-mg-Gruppe) als Placebo. Auch sekundäre Parameter, wie die Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik sowie Parameter der Lebensqualität, waren signifikant verbessert. Zwischenzeitlich ist die Zulassung des Medikaments bei den US-amerikanischen und europäischen Behörden beantragt.

### Kombinationstherapien

In der klinischen Realität von Patienten mit schwerer chronischer pulmonaler Hypertonie ergibt sich leider häufig die Situation, dass es trotz chronischer Therapie mit Prostanoiden oder Endothelinantagonisten zu einer progredienten Verschlechterung des klinischen Zustands der



Patienten kommt. Bisher wurden Patienten in einer solchen Konstellation einer atrialen Septostomie als überbrückende Maßnahme oder direkt einer Lungentransplantation zugeführt (mit allen Einschränkungen, bedingt durch lange Wartezeiten auf Spenderorgane und bisher unbefriedigende Langzeitergebnisse nach Transplantation). Wie erwähnt, zeigt Sildenafil auch in der Kombination mit z.B. inhaliertem Iloprost ein ausgesprochen gutes Wirkprofil bei dosisabhängig erhaltener pulmonaler Selektivität [14]. Eigene Erfahrungen bezüglich der kombinierten Langzeitanwendung von Sildenafil mit inhaliertem Iloprost im Rahmen klinischer Heilversuche erbrachten hierbei sehr ermutigende Ergebnisse im Sinne einer Rekompensation von Patienten, die trotz laufender Inhalationstherapie mit Iloprost zu dekompensieren drohten [17]. Eine weitere Untersuchung zur kombinierten Anwendung von Sildenafil und Bosentan zeigte ebenfalls einen Synergismus beider Therapien in Bezug auf eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit [18]. Größere, plazebokontrollierte Studien sind notwendig, um abschließend die Fragen zu klären, 1. ob die Initiierung einer medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie mit mehreren Substanzen (z.B. PDE-Inhibitoren + Prostanoiden oder PDE-Inhibitoren + ERA oder Prostanoiden + ERA) einer einzelnen Therapie überlegen ist, 2. ob sich Patienten, die sich unter einer Monotherapie verschlechtern, durch Hinzunahme einer weiteren aktiven Substanz verbessern lassen, und 3. welche Medikamentenkombination im Hinblick auf Effektivität und Verbesserung der Prognose am wirksamsten ist. Die Optimierung der funktionellen Belastbarkeit bei Patienten mit chronischen pulmonalen Hypertonien sollte jeweils im Zentrum der therapeutischen Anstrengungen stehen, da diese von prognostischer Relevanz ist [19, 20]. Möglicherweise werden in Zukunft Kombinationen aus drei oder gar mehr Medikamenten zum Standardregime in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gehören, um dieses Ziel zu realisieren.

### Behandlung von Frühformen der pulmonalen Hypertonie

Derzeit gibt es keine generelle Empfehlung zur Therapie von Frühformen der pulmonalen Hypertonie mit Vasodilanzien. Die Rationale für den frühzeitigen Einsatz solcher Substanzen ergibt sich aus der Vorstellung, sekundäre chronische (irreversible) Umbauprozesse der Lungengefäße zu verhindern, die sich im Gefolge dauerhafter Vasokonstriktion (prinzipiell noch

reversibel) ausbilden können. Die bisherige Zurückhaltung bezüglich einer frühzeitigen medikamentösen Therapie ist sicherlich zum einen durch die hohen Kosten der etablierten Medikamente in Verbindung mit dem hohen apparativen Aufwand und zum anderen mit den teils erheblichen therapiassoziierten Nebenwirkungen zu erklären. Außerdem zeigte sich in Bezug auf einen therapeutischen Nutzen für infundierte Prostanoiden, dass nur Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen, während diejenigen mit milderen Formen sogar tendenziell nachteilige Langzeitergebnisse durch die Therapie aufwiesen [21].

Aufgrund des sehr guten Sicherheitsprofils, der hohen Wirksamkeit und der verhältnismäßig niedrigen Therapiekosten könnte zukünftig dem oralen Sildenafil in der frühzeitigen Therapie latenter oder milder pulmonaler Hypertonien eine wichtige Rolle zukommen, zumal auch in der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie mit dieser Substanz ein hoher Anteil von Patienten mit funktioneller NYHA-Klasse II erfolgreich behandelt werden konnte. Ebenso könnte dies für inhalierte Prostanoiden bei weiterer Vereinfachung der Inhalationstechnologie zutreffen. Studien zu diesen Fragen stehen jedoch noch aus.

### Literatur

1. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
2. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820–4.
3. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:435–43.
4. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866–70.
5. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–4.
6. Voswinckel R, Kohstall M, Enke B, et al. Inhaled treprostinil is a potent pulmonary vasodilator in severe pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2004;25:22.
7. Barst RJ, Langen D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441–7.
8. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:625–75.
9. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725–48.
10. Ahn HS, Foster M, Cable M, et al. Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues. *Adv Exp Med Biol* 1991;308:191–7.
11. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994;266:L536–43.



## Ghofrani HA, et al. Pulmonale Hypertonie

12. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999;99:168–77.
13. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218–22.
14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515–22.
15. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
16. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med* 2004;141:169–77.
17. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158–64.
18. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007–10.
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
20. Wensel R, Opitz CF, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;101:2388–92.
21. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–5.

**Korrespondenzanschrift**

Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani  
 Medizinische Klinik II  
 Klinikstraße 36  
 35392 Gießen  
 Telefon (+49/641) 99-42351, Fax -42359  
 E-Mail: ardeschir.ghofrani@innere.med.uni-giessen.de

## Document details

[Back to results](#) | [Previous](#) 60 of 314 [Next](#) >

Text export v Download Print E-mail Save to PDF Add to List More... &gt;

[DOI: 10.1007/s00059-005-2695-4](#) [View at Publisher](#)

Herz

Volume 30, issue 4, June 2005, Pages 296-302

**Emerging therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension** (Article)  
[Neue Therapieoptionen in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie]Ghofrani, H.A.<sup>ab</sup> ✉, Voswinckel, R.<sup>a</sup>, Reichenberger, F.<sup>a</sup>, Grimminger, F.<sup>a</sup>, Seeger, W.<sup>a</sup> <sup>a</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik II, University Giessen Lung Center (UGLC), Justus-Liebig-Universität Gießen, Germany<sup>b</sup>Medizinische Klinik II, Klinikstraße 36, 35392 Gießen, Germany

## Abstract

[View references \(21\)](#)

Besides all progress in the therapy of pulmonary arterial hypertension over the past years, there is still no cure for this devastating disease. By introducing effective and nonparenteral medications (e.g., oral endothelin receptor antagonists [ERAs], inhaled prostanoids), quality of life, exercise tolerance and prognosis of patients have substantially improved. However, applicability of these therapies can be hampered by serious side effects and/or the necessity for elaborate application techniques. Whether selective ERAs - due to their specificity for the A-type receptor - have potential benefits over the nonselective ERA bosentan remains to be answered by the analysis of pivotal trials recently carried out with ambrisentan and sitaxsentan. Inhaled treprostinil can potentially have benefits over the already approved inhaled iloprost, related to its higher pulmonary selectivity as well as to the longer biological half-life. However, this has yet to be proven in long-term randomized controlled trials. In comparison to the previously mentioned substances, the selective phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor sildenafil approached approval closest as new therapy for pulmonary arterial hypertension. Oral sildenafil has proven its efficacy as a selective pulmonary vasodilator in various forms of pulmonary hypertension. The results of the pivotal phase III trial have confirmed the strong efficacy and excellent tolerability of this substance. Combination therapies, despite all progress seen for single agents, can be regarded as the most promising therapeutic approach for the future. However, control led randomized trials that are currently under consideration have to confirm this notion. © Urban & Vogel.

## Author keywords

Combination therapies Endothelin antagonist Nitric oxide Phosphodiesterase inhibitors Prostacyclin Pulmonary hypertension Vasodilative therapy

## Indexed keywords

## EMTREE drug terms:

ambrisentan anticoagulant agent bosentan calcium antagonist endothelin A receptor  
endothelin receptor antagonist iloprost insulin nitric oxide phosphodiesterase inhibitor  
phosphodiesterase V inhibitor prostacyclin prostanoid sildenafil sitaxsentan uniprost warfarin

## EMTREE medical terms:

article clinical trial drug approval drug efficacy drug half-life drug potency drug potentiation  
exercise tolerance human liver toxicity prognosis pulmonary hypertension quality of life

## MeSH:

Antihypertensive Agents Clinical Trials as Topic Humans Hypertension, Pulmonary  
Phosphodiesterase Inhibitors Physician's Practice Patterns Piperazines Purines Receptors, Endothelin  
Sulfones Vasodilator Agents

## Chemicals and CAS Registry Numbers:

ambrisentan, 177036-94-1; bosentan, 147536-97-8, 157212-55-0; iloprost, 78919-13-8, 82889-99-4; insulin, 9004-10-8; nitric oxide, 10102-43-9; prostacyclin, 35121-78-9, 61849-14-7; sildenafil, 139755-83-2; sitaxsentan, 184036-34-8, 210421-74-2; uniprost, 81846-19-7; warfarin, 129-06-6, 2610-86-8, 3324-63-8, 5543-58-8, 81-81-2;

Antihypertensive Agents; Phosphodiesterase Inhibitors; Piperazines; Purines; Receptors, Endothelin; sildenafil, 139755-83-2; Sulfones; Vasodilator Agents

## Drug tradename:

thelin, ventavis

ISSN: 03409937  
CODEN: HERSDDOI: 10.1007/s00059-005-2695-4  
PUBLISHED: 200506Metrics [View all metrics >](#)2 Citations  
15th Percentile2 Mendeley  
Readers  
29th Percentile

## Cited by 2 documents

Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defects  
Lim, Z.S., Salmon, A.P., Vettukattil, J.J. (2007) *International Journal of Cardiology*

New aspects for diagnosis and treatment of acute and chronic pulmonary hypertension | Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen pulmonalen Hypertonie  
Erbel, R. (2005) *Herz*

[View all 2 citing documents](#)

Inform me when this document is cited in Scopus:

[Set citation alert >](#)[Set citation feed >](#)

## Related documents

Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure | Sildenafil zur Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie und des beginnenden rechtsherzversagens  
Ghofrani, H.A., Olschewski, H., Seeger, W. (2002) *Pneumologie*

Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension  
Ghofrani, H.A., Rose, F., Schermuly, R.T. (2003) *Journal of the American College of Cardiology*

Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension  
Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F. (2002) *Annals of Internal Medicine*

[View all related documents based on references](#)[Find more related documents in Scopus based on:](#)[Authors >](#) [Keywords >](#)

CODEN: HEKLD  
 Source Type: Journal  
 Original language: German

PUBMED ID: 12960606  
 Document Type: Article

## References (21)

View in search results format &gt;

- All    [Text export](#)    [Print](#)    [E-mail](#)    [Save to PDF](#)    [Create bibliography](#)
- 
- 1 Olschewski, H., Simonneau, G., Galie, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L.J., Nikkho, S., (...), Seeger, W.  
 Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension  
 (2002) *New England Journal of Medicine*, 347 (5), pp. 322-329. Cited 1232 times.  
 doi: 10.1056/NEJMoa020204  
[View at Publisher](#)
- 
- 2 Olschewski, H., Walrath, D., Schermuly, R., Ghofrani, H.A., Grimminger, F., Seeger, W.  
 Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension  
 (1996) *Annals of Internal Medicine*, 124 (9), pp. 820-824. Cited 374 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 3 Olschewski, H., Ghofrani, H.A., Schmehl, T., Winkler, J., Wilkens, H., Höper, M.M., Behr, J., (...), Seeger, W.  
 Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension: An uncontrolled trial  
 (2000) *Annals of Internal Medicine*, 132 (6), pp. 435-443. Cited 241 times.
- 
- 4 Hoepfer, M.M., Schwarze, M., Eherding, S., Adler-Schuermeier, A., Spiekeroetter, E., Niedermeyer, J., Hamm, M., (...), Fabel, H.  
 Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue  
 (2000) *New England Journal of Medicine*, 342 (25), pp. 1866-1870. Cited 479 times.  
 doi: 10.1056/NEJM200006223422503  
[View at Publisher](#)
- 
- 5 Simonneau, G., Barst, R.J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R.C., Keogh, A., (...), Rubin, L.J.  
 Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial  
 (2002) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165 (6), pp. 800-804. Cited 972 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 6 Voswinckel, R., Kohstall, M., Enke, B.  
 Inhaled treprostinil is a potent pulmonary vasodilator in severe pulmonary hypertension  
 (2004) *Eur Heart J*, 25, p. 22.
- 
- 7 Barst, R.J., Langelen, D., Frost, A., Horn, E.M., Oudiz, R., Shapiro, S., McLaughlin, V., (...), Frumkin, L.R.  
 Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension  
 (2004) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169 (4), pp. 441-447. Cited 594 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 8 Channick, R.N., Sitbon, O., Barst, R.J., Manes, A., Rubin, L.J.  
 Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension  
 (2004) *Journal of the American College of Cardiology*, 43 (12 SUPPL.), pp. 62S-67S. Cited 145 times.  
 doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.042  
[View at Publisher](#)
- 
- 9 Beavo, J.A.  
 Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Functional implications of multiple isoforms  
 (1995) *Physiological Reviews*, 75 (4), pp. 725-748. Cited 1460 times.  
[View at Publisher](#)
- 
- 10 Ahn, H.S., Foster, M., Cable, M., Pitts, B.J.R., Sybertz, E.J.  
 Ca/CaM-stimulated and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and non-vascular tissues

Calcium Antagonists and Calcium-specific Phosphodiesterases in Vascular and Non-vascular Issues  
(1991) *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 308, pp. 191-197. Cited 73 times.

- 11 Rabe, K.F., Tenor, H., Dent, G., Schudt, C., Nakashima, M., Magnussen, H.  
Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors  
(1994) *AM.J.PHYSIOL.*, 266 (5 part 1), pp. L536-L543. Cited 122 times.
- 12 Cheitlin, M.D., Hutter Jr., A.M., Brindis, R.G., Ganz, P., Kaul, S., Russell Jr., R.O., Zusman, R.M., (...), Wolk, M.J.  
Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease  
(1999) *Circulation*, 99 (3), pp. 168-177. Cited 244 times.  
[View at Publisher](#)
- 13 Wilkens, H., Guth, A., König, J., Forestier, N., Cremers, B., Hennen, B., Böhm, M., (...), Sybrecht, G.W.  
Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension  
(2001) *Circulation*, 104 (11), pp. 1218-1222. Cited 344 times.  
[View at Publisher](#)
- 14 Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F., Olschewski, H., Schermuly, R.T., Weissmann, N., Seeger, W., (...), Grimminger, F.  
Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension  
(2002) *Annals of Internal Medicine*, 136 (7), pp. 515-522. Cited 422 times.  
[View at Publisher](#)
- 15 Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F., Schermuly, R.T., Olschewski, H., Weissmann, N., Gunther, A., (...), Grimminger, F.  
Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomised controlled trial  
(2002) *Lancet*, 360 (9337), pp. 895-900. Cited 557 times.  
doi: 10.1016/S0140-6736(02)11024-5  
[View at Publisher](#)
- 16 Ghofrani, H.A., Reichenberger, F., Kohstall, M.G., Mrosek, E.H., Seeger, T., Olschewski, H., Seeger, W., (...), Grimminger, F.  
Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial  
(2004) *Annals of Internal Medicine*, 141 (3), pp. 169-177+. Cited 292 times.  
[View at Publisher](#)
- 17 Ghofrani, H.A., Rose, F., Schermuly, R.T., Olschewski, H., Wiedemann, R., Kreckel, A., Weissmann, N., (...), Grimminger, F.  
Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension  
(2003) *Journal of the American College of Cardiology*, 42 (1), pp. 158-164. Cited 311 times.  
doi: 10.1016/S0735-1097(03)00555-2  
[View at Publisher](#)
- 18 Hoeper, M.M., Faulenbach, C., Golpon, H., Winkler, J., Welte, T., Niedermeyer, J.  
Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension  
(2004) *European Respiratory Journal*, 24 (6), pp. 1007-1010. Cited 228 times.  
doi: 10.1183/09031936.04.00051104  
[View at Publisher](#)
- 19 Miyamoto, S., Nagaya, N., Satoh, T., Kyotani, S., Sakamaki, F., Fujita, M., Nakanishi, N., (...), Miyatake, K.  
Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: Comparison with cardiopulmonary exercise testing  
(2000) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161 (2 1), pp. 487-492. Cited 788 times.  
[View at Publisher](#)
- 20 Wensel, R., Opitz, C.F., Ewert, R., Bruch, L., Kleber, F.X.  
Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension  
(2000) *Circulation*, 101 (20), pp. 2388-2392. Cited 107 times.  
[View at Publisher](#)

21 Higenbottam, T., Butt, A.Y., McMahon, A., Westerbeck, R., Sharples, L.  
Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension  
(1998) *Heart*, 80 (2), pp. 151-155. Cited 176 times.  
[View at Publisher](#)

🔍 Ghofrani, H.A.; Medizinische Klinik II, Klinikstraße 36, Germany; email:ardeschir.ghofrani@innere.med.uni-giessen.de  
© Copyright 2009 Elsevier B.V., All rights reserved. © MEDLINE® is the source for the MeSH terms of this document.

[< Back to results](#) | [< Previous](#) 60 of 314 [Next >](#)

[^ Top of page](#)

#### About Scopus

[What is Scopus](#)  
[Content coverage](#)  
[Scopus blog](#)  
[Scopus API](#)  
[Privacy matters](#)

#### Language

[日本語に切り替える](#)  
[切换到简体中文](#)  
[切换到繁體中文](#)

#### Customer Service

[Help](#)  
[Contact us](#)

ELSEVIER

[Terms and conditions](#) [Privacy policy](#)

Copyright © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved. Scopus® is a registered trademark of Elsevier B.V.  
Cookies are set by this site. To decline them or learn more, visit our [Cookies page](#).

 RELX Group\*

Statewide Illinois Library Catalog
UNIV OF ILLINOIS

**WorldCat Detailed Record**  
 • Click on a checkbox to mark a record to be e-mailed or printed in Marked Records.

Home Databases Searching Results
Staff View My Account Options Comments Exit Hide this

---

List of Records Detailed Record Marked Records Saved Records Go to page
WorldCat results for: no: 03955104. Record 1 of 1.

---

Subject Libraries Email Print Export Help
WorldCat

---

1
Mark

---

Detailed Record
Add/View Comments

---

**Herz.**  
 Deutsches Herzzentrum München. Bundesverband Niedergelassener Kardiologen.  
 1976-  
 German Serial Publication : Periodical : Bimonthly (every 2 months) Internet Resource volumes illustrations  
 Lagendorf, Springer

**Get This Item**  
 Access: <http://link.springer-ny.com/link/service/journals/000059/index.htm>  
 Availability: Check the catalogs in your library.  
 • Librarians worldwide that own item: 97  
 • Search the catalog at the Library of University of Illinois at Urbana-Champaign

**External Resources:**  
 • [Discover Full Text](#)  
 • [Interlibrary Loan Request](#)  
 • [Cite This Item](#)

**Find Related**

**More Like This:** [Advanced options...](#)  
**Browse Journal:** [Available Issues \(ArticleFirst\)](#)  
**Find Items About:** [Herz \(3,191\)](#)

**Title:** Herz.  
**Corp Author(s):** Deutsches Herzzentrum München. ; Bundesverband Niedergelassener Kardiologen.  
**Publication:** Lagendorf, Springer  
**Year:** 1976-  
**Frequency:** Eight issues a year, 2007-; Past: Quarterly Bimonthly, <1980->  
**Description:** volumes illustrations 1.- Jahrg. ; Juli 1976-  
**Language:** German  
**Standard No:** ISSN: 0340-9937; Other format's ISSN: 1615-6692; CODEN: HERZDW; National Library: 7801231; H11740000; LCCN: sn 78-2166  
 Access: <http://link.springer-ny.com/link/service/journals/000059/index.htm>

**SUBJECT(S)**  
**Descriptor:** [Cardiovascular system -- Diseases -- Periodicals](#)  
[Cardiovascular Diseases](#)  
[Appareil cardiovasculaire -- Maladies -- Périodiques](#)  
[Cardiovascular system -- Diseases](#)

**Genre/Form:** [Periodicals](#)  
[Periodicals](#)  
**Note(s):** Imprint varies: München, Urban & Schwarzenberg, 1976- / Issued by Deutsches Herzzentrum München. Organ des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen, <2010-> / Also issued via the World Wide Web to subscribers.  
**General Info:** Some vols. have supplements. Other format available: Online version.; Herz (Online)

**Class Descriptors:** LC: [RC685](#); NLM: W1  
**Other Titles:** Herz; Herz (Münch., Print)  
**Material Type:** Periodical (per); Internet resource (url)  
**Document Type:** Serial; Internet Resource  
**Date of Entry:** 19780607  
**Update:** 20160225  
**Accession No:** OCLC: 3955104  
**Database:** WorldCat

---

Subject Libraries Email Print Export Help
WorldCat results for: no: 03955104. Record 1 of 1.

---

English | Español | Français | العربية | 日本語 | 한국어 | 中文(繁體) | 中文(简体) | Options | Comments | Exit