



Riociguat: Neuer Wirkstoff soll Atemnot lindern

# Wenn die **Lunge** unter **Hochdruck** steht

*Bluthochdruck in der Lunge bleibt nach wie vor oft lange unerkannt. Das kann lebensbedrohliche Folgen für den Erkrankten haben. Rechtzeitig diagnostiziert können moderne Medikamente die Beschwerden zumindest lindern. Forscher von Bayer HealthCare entwickeln jetzt neue Wirkstoffe. Sie sollen nicht nur die körperliche Belastbarkeit deutlich verbessern, sondern auch das Leben der Betroffenen erleichtern.*

Die Erkrankung beginnt mit Symptomen wie Herzklopfen, Müdigkeit, Atembeschwerden oder Ohnmachtszuständen, die einer Herzschwäche oder einer Lungenerkrankung ähneln können. Daher wird die lebensbedrohliche Erkrankung häufig nicht rechtzeitig festgestellt. Dabei ist der Lungenhochdruck, in der medizinischen Fachsprache als pulmonale Hypertonie bezeichnet, gar nicht so selten. Weltweit sollen bis zu 17 Millionen Menschen von der einen oder anderen Form betroffen sein – aber die Dunkelziffer ist hoch.

Die pulmonale Hypertonie kann verschiedene Ursachen haben. Sie kann durch Medikamente hervorgerufen werden, aufgrund einer Bindegewebs- oder Lebererkrankung entstehen oder infolge einer Herz- oder Lungenerkrankung. Weil zunächst meist keine Schädigung an Organen feststellbar ist und auch die Blutdruckwerte im Körperkreislauf völlig normal liegen, laufen Erkrankte oft von Arzt zu Arzt. „Ein Blutdruck von 130 zu 85 ist aber nur die Hälfte der Blutdruck-Story“, mahnt der Internist Dr. Gerrit Weimann von Bayer HealthCare in Wuppertal-Elberfeld. Was viele bis heute nicht wissen: Im Lungenkreislauf kann ebenfalls Bluthochdruck herrschen – mit letztlich tödlichen Folgen.

Die Lage des Lungenkreislaufs, tief im Inneren des Brustkorbs, hat dazu beige-

tragen, dass die Medizin dieser besonderen Form des Bluthochdrucks lange Zeit wenig Beachtung schenkte. Denn: „Dort kann man den Blutdruck nicht mal eben per Manschette und Stethoskop von außen messen“, erklärt Weimann. Die genaue Diagnose erlaubt erst der Rechterherzkatheter – dabei wird eine Sonde über Venen in der Leiste oder der Halsregion bis in die Lungengefäße geschoben, um in der Lunge den Blutdruck zu messen. Ist er deutlich erhöht, dann lautet die Diagnose: Lungenhochdruck.

### **Fünf verschiedene Krankheitsursachen**

Beim Menschen pumpt die rechte Herzkammer verbrauchtes sauerstoffarmes Blut in die Lunge. Dort wird es durch eingeatmeten Sauerstoff, der über die Lungenbläschen in die Gefäße wandert, mit Sauerstoff angereichert und fließt zurück in die linke Herzkammer. Der Lungenkreislauf verfügt aber nur über rund ein Siebtel der Adern des Körperkreislaufs, muss aber die gleiche Menge an Blutvolumen aufnehmen. Die Evolution hat deshalb seine Gefäße besonders dehnbar gemacht. Für den Erkrankten hat es schlimme Folgen, wenn diese Flexibilität gestört wird.

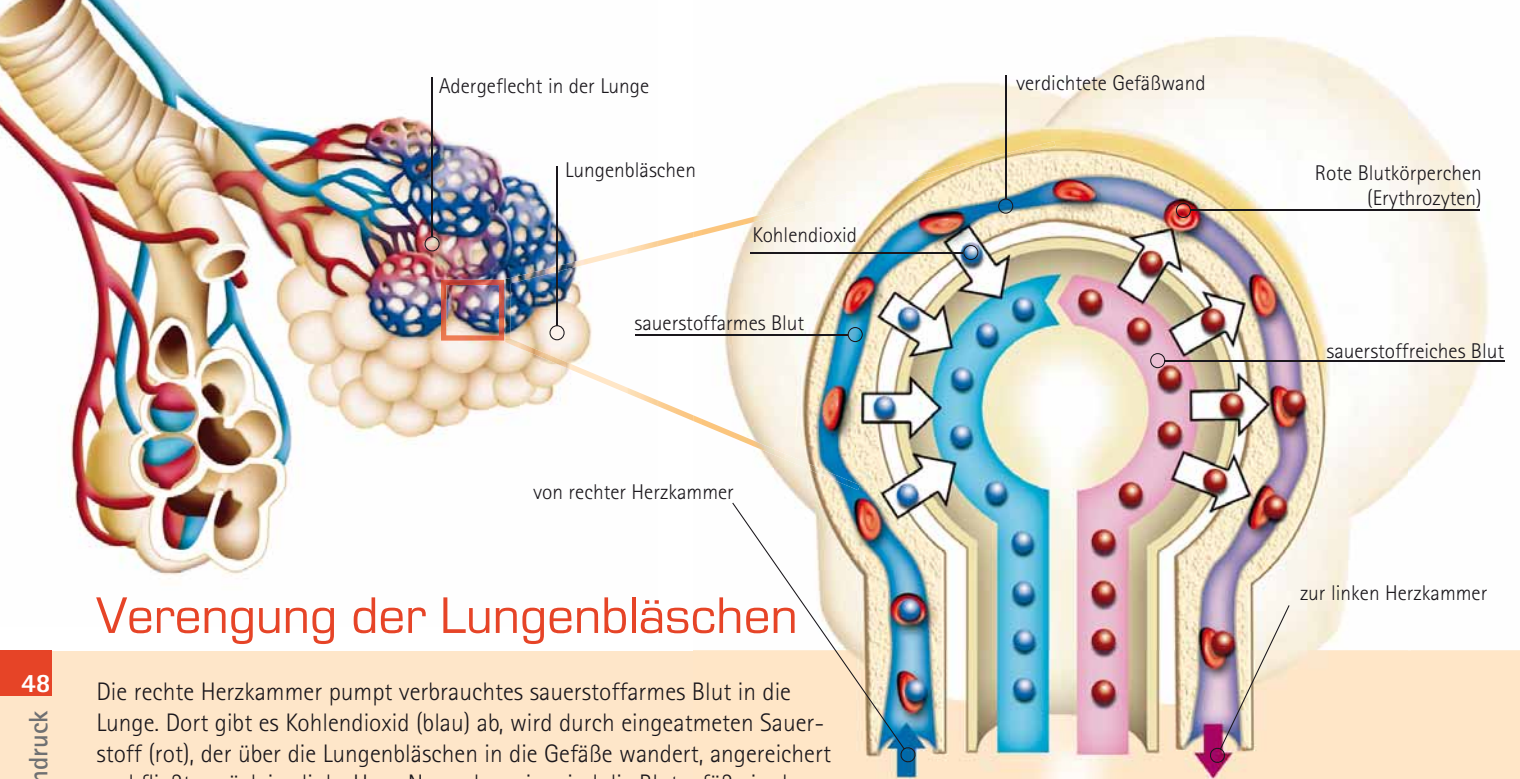
Gründe dafür gibt es viele: Lungenhochdruck kann aus fünf unterschiedlichen Gruppen von Grunderkrankungen resultieren. Eine Pulmonale Arterielle Hypertonie (PAH) entsteht aufgrund noch weitgehend unbekannter genetischer Ursachen oder als Folge von anderen Erkrankungen wie rheumatischen Erkrankungen, HIV-Infektion

oder einer Leberzirrhose. Lungenhochdruck kann ebenso entstehen aufgrund eines Linksherzversagens, einer Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COP), oder durch chronische Thrombosen und Embolien. „Durch alle diese Faktoren werden die Arterien des Lungenkreislaufs gereizt“, erläutert Weimann. Sie verengen sich, und ein dauerhafter Umbau sorgt für einen massiven Schaden – allein die Schicht ihrer glatten Muskelzellen wächst um das Mehrfache: Aus einem zarten Gefäßschlauch entsteht so „ein Autoreifen, der auch noch quasi zubetoniert wird“, beschreibt es der Spezialist, Professor Friedrich Grimminger, von der Universitätsklinik Gießen (s. a. Kasten „Nachgefragt“).

Bei Lungenhochdruck-Kranken sind die Gefäßwände in der Lunge verdickt oder verhärtet, was zur Gefäßeinengung führt. Die Folge: Zu wenig Sauerstoff gelangt in der Lunge ins Blut. Das Herz muss stärker pumpen, um das nur gering mit Sauerstoff versorgte Blut in den Körperkreislauf zu bringen. Der Druck im rechten Herzen nimmt immer mehr zu, es ist überfordert – und versagt.

Erst seit rund zehn Jahren gibt es gegen die Krankheit Medikamente. Als ein wichtiger Meilenstein in der Entwicklung von Wirkstoffen gegen die pulmonale Hypertonie gelten Prostatykin (Epoprostenol) und dessen synthetisch hergestellten Abkömmlinge wie Iloprost. Sie gehören heute zur etablierten Therapieoption in der medikamentösen Behandlung der pulmonalen Hypertonie. Iloprost und andere Substanzen können das Schicksal des „Rechtsherzversagens“ heute zumindest verzögern. Sie erweitern

Komplexes Frischluftsystem: Die eingefärbte Röntgenaufnahme aus Herz- und Lungenbild zeigt, wie fein und weitverzweigt das Gefäßsystem ist, das den menschlichen Körper mit Sauerstoff versorgt.



## Verengung der Lungenbläschen

Die rechte Herzkammer pumpt verbrauchtes sauerstoffarmes Blut in die Lunge. Dort gibt es Kohlendioxid (blau) ab, wird durch eingeatmeten Sauerstoff (rot), der über die Lungenbläschen in die Gefäße wandert, angereichert und fließt zurück ins linke Herz. Normalerweise sind die Blutgefäße in den Lungenbläschen sehr dehnbar, um sich an den – aufgrund von verschiedenen Anforderungen – wechselnden Blutdurchfluss anpassen zu können. Bei Patienten mit Lungenhochdruck – auch pulmonale Hypertonie genannt – sind die Gefäßwände in der Lunge aber verdickt oder verhärtet, sie können sich nicht mehr genug weiten. Die Folge: Immer weniger Blut wird mit Sauerstoff versorgt. Das Herz muss gegen die verengten Gefäße das Blut in die Lunge pumpen. Der Druck nimmt immer mehr zu. Am Ende schafft es das Herz nicht mehr, gegen den extremen Druck anzupumpen und versagt.

die verengten Lungengefäße – die Atemnot nimmt ab und die körperliche Belastbarkeit nimmt zu. Da diese wirksamen Therapieformen allerdings nur mittels Katheter oder Inhaliergerät zugeführt werden können, wurden Medikamente in Tablettenform wie Bosentan, Ambrisentan und Sildenafil entwickelt.

Allerdings: Trotz aller bisherigen Erfolge besteht weiterhin Forschungsbedarf, um die Behandlung der Patienten weiter zu verbessern. Dies geschieht vorzugsweise durch die geschickte Ausnutzung weiterer Stoffwechselwege, die einen Einfluss auf die Beweglichkeit der Lungengefäße haben. Bei Bayer arbeitet deshalb eine Gruppe um den Pharmakologen Dr. Johannes-Peter Stasch an einem alternativen Weg. „Ausgangspunkt war die Erkenntnis, dass bei Lungenhochdruck das körpereigene Stickstoffmonoxid (NO)-System nicht ausreichend aktiv ist“, hebt Stasch hervor.

Das Gas Stickstoffmonoxid (NO) ist kein Unbekannter in der Medizin (s. a. „Für ein weites Herz“, research 17, S. 82). Die US-Amerikaner Ferid Murad, Robert Furchgott und Louis J. Ignarro bekamen 1998 den Nobelpreis für Medizin

und Physiologie für die Aufklärung seiner Wirkungsweise. NO signalisiert den Gefäßen, sich zu entspannen und damit zu weiten. Allerdings eignet sich das gasförmige NO nur schlecht für eine Dauertherapie. Es wird binnen Sekunden abgebaut – und obendrein gewöhnt sich der Körper daran, die Wirkung nimmt ab. Die Kurzlebigkeit des NO hat ihren guten Grund: Es wird in Lungengefäßen nur gebildet, wenn sie mechanisch gedehnt werden. Das aber erlaubt eine perfekte Anpassung an die Atmung: „Gefäße weiten sich in der Lunge immer dann, wenn sich die benachbarten Lungenbläschen beim Einatmen füllen“, sagt Weimann. Mit diesem Trick stellt der Körper sicher, dass reichlich Blut nur dort fließt, wo auch ein Gasaustausch stattfinden kann.

### PDE-Hemmer stimulieren wichtige Signalstoffe

Für den klinischen Einsatz wurde die Kurzlebigkeit von NO allerdings zum Hindernis. „Die Inhalation ist bei Lungenhochdruck nur eine Therapie für den Notfall geblieben, beispielsweise

bei Neugeborenen mit dieser Erkrankung oder bei Herzoperationen“, betont Weimann. Die Bayer-Forscher wollten stabilere therapeutische Wirkungen erzielen. Sie erkannten, dass sie dazu dem Stickstoffmonoxid nachgeschaltete Akteure beeinflussen müssten.

Gebildet wird das NO in den Endothelzellen, der inneren Zellschicht der Arterien, diffundiert aber rasch zu den tiefer gelegenen glatten Muskelzellen und aktiviert erst dort das Enzym „Lösliche Guanylatcyclase“ (sGC). Das produziert dann den Botenstoff zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) – den eigentlichen Signalstoff für die Entspannung der glatten Muskelzellen. Die logische Folge: Je mehr cGMP, desto dehnbarer sind die Gefäße und desto eher kann der Blutdruck sinken. Bei Patienten mit Lungenhochdruck ist der komplette Pfad weniger aktiv – sie besitzen zu wenig cGMP. Eine Möglichkeit, um gegenzusteuern, besteht darin, den Abbau von cGMP zu bremsen. Das können sogenannte Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer. Aber bei jedem vierten Patienten schlägt diese Methode nicht an. Vielleicht, weil er bereits so wenig cGMP bildet, dass



Gemeinsam gegen Lungenhochdruck: Die Bayer-Forscher und -Entwickler Dr. Gerrit Weimann, Dr. Maria-Luisa Rodriguez und Dr. Johannes-Peter Stasch (v. li.) arbeiten gemeinsam daran, die Lebenszeit von Patienten entscheidend zu verlängern und die schwerwiegende und oft noch verkannte Krankheit möglicherweise einmal so leicht behandelbar zu machen wie Bluthochdruck.

auch die Abbaubremse nicht mehr hilft. Die Bayer-Forscher nahmen deshalb Kurs auf ein anderes Ziel: „Wir wollten möglichst direkt an die Guanylatcyclyase heran – sie mit Wirkstoffen gezielt stimulieren“, erklärt Stasch den Ansatz.

### Hoffnungsträger läuft bereits in mehreren klinischen Studien

Seit 1994 arbeitete eine Forschergruppe in Elberfeld daran, Substanzen zu finden, zu synthetisieren und zu testen, die am Enzym direkt angreifen – die Stimulatoren der Guanylatcyclyase (sGC). Und die jahrelange Arbeit lohnte sich: Mit dem Wirkstoff Riociguat präsentierte die Gruppe um Dr. Stasch im Jahr 2002 eine völlig neuartige Substanz. Dieser sGC-Stimulator zeigt überraschenderweise eine doppelt positive Wirkung: Er stimuliert das Enzym direkt über eine andere Bindungsstelle als NO. Laborversuche demonstrierten, dass diese sGC-Stimulatoren und das NO-Gas sich in ihrer Wirkung gegenseitig noch verstärken. „Wir haben eine wichtige pharmakologische Neuerung entdeckt – und das bei einer Krankheit, bei der neue Medikamente dringend

gesucht werden“, sagt Dr. Maria-Luisa Rodriguez, Leiterin des Globalen Projektteams in Wuppertal. Sie soll gemeinsam mit ihrem Team den neuen Wirkstoff auf den Markt bringen. Klinische Studien laufen bereits.

An mehreren deutschen Kliniken erhielten Patienten mit Lungenhochdruck Tabletten mit dem Wirkstoff Riociguat im Rahmen einer ersten Phase-II-Studie. Die Patienten mussten nicht nur regelmäßig zur Untersuchung der Herz-Lungenfunktion. Sie gingen auch alle 14 Tage sechs Minuten lang auf dem Klinikflur auf und ab – so weit sie dabei kommen konnten. Für viele Lungenhochdruck-Patienten ist bei diesem Test schon nach 200 oder 300 Metern Schluss. „50 oder 100 Meter mehr an Gehstrecke wären ein großer Gewinn“, so Weimann. Die Studie befindet sich derzeit in der Auswertung. Bei Erfolg sollen mehrere Phase-III-Studien in vielen Kliniken in europäischen Ländern, Nord- und Südamerika, Südafrika, Australien und Asien starten. Lungenhochdruck, so die Hoffnung, soll mit neuen Medikamenten einmal so einfach behandelbar werden wie jeder Bluthochdruck.

[www.phev.de](http://www.phev.de)

➔ *Der Selbsthilfverein Pulmonale Hypertonie e. V. liefert Informationen über die Krankheit und Möglichkeiten der Therapie.*

# Nachgefragt



## „Bei Verdacht zum Experten!“

Professor Dr. Dr. Friedrich Grimminger ist Direktor der Medizinischen Klinik IV und V des Universitätsklinikums Gießen Marburg GmbH – ein weltbekanntes Zentrum zur Behandlung von Lungenhochdruck. Dort wird auch der neue Wirkstoff von Bayer HealthCare getestet.

### Lungenhochdruck wird oft zu spät erkannt. Was kann ein möglicherweise Betroffener tun?

Bei unklaren Atembeschwerden sollten Hausärzte unbedingt an einen Spezialisten überweisen. Denn wir haben jetzt endlich Medikamente, die bei frühzeitigem Beginn der Behandlung den Lungenhochdruck senken oder gar normalisieren. Und wir wissen, dass ein Bluthochdruck im Körperkreislauf die Lebenserwartung kaum verringert, wenn er nur rechtzeitig genug medikamentös eingestellt wird. Warum sollte das nicht auch für den Lungenhochdruck gelten? Außerdem hoffen wir auf weitere Fortschritte der Pharmaforschung.

### Wohin sollte die Entwicklung gehen?

Wir brauchen mehr Medikamente, die nicht pauschal alle verengten Gefäße in der Lunge wieder weitstellen, sondern nur jene, die auch wirklich Blut führen sollen. In einer durch Vorerkrankungen zum Teil schon zerstörten Lunge macht es nur noch Sinn, jene Gefäße zu öffnen, die in die noch belüfteten Lungenareale führen.

### Welche Ergebnisse lieferte Ihre klinische Phase-II-Studie mit Riociguat bisher?

Aufgrund der Ergebnisse soll noch im Jahr 2008 ein Phase-III-Programm starten. Wir machen mit den neuen Substanzen auf jeden Fall einen großen Schritt in Richtung kausale Therapie. Wir glauben, dass wir mit dem NO-System die Krankheit an der Wurzel packen können.