

Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

Evaluation unterschiedlicher Therapieregime auf klinische Parameter und Outcome von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie an einem spezialisierten Zentrum

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Clara Franziska Hoyer
aus Bonn

promoviert am 16. Dezember 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. S. Rosenkranz
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Huntgeburth

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Professor Dr. med. S. Rosenkranz
Herr Dr. med. F. Gerhardt

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Anhand der zur Verfügung gestellten Dokumentationen der Mitarbeiter der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Klinik III für Innere Medizin der Universität Köln erstellte ich nach Beratung durch Herrn Professor Dr. med. S. Rosenkranz und Dr. med. F. Gerhardt den dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz selbstständig mit Microsoft Excel. Die Auswertung erfolgte ebenfalls eigenständig mittels IBM SPSS Version 25.0 (SPSS Inc, Chicago, IL), sowie Beratung durch das Institut für medizinische Statistik unter der Arbeitsgruppenleitung von Professor Dr. rer. medic. M. Hellmich.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.10.2024

Unterschrift:

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. S. Rosenkranz, der mir die Bearbeitung dieses Themas ermöglicht hat und das Entstehen dieser Dissertation mit seiner Expertise und wichtigen Anmerkungen gefördert hat.

Ein herzliches Dankeschön auch an meinen Betreuer Herrn Dr. med. F. Gerhardt, der mir stets mit viel Geduld, sowie fachlicher Unterstützung während der Datenerhebung und Auswertung zur Seite stand.

Zudem möchte ich mich gerne bei Herrn Professor M. Hellmich für die gezielte Beratung statistischer Fragestellungen bedanken.

Zudem gilt mein Dank auch meiner Familie. Meinen Eltern, die mir das Studium und die Chance zur Promotion ermöglicht haben und stets bedingungslos an meiner Seite standen, sowie meiner Schwester, die mich nicht nur immer moralisch liebevoll unterstützt, sondern auch fachlich auf meinem bisherigen Weg beraten hat. Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Freunden für die Ermutigung und Motivation bedanken, auch bei denen, die ich im Laufe meiner wissenschaftlichen Arbeit kennen lernen durfte und die mich seitdem nicht nur kollegial sondern auch freundschaftlich begleiten.

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1. Definition der pulmonalen Hypertonie und Epidemiologie	12
2.2. Hämodynamische Untergliederung und klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	12
2.3. Pathogenese	15
2.4. Klinische Symptomatik	16
2.5. Diagnostik	16
2.5.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	17
2.5.2. Apparative Untersuchungen	17
2.5.3. Krankheitsverlauf und Follow-up	18
2.6. Therapie der PAH	18
2.6.1. Allgemeine Therapieempfehlungen	19
2.6.2. Supportive Therapien	19
2.6.3. Gezielte medikamentöse Therapie	20
2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	21
2.7.1. Zielsetzung	21
2.7.2. Spezielle Fragestellungen	22
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Material	23
3.1.1. Studiendesign	23
3.1.2. Ein-und Ausschlusskriterien	23
3.1.3. Datenerhebung und Verwaltung	23
3.1.4. Komorbiditäten	27
3.1.5. Klinische Klassifikation	27
3.2. Methoden	27
3.2.1. WHO-Funktionsklasse	28
3.2.2. 6-Minuten-Gehtest	28

3.2.3.	Laborparameter	28
3.2.4.	Rechtsherzkatheteruntersuchung	29
3.2.5.	Weitere Verlaufsuntersuchungen	29
3.2.6.	Lost to follow-up	29
3.2.7.	Therapie-Zeiträume	30
3.2.8.	Statistische Auswertung	30
3.2.9.	Bildung von Vergleichsgruppen	30
4.	ERGEBNISSE	33
4.1.	Initiale Kombinationstherapie versus „goal-oriented Therapy“	33
4.1.1.	Eingeschlossenes Kollektiv und Patienten-Charakteristika	33
4.1.2.	Komorbiditäten	35
4.1.3.	Kardiopulmonale Hämodynamik bei Diagnose	36
4.1.4.	PAH-Therapien während Follow-up	38
4.1.5.	Veränderungen prognoserelevanter Verlaufsparemeter	41
4.1.6.	WHO-Funktionsklasse	41
4.1.7.	6-Minuten-Gehstrecke	43
4.1.8.	NT-proBNP	45
4.1.9.	Überleben	47
4.2.	Monotherapie versus Kombinationstherapie	49
4.2.1.	Patienten-Charakteristika und deskriptive Statistik der Monotherapie- und Kombinationstherapie-Gruppen	49
4.2.2.	Kardiopulmonale Hämodynamik	50
4.2.3.	Komorbiditäten	51
4.2.4.	WHO-Funktionsklasse	52
4.2.5.	6-Minuten-Gehstrecke	54
4.2.6.	NT-proBNP	55
4.2.7.	Überleben	57
4.3.	Einfluss der AMBITION-Studie auf die Behandlungsstrategie	58
5.	DISKUSSION	60
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	60
5.2.	Auswahl der Patienten und Parameter	60
5.3.	Bedeutung des Alters und Auswahl der berücksichtigten Komorbiditäten	62
5.4.	Initiale Therapiestrategie bei Diagnosestellung	64

5.5.	Kombinations- versus Monotherapie zum Follow-up-Zeitpunkt	65
5.6.	Therapieumstellungen im Kontext der AMBITION-Studie	66
5.7.	Limitationen	67
5.8.	Schlussfolgerungen und Ausblick	69
6.	LITERATURVERZEICHNIS	70
7.	ANHANG	75
7.1.	Abbildungsverzeichnis	75
7.2.	Tabellenverzeichnis	75

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten Gehstrecke (<i>6-minute walking distance</i>)
APAH	Assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CI	Herzindex (<i>cardiac index</i>)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DM	Diabetes Mellitus
DOB	Geburtsdatum (<i>date of birth</i>)
DOD	Diagnose-Datum (<i>date of diagnosis</i>)
DPG	Diastolischer Druckgradient
EKG	Elektrokardiogramm
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPAH	Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
KHK	koronare Herzkrankheit
LFU	“Lost to follow-up”
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
M	Meter
N	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PH	Pulmonale Hypertonie
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonal arterieller Druck
PAPmean	Pulmonal arterieller Mitteldruck
PAPsyst	systolischer pulmonal arterieller Druck
PAPdiast	diastolischer pulmonal arterieller Druck
PAWP	Pulmonal arterieller Wedge-Druck
PCA	Prostazyklin-Analoga
PDE5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PRA	Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten

PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RAP	rechts atrialer Druck
RAPmean	mittlerer rechts atrialer Druck
aHT	arterielle Hypertonie
SD	Standardabweichung
sGC-S	Stimulator der löslichen Guanylatzyklase
SpO2	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TPG	transpulmonaler Gradient
VHF	Vorhofflimmern
WHO-FC	WHO Funktionsklasse

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), einer schwerwiegenden Erkrankung der pulmonalen Widerstandsgefäße, welche mit konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz und deutlich eingeschränkter Lebenserwartung einhergeht. Medikamentöse Therapieoptionen beeinflussen drei unterschiedliche Signalwege und umfassen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), Phosphodiesterase 5-Inhibitoren (PDE5i) bzw. Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC-S), und Prostazyklin-Analoga (PCA) bzw. Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (PRA). Diese können als Monotherapien oder in Kombination eingesetzt werden.

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Dissertation war es, den Einfluss verschiedener Therapiestrategien (Monotherapie, initiale Kombinationstherapie, „goal-oriented Therapy“) auf bedeutsame klinische Verlaufsparemeter sowie das Outcome der Patienten zu untersuchen. Hierbei wurde unter Berücksichtigung von pulmonalen oder kardialen Komorbiditäten auch zwischen verschiedenen Phänotypen differenziert.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse der klinischen Daten von PAH-Patienten, die während des Zeitraums 01.01.2016 bis 31.12.2016 im Zentrum für pulmonale Hypertonie des Universitätsklinikums Köln behandelt wurden. Die Patienten wurden nach dem gewählten Therapieregime kategorisiert. Berücksichtigt wurden invasiv per Rechtsherzkatheter gemessene Parameter der kardiopulmonalen Hämodynamik, sowie nicht-invasive Verlaufsparemeter inklusive WHO-funktionelle Klasse (FC), 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) und NT-proBNP Serumspiegel.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 212 Patienten mit PAH in die Analyse eingeschlossen. Die Diagnose PAH wurde zwischen 1994 und 2017 gestellt. 69 Patienten (32,5 %) wurden mit einer initialen Kombinationstherapie (≥ 2 Medikamente innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung) behandelt, 143 Patienten (67,5 %) wurden einer sequenziellen Kombinationstherapie zugeführt bzw. verblieben auf einer Monotherapie („goal-oriented Therapy“). Es zeigte sich, dass Patienten mit initialer Kombinationstherapie eine ausgeprägtere Krankheitsschwere (höherer PAP mean und PVR, höhere WHO-FC-, höhere NT-proBNP-Werte) und ein besseres Therapieansprechen (WHO-FC, 6-Minuten-Gehstrecke, NT-proBNP) aufwiesen als solche mit „goal-oriented Therapy“.

In einer zweiten Analyse wurde das klinische Ansprechen von Patienten auf Kombinationstherapie (148/212; 69,8 %) versus Monotherapie (64/212; 30,2 %) während des Follow-up ausgewertet. Auch hierbei ließ sich ein Vorteil der Kombinationstherapie im Sinne

einer ausgeprägteren Verbesserung prognoserelevanter klinischer Parameter (6-Minuten-Gehstrecke, NT-proBNP) zeigen.

Schließlich wurde in einer dritten Analyse der Einfluss der Ergebnisse der AMBITION-Studie, welche einen Vorteil der initialen Kombinationstherapie versus Monotherapie gezeigt und daher zu einer Änderung der empfohlenen Therapiestrategie geführt hat, auf das Kölner Patientenkollektiv untersucht. Hierbei zeigte sich, dass kurz nach Bekanntwerden der AMBITION-Ergebnisse ein bedeutender Anteil der auf Monotherapie befindlichen Patienten (36,5 %) auf eine Kombinationstherapie eskaliert wurde. Patienten, die auf Monotherapie verblieben, wiesen einen gesonderten Phänotyp mit multiplen Komorbiditäten auf und wurden daher möglicherweise als nicht geeignet für eine Kombinationstherapie eingestuft. Eine Korrelation der jeweiligen Therapiestrategie mit dem Überleben konnte an dem begrenzten Patientenkollektiv nicht gezeigt werden.

Schlussfolgerungen: Aus den vorliegenden Daten kann gefolgert werden, dass eine initiale Kombinationstherapie bei PAH gegenüber einer „Goal-oriented Therapy“ auch im klinischen Alltag mit einem verbesserten klinischen Ansprechen verbunden ist, dass Patienten mit Kombinationstherapie gegenüber Monotherapie während des Follow-up ein besseres klinisches Ansprechen zeigen, und dass die Ergebnisse der AMBITION-Studie im Rahmen der klinischen Routineversorgung rasch umgesetzt wurden.

2. Einleitung

2.1. Definition der pulmonalen Hypertonie und Epidemiologie

Die Diagnose „pulmonale Hypertonie“ (PH) beschreibt einen hämodynamischen Zustand, der durch eine invasiv gemessene Druckerhöhung im Blutkreislauf der Lunge gekennzeichnet ist. Hierbei liegt eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Mitteldrucks (PAPmean) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe vor. Dieser Zustand kann bei verschiedenen Grunderkrankungen auftreten, welche sich jedoch in Inzidenz, Ätiologie und Therapiestrategien unterscheiden^{1,2}. Normale Ruhewerte des PAPmean liegen bei Gesunden um 14 ± 3 mmHg bis maximal 20 mmHg³.

Die klinische Bedeutung eines PAPmean zwischen 21 und 24 mmHg war zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch nicht hinreichend geklärt. Bei vorliegenden Risikofaktoren, wie Patienten mit Bindegewbserkrankungen oder dem familiären Vorkommen der hereditären pulmonal arteriellen Hypertonie (HPAH), sollten diese Patienten jedoch sorgfältig beobachtet werden^{1,2}, da oftmals ein Übergang in eine manifeste PH droht^{4,5}. Daher schlagen aktualisierte Leitlinien einen Grenzwert des PAPmean > 20 mmHg zur Definition einer PH vor⁶. Unabhängig von der Ursache einer PH weisen betroffene Patienten eine eingeschränkte Belastbarkeit sowie eine reduzierte Lebenserwartung auf^{7,8}.

Nach aktueller Studienlage ist weltweit ca. 1 % der Bevölkerung von einer PH betroffen. In der Altersklasse der über 65-Jährigen wird sogar eine Prävalenz von 10 % angegeben, und am häufigsten ist die PH mit Linksherz- bzw. Lungenerkrankungen vergesellschaftet⁷.

Jüngere Patienten leiden dagegen häufiger unter der idiopathischen Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH) oder an einer aus angeborenen Herzfehlern resultierenden pulmonal arteriellen Hypertonie. Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist weiterhin eine seltene Diagnose. So lag die Inzidenz in Deutschland im Jahr 2014 bei 3,9 pro Mio. Einwohner pro Jahr und die Prävalenz bei 25,9 pro eine Millionen Einwohner^{7,9}.

2.2. Hämodynamische Untergliederung und klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die Einteilung der Erkrankung erfolgt entsprechend ihrer Ätiologie und ist insbesondere in Hinblick auf die Therapiestrategie und Prognose bedeutsam¹⁰. Für die Differenzierung werden hämodynamische Messwerte herangezogen, die per Rechtsherzkatheteruntersuchung bestimmt werden. Hierzu zählen der pulmonal arterielle Mitteldruck (PAPmean), der pulmonal arterielle Wedge-Druck (PAWP), der transpulmonale Druckgradient (TPG) und der diastolische Druckgradient (DPG) sowie der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR)¹. Anhand des PAWP (bzw. des linksventrikulären enddiastolischen Drucks [LVEDP], gemessen per LHK) wird die Lokalisation der Druckerhöhung genauer eingegrenzt. So geht man bei einem

PAWP $\leq$ 15 mmHg von einer präkapillären PH aus. Entsprechend handelt es sich bei einem PAWP $>$ 15mmHg um eine postkapilläre PH ¹. Letztere wird in Abhängigkeit des PVR in isoliert post-kapilläre PH (IpcPH) und kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH) untergliedert. Tabelle 1 zeigt die vollständige Einteilung nach hämodynamischen Kriterien. Bei einer PAH liegt eine präkapilläre PH vor, die durch einen PAPmean $\geq$ 25 mmHg, einen PAWP $\leq$ 15 mmHg und einen PVR $>$ 3 Wood-Einheiten (WE) charakterisiert ist¹.

Etwaige Begleiterkrankungen sollten zum Zeitpunkt der Rechtsherzkatheteruntersuchung so gut wie möglich eingestellt sein, um eine valide Messung der einzelnen Werte und eine korrekte Charakterisierung einer PH zu gewährleisten ¹¹.

*Tabelle 1: Hämodynamische Einteilung der pulmonalen Hypertonie**

Definition	Eigenschaften	Klinische Gruppe
Präkapilläre PH	PAPmean $\geq$ 25 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg	1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungenerkrankungen 4. Chronisch thromboembolische PH 5. PH mit unklarem und/ oder multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre PH Isoliert postkapilläre PH (IpcPH) Kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH)	PAPmean $\geq$ 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg DPG $<$ 7 mmHg und/ oder PVR $\leq$ 3 WEc DPG $\geq$ 7mmHg und/oder PVR $>$ 3 WEc	2. PH infolge von Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklarem und/ oder multifaktoriellem Mechanismus

Aus 2016 ESC/ERS Guidelines zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie ¹

DPG (diastolischer Druckgradient), PAPmean (pulmonal arterieller Mitteldruck, PH (pulmonale Hypertonie, PAWP (pulmonal arterieller Wedge-Druck), PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand), WE^c (Wood-Einheit)

* Die genannten hämodynamischen Definitionen und Grenzwerte entsprechen den zur Zeit der Datenerhebung gültigen Leitlinien. Mittlerweile sind Grenzwerte angepasst worden (2022 ESC/ERS-Leitlinien (Ref)), was jedoch keinen Einfluss auf Therapieindikationen bei PAH hat.

Neben der hämodynamischen Untergliederung ist es aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsentitäten notwendig, eine klinische Klassifizierung der PH vorzunehmen. Hierfür wird eine weitere detaillierte Diagnostik benötigt. So besteht seit der PH-Weltkonferenz in Nizza im Jahr 2018 die gleichnamig benannte Nizza-Klassifikation aus fünf Hauptgruppen (Tabelle 2) ^{12,13}.

¹ zum Zeitpunkt der Datenerhebung geltende Definition

Tabelle 2: Nizza-Klassifikation aus den 2016 ESC/ERS Guidelines ¹

1. Pulmonal arterielle Hypertonie 1.1. Idiopathisch 1.2. Hereditär 1.3. Durch Medikamente oder Toxine verursacht 1.4. Assoziiert mit 1.4.1. Bindegewebserkrankungen 1.4.2. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 1.4.3. Portaler Hypertension 1.4.4. Angeborenen Herzfehlern 1.4.5. Schistosomiasis
2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen 2.1. Linksventrikuläre systolische Dysfunktion 2.2. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion 2.3. Klappenerkrankungen 2.4. Angeborene/ erworbene Linksherz-Einfluss-/ Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien 2.5. Angeborene/ erworbene Pulmonalvenenstenose
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster 3.4. Schlafbezogene Atemstörungen 3.5. Alveoläre Hypoventilationssyndrome 3.6. Chronischer Aufenthalt in großer Höhe 3.7. Entwicklungsstörungen der Lunge
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen 4.1. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie 4.2. Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/ oder multifaktoriellem Mechanismus 5.1. Hämatologische Erkrankungen 5.2. Systemische Erkrankungen 5.3. Metabolische Störungen 5.4. Andere

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (Nizza Gruppe 1) untersucht. In Abhängigkeit des aus Alter und Komorbiditäten resultierenden Phänotyps wurde hierbei zwischen „typischer“ und „atypischer“ PAH unterschieden ¹⁴⁻¹⁷.

Die „typische PAH“ bezieht jüngere Patienten ohne relevante Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren mit ein, wohingegen eine „atypische PAH“ diejenigen Patienten beschreibt, die zwar hämodynamisch der Nizza-Gruppe 1 zuzuordnen sind, jedoch relevante Komorbiditäten (insbesondere Diabetes, Hypertonie, Adipositas, koronare Herzkrankheit) und meist ein höheres Lebensalter aufweisen ^{18,19}.

2.3. Pathogenese

Den unterschiedlichen Ätiologien entsprechend weisen die verschiedenen PH-Formen auch unterschiedliche Pathophysiologien auf, gemeinsam ist ihnen aber der erhöhte PAPmean ²⁰.

Die Gruppe 1 der Nizza-Klassifikation umfasst Patienten mit einer PAH, bei denen es zu einer zunehmenden Obliteration der kleinen und mittelgroßen Pulmonalarterien („Gefäß-Remodeling“) und konsekutiver Nachlasterhöhung des rechten Herzens kommt ^{21,22}. Die Ursachen für die zunehmende Gefäßverengung können eine Endotheldysplasie, Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, Entzündungsprozesse und eine pathologische Vasokonstriktion sein ^{1,23,24}. Drei beteiligte Signalwege, die für die Entstehung und Progression einer PAH bedeutsam sind und zugleich Ansatzpunkte für die derzeitigen spezifischen Therapieoptionen sind, konnten mittlerweile entschlüsselt werden: Dies sind der Nitric oxide (NO)-, der Prostazyklin-, und der Endothelin-Signalweg¹. Allerdings sind die detaillierten pathophysiologischen Prozesse bisher nur unzulänglich verstanden und daher Gegenstand aktueller Forschung ²⁵.

Bei der Nizza-Gruppe 2 handelt es sich um eine pulmonale Hypertonie in Zusammenhang mit Linksherzerkrankungen. Sie stellt zugleich die häufigste Form der PH dar. Im Rahmen verschiedener linksseitiger Herzerkrankungen wie chronischer Herzinsuffizienz, Klappenvitien etc. kommt es zu einem Rückstau des Blutes in die Lungenvenen mit Entstehung einer postkapillären PH ²⁶⁻²⁹. Besteht dieser Rückstau chronisch fort, so kann es zusätzlich zu einer Vasokonstriktion zu einem vaskulären Remodeling kommen, was zu einem erhöhten PVR und weiterem Druckanstieg im Sinne einer CpcPH führen kann ²⁶⁻²⁹.

Die Nizza-Gruppe 3 beschreibt eine PH in Zusammenhang mit chronischen Lungenerkrankungen und damit einhergehender Vasokonstriktion bei Hypoxie ³⁰.

Bei Patienten der Gruppe 4 liegen Thromboembolien in den proximalen (segmentalen), subsegmentalen oder distalen Abschnitten der Pulmonalarterien vor, die durch Fibrosierung und Persistenz zu einer Erhöhung des PVR sowie des PAPmean führen ^{31,32}.

Unabhängig von der Ätiologie stellen die Druck- und Widerstandserhöhung in den Lungengefäßen eine erhöhte Nachlast für das rechte Herz dar. Durch

Kompensationsmechanismen versucht der Körper, die Pumpleistung des rechten Herzens zunächst aufrechtzuerhalten. Hält dieser Zustand länger an, führt dies zur Entwicklung eines *Cor pulmonale* mit Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels. Bei weiterer Krankheitsprogredienz und Versagen der Kompensationsmechanismen kann es zu einer dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen mit letalem Ausgang kommen ^{15,22,33}.

2.4. Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der PH ist unspezifisch. Führend ist in der Regel die Belastungsdyspnoe, die als Leitsymptom gilt ¹⁰. Des Weiteren reichen die Symptome von Müdigkeit, Schwindel, Synkopen, Angina pectoris, eingeschränkter Leistungsfähigkeit, bis hin zu klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz wie peripheren Ödemen, Aszites und Hepatomegalie ¹¹. In den frühen Stadien der Erkrankung können Patienten noch asymptomatisch sein. Im Verlauf ist die Leistungsfähigkeit der Patienten jedoch zunehmend eingeschränkt, bis hin zum Auftreten der Symptome in Ruhe und einer starken Einschränkung der Lebensqualität ^{1,11,34}.

Neben den körperlichen Symptomen sind die betroffenen Patienten häufig auch durch eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion (bei Hypoxämie und Rechtsherzinsuffizienz) sowie der mentalen Gesundheit kompromittiert. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der eingeschränkten Lebenserwartung leiden die Patienten auch überdurchschnittlich häufig an psychischen Begleiterkrankungen bzw. Folgeerscheinungen ^{8,34,35}.

Da von der IPAH gerade junge Patientinnen betroffen sind, ist auch der Kinderwunsch ein wichtiges Thema. Durch die Rechtsherzbelastung und die Kontraindikation einiger gezielter Therapien (insbesondere Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) birgt jedoch eine Schwangerschaft deutliche Risiken für die werdende Mutter, so dass laut Leitlinien davon abzuraten ist ³⁶⁻³⁸.

2.5. Diagnostik

Die steigende Zahl neu diagnostizierter PAH-Fälle während der letzten Jahre, vor allem im höheren Lebensalter, lässt sich nicht nur mit der steigenden Inzidenz, sondern auch mit Fortschritten in der Diagnostik erklären ³⁹. Zur Diagnostik und differenzialdiagnostischen Einordnung werden Befunde invasiver und nicht-invasiver Untersuchungsmethoden berücksichtigt. Dabei sind auch im Verlauf aktualisierte Grenzwerte zu berücksichtigen ⁴⁰. Ein früher Diagnosezeitpunkt und die korrekte Klassifizierung sind therapie- und somit auch prognoserelevant ⁴¹.

2.5.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Der Verdacht auf eine PH resultiert oftmals bereits aus der Anamnese. Dieser ergibt sich aus der Symptomatik sowie etwaiger Risikofaktoren. Bei begründetem Verdacht wird eine Stufen-Diagnostik durchgeführt ¹.

Die körperliche Untersuchung kann wichtige Hinweise erbringen.

Auskultatorisch können links parasternale Pulsationen, eine akzentuierte Pulmonaliskomponente des zweiten Herztons, ein dritter Herzton, ein pansystolisches Herzgeräusch bei Trikuspidalklappeninsuffizienz und ein Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz“ auffallen ^{42,43}.

Des Weiteren können Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz wie gestaute Jugularvenen, Ödeme, Aszites und Zyanose-Zeichen bestehen. Außerdem können Hinweise auf die ursächliche Grunderkrankung wie z.B. eine Bindegewebserkrankung vorliegen ^{1,11}.

2.5.2. Apparative Untersuchungen

Im Elektrokardiogramm (EKG) und im Röntgen-Thorax können sich Zeichen der Rechtsherzbelastung zeigen. Im Röntgen-Thorax finden sich darüber hinaus gegebenenfalls Merkmale einer chronischen Stauung der Pulmonalgefäße bzw. Hinweise auf eine mögliche ursächliche Lungenerkrankung (bei Nizza Gruppe 2 bzw. 3).

Bei Verdacht auf eine PH liefert die transthorakale Echokardiographie nach den Vorgaben der ESC/ERS-Leitlinien ein Abschätzen der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PH ⁶. Mit Hilfe der Messung der maximalen Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV), also der Geschwindigkeit des Rückstroms über eine insuffiziente Trikuspidalklappe, kann der systolische pulmonal arterielle Druck (PAPsyst) abgeschätzt werden. Je höher der Wert, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer PH. Für die Abschätzung des PAPsyst ist eine Trikuspidalklappeninsuffizienz Voraussetzung, die jedoch nicht bei allen Patienten vorliegt ^{44,45}. Weitere echokardiographische Zeichen, die auf eine PH hindeuten können, sind eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, erweiterte Pulmonalarterien und ein beschleunigter Pulmonalklappen-Regurgitationsjet. Weiterhin kann die Echokardiographie Hinweise auf die Ätiologie der PH erbringen, wie beispielsweise Linksherz-Erkrankungen ^{1,11}.

Bei einer hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PAH oder chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) ist eine invasive Druckmessung durch eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung angezeigt^{1,11}. Die exakte Messung der kardiopulmonalen Hämodynamik inklusive PAPmean, PAWP/ LVEDP und PVR sind für die Diagnosestellung und Einordnung einer PH nach der klinischen Klassifikation und somit auch für Therapieentscheidungen obligat ^{1,11}.

Zudem wird bei Patienten mit Verdacht auf idiopathische, hereditäre oder Medikamenten-induzierte PAH (Gruppen 1.1, 1.2, 1.3) in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung eine akute Vasoreagibilitätstestung empfohlen. Hierbei wird den Patienten inhalatives Stickstoffmonoxid oder inhalatives Iloprost bzw. intravenöses Epoprostenol appliziert. Der Test gilt als positiv, wenn es zu einem Abfall des PAPmean um ≥ 10 mmHg und auf < 40 mmHg kommt ^{1,11}. Diese Testung kann Patienten („Responder“) identifizieren, welche von einer Therapie mit hoch dosierten Calcium-Antagonisten profitieren, so dass das Testergebnis unmittelbare therapeutische Konsequenzen hat ^{46,47}.

Die ätiologische Einteilung einer PH geschieht in Zusammenschau aller Untersuchungsbefunde unter Berücksichtigung kardiologischer und pneumologischer Befunde und schließt Basisuntersuchungen (Echokardiografie, Lungenfunktion, Spiroergometrie bzw. arterielle Blutgasanalyse) und ggf. eine invasive Diagnostik (Rechtsherzkatheter) und eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie (Goldstandard zur Abklärung einer CTEPH) ein ⁴⁸. Außerdem werden bei Bedarf weitere bildgebende Verfahren wie Thorax-CT, Kardio-MRT oder Abdomen-Ultraschall eingesetzt. Auch eine Blutuntersuchung inklusive immunologischer Abklärung kann wichtige Hinweise liefern. Bis heute gilt das NT-proBNP als wichtigster Prognose-Parameter einer PH ^{1,11}.

2.5.3. Krankheitsverlauf und Follow-up

Ist die Diagnose PAH gestellt, so wird die Betreuung in einem spezialisierten Zentrum empfohlen. Dort werden im Rahmen von regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen in einem Abstand von 3 bis 6 Monaten verschiedene Parameter zur Abschätzung des klinischen Schweregrades sowie des Therapieansprechens erhoben. Die Therapie kann bei unzureichendem Ansprechen dann ggf. den aktuellen Empfehlungen entsprechend angepasst werden ¹. Hierbei werden verschiedenen Parameter wie WHO Funktionsklasse (WHO-FC), 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), NT-proBNP-Werte und echokardiographische Parameter berücksichtigt ¹.

2.6. Therapie der PAH

Es ist essentiell zu betonen, dass sich die Therapiestrategien der einzelnen Formen der PH deutlich voneinander unterscheiden. An dieser Stelle wird speziell auf die Therapiemöglichkeiten der PAH, mit der sich diese Arbeit beschäftigt, eingegangen.

In den letzten Jahren konnten große Fortschritte in der Entwicklung neuer Wirkstoffe und Therapiestrategien zur Behandlung der PAH erzielt werden. Trotz dieser Weiterentwicklungen bieten die aktuellen Behandlungsoptionen keine kurative Therapie, so dass die PAH eine

unheilbare Erkrankung bleibt. Nach Ausschöpfung der medikamentös-konservativen Therapiemaßnahmen kann auch eine Lungentransplantation bei PAH-Patienten als Ultima Ratio in Erwägung gezogen werden ^{46,49}.

Aktuelle Leitlinien unterscheiden zwischen allgemeinen Maßnahmen und supportiven Therapien, sowie Empfehlungen für spezifische PAH-Medikamente.

2.6.1. Allgemeine Therapieempfehlungen

PAH-Patienten müssen in vielen Lebensbereichen mit Einschränkungen leben. Dies kann auch zu einer Gefährdung der psychischen Gesundheit führen ³⁴. Daher gehört zu den allgemeinen Therapieempfehlungen eine psychosoziale Betreuung ⁵⁰. Darüber hinaus kann supervidiertes körperliches Training bei medikamentös vorbehandelten Patienten positive Effekte auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen haben ^{51,52}. Da bei Patienten mit einer PAH ein erhöhtes OP-Risiko vorliegt, sollten Eingriffe wenn möglich in Lokalanästhesie durchgeführt werden ⁵³. Zudem besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit, weshalb ein vollständiger Impfstatus erreicht werden sollte ¹⁴.

Eine Schwangerschaft von PAH-Patientinnen kann eine lebensbedrohliche Situation für Mutter und ungeborenes Kind darstellen, so dass dies nur nach sorgfältiger Abwägung und ausführlicher Aufklärung in spezialisierten PH-Zentren mit Erfahrung in Hochrisikoschwangerschaften erwogen werden sollte ⁵⁴. Auch Flugreisen stellen durch die hypobare Hypoxie eine potenzielle Gefährdung dieser Patienten dar, und das Risiko sollte durch externe Sauerstoffgabe minimiert werden ⁵⁵.

2.6.2. Supportive Therapien

Durch die chronische Rechtsherzbelastung mit konsekutivem Rückstau in das venöse System des großen Blutkreislaufs weisen die Patienten oftmals periphere Ödeme, Aszites und sekundäre Organschäden auf. Daher sind eine konsequente Volumenkontrolle und der Einsatz von Diuretika wichtige Bestandteile der supportiven Therapie ^{1,54}.

Eine Langzeit-Sauerstofftherapie sollte erwogen werden, wenn der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) < 60 mmHg bzw. die arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂) < 91 % beträgt. Bei Eisenmangel sollte zudem eine Eisensubstitution erwogen werden ^{1,54}.

Ein weiteres Therapieziel stellt die konsequente Behandlung von Arrhythmien dar ^{1,54}.

Eine therapeutische Antikoagulation wird für PAH-Patienten nicht mehr allgemein empfohlen. Die Indikation sollte jedoch für jeden Patienten individuell geprüft werden ^{1,54}.

2.6.3. Gezielte medikamentöse Therapie

Die Behandlungsstrategie wird anhand eines Evidenz-basierten Therapiealgorithmus getroffen, für den zunächst eine Risikostratifizierung nötig ist. Hierfür wird das individuelle 1-Jahres-Sterblichkeitsrisiko bestimmt (niedrig, intermediär oder hoch), indem verschiedene Parameter herangezogen werden. Dieser wichtige Schritt sollte unter enger Betreuung in einem spezialisierten PH-Zentrum erfolgen ¹.

Die Therapieempfehlungen der ESC/ERS-Leitlinien (2015) wurden für den deutschsprachigen Raum auf der Kölner Konsensus Konferenz ^{46,54} spezifiziert.

Für Patienten mit positivem Vasoresponderstatus (ca. 5-10 % der Fälle von IPAH, HPAH, DPAH) wird eine Therapie mit hoch dosierten Calcium-Antagonisten empfohlen [1]. Hierbei wird zunächst eine Monotherapie eingeleitet, bei unzureichendem Ansprechen ist jedoch auch eine Kombination mit anderen gezielten PAH-Medikamenten möglich ¹.

Für alle anderen Patienten stehen aktuell Wirkstoffe aus folgenden fünf Substanzklassen für die gezielte Therapie der PAH zur Verfügung:

1. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA): Bosentan, Ambrisentan, Macitentan ⁵⁶⁻⁵⁹
2. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i): Sildenafil, Tadalafil ^{60,61}
3. Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC-S): Riociguat ⁶²
4. Prostazyklin-Analoga: Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil ⁶³⁻⁶⁶
5. Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten: Selexipag ⁶⁷

Bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH, die bislang noch keine spezifische Therapie erhalten haben, wird folgendes Procedere empfohlen:

Für Patienten mit „typischer PAH“ wird eine initiale bzw. frühe (< 3 Monaten nach Diagnose) Kombinationstherapie empfohlen ^{59,68}. Bei niedrigem bis intermediärem 1-Jahres-Sterblichkeitsrisiko wird eine initiale bzw. frühe orale duale Kombinationstherapie (ERA und PDE5i oder ERA und sGC-S) empfohlen, bei hohem Risiko eine initiale bzw. frühe Triple-Kombinationstherapie (ERA, PDE5i, Prostazyklin-Derivat) ⁶⁹.

Für die meist älteren Patienten mit „atypischer PAH“ ist die Evidenzlage für die gezielte PAH-Therapie und deren Verträglichkeit deutlich schlechter, so dass hier eine initiale Monotherapie empfohlen wird, die ggf. im Verlauf eskaliert werden kann ⁴⁶.

Bei bereits vorbehandelten Patienten und niedrigem Risiko unter Therapie kann die bestehende Therapie in der Regel fortgeführt werden. ⁵⁹.

Bei intermediärem bzw. hohem Risiko wird zu einer sequentiellen Therapieeskalation geraten¹.

Das langfristige Ziel der Symptomkontrolle wird bei Patienten mit „typischer“ PAH oftmals besser erreicht als bei Patienten mit „atypischer“ PAH, da sie zahlreiche Komorbiditäten aufweisen.

2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In den letzten Jahren konnten erhebliche Fortschritte in der medikamentösen Therapie der PAH erzielt werden.

Während jedoch immer mehr Medikamente für die Behandlung dieser Erkrankung zur Verfügung stehen und die Bedeutung von Kombinationstherapien zunimmt, mangelt es an eindeutigen und durch Studien belegten Empfehlungen für die Initialtherapie des durch zunehmende Heterogenität gekennzeichneten Patientenlientels.

2.7.1. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der komplexer werdenden Therapieregime, mit denen Patienten in dem PH-Zentrum der Universitätsklinik Köln behandelt werden.

Hierfür wurden zunächst Patienten mit einer PAH betrachtet, die von Beginn der Medikation an mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden (initiale Kombinationstherapie), und mit Patienten verglichen, die je nach klinischem Ansprechen erst im Verlauf der Therapie mehrere Präparate erhielten oder auf einer Monotherapie verblieben („goal-oriented Therapy“). Für Patienten mit „typischer PAH“ konnte der Vorteil einer initialen Kombinationstherapie gegenüber einer initialen Monotherapie in der „AMBITION-Studie“ belegt werden⁶⁸. Vor allem aber für Patienten mit „atypischer PAH“, welche multiple Komorbiditäten aufweisen, sowie für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Mortalitätsrisiko liegen jedoch keine einheitlichen Empfehlungen zur Vorgehensweise vor. Oftmals starten diese Patienten mit einer Monotherapie und ihre Behandlung wird im Verlauf je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit eskaliert. Ziel war daher die vergleichende Untersuchung der eingesetzten Therapieregime direkt nach Diagnosestellung sowie zum Zeitpunkt des Follow-up im Hinblick auf Therapieeffekt und Outcome sowie die Evaluation phänotypischer Besonderheiten und deren Zusammenhang mit der gewählten Behandlungsstrategie. Darüber hinaus sollte die Umsetzung wichtiger wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Bedeutung von Therapiestrategien im klinischen Alltag untersucht werden.

2.7.2. Spezielle Fragestellungen

- a. Wie unterscheidet sich eine initiale Kombinationstherapie von einer „goal-oriented Therapy“ hinsichtlich verschiedener prognostischer Parameter bei Patienten mit typischer und atypischer PAH?
- b. Weisen Patienten mit einer Monotherapie zum Follow-up-Zeitpunkt Besonderheiten gegenüber Patienten mit einer Kombinationstherapie auf, und wie war das Therapieansprechen je nach gewählter Behandlungsstrategie?
- c. Kam es aufgrund der Ergebnisse der AMBITION-Studie zu einer Änderung der initialen Therapiestrategie?

In der vorliegenden Arbeit wird konkret der Effekt einer initialen Kombinationstherapie mit demjenigen einer „Goal-oriented Therapy“ (sequentielle Kombinationstherapie oder Verbleib auf Monotherapie) anhand verschiedener prognostischer Parameter bei typischen und atypischen PAH-Patienten verglichen. Es soll so die optimale Initialtherapie in Abhängigkeit verschiedener Phänotypen evaluiert werden. Dies ist angesichts der Schwere der Erkrankung und der hohen Therapiekosten von besonderer Bedeutung.

Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob Patienten nach Veröffentlichung der Ergebnisse der AMBITION-Studie, welche einen Vorteil der initialen Kombinationstherapie mit einem ERA (Macitentan) und einem PDE5i (Tadalafil) bei Patienten mit PAH gezeigt hatte^{68,70}, im Rahmen der initialen Therapie anders behandelt wurden.

Zu guter Letzt sollen die Patienten genauer betrachtet werden, die eine reine Monotherapie erhielten, und mögliche Gründe dafür diskutiert werden.

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Studiendesign

Es wurden die Daten von 212 Patienten mit PAH, die sich in der Zeit vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2016 im Zentrum für pulmonale Hypertonie des Herzzentrums der Universitätsklinik Köln vorstellten, retrospektiv aufgearbeitet.

Die Befunde dieser Patienten wurden gesichtet und zuvor festgelegte klinische sowie laborchemische Parameter strukturiert gesammelt und ausgewertet. Dabei wurden die unten genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien angewandt. Es erfolgte die Anonymisierung mittels zufällig verteilter ID-Nummern.

Die hier durchgeführte Analyse wurde bei der Ethikkommission der Universitätsklinik Köln angemeldet und genehmigt (21-1144).

3.1.2. Ein-und Ausschlusskriterien

In die vorliegende Studie wurden erwachsene Patienten beider Geschlechter eingeschlossen, die an einer pulmonal arteriellen Hypertonie (Nizza-Gruppe 1) (mit oder ohne Begleiterkrankungen) erkrankt waren. Voraussetzung war, dass sie im oben genannten Zeitraum im Zentrum für pulmonale Hypertonie an der Uniklinik Köln im Rahmen einer Erst- bzw. Wiedervorstellung behandelt wurden.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten der Nizza-Gruppen 2-5 sowie Patienten, die im Rahmen der pulmonalen Hypertonie keine medikamentöse Therapie erhielten oder sich lediglich für eine Zweitmeinung vorstellten.

3.1.3. Datenerhebung und Verwaltung

Der Patientenkalender des PH-Zentrums der Universitätsklinik Köln aus dem Jahr 2016 wurde „gescreent“ und die Patientenstammdaten erfasst. Da die an das Zentrum angebundenen Patienten sich in der Regel mindestens zweimal jährlich vorstellen, war davon auszugehen, dass so das gesamte aktuelle Patientenkollektiv erfasst werden konnte.

Im Anschluss erfolgte die Selektierung von Klasse 1 (PAH) Patienten, deren Einteilung den Arztbriefen eindeutig zu entnehmen war, und von allen Patienten mit einer unklaren Klassifikation. Hierbei handelte es sich insgesamt um 599 Patienten.

Nun wurden die entsprechenden Patientendaten und -informationen inklusive der initialen Rechtsherzkatheter-Befunde in dem Krankenhausinformationssystem Orbis gesichtet. So

konnten weitere Patienten ausgeschlossen werden, die initial nicht eindeutig klassifiziert werden konnten und nun einer der Nizza-Klassen 2-5 zuzuordnen waren.

So reduzierte sich das Patientenkollektiv auf 212 Personen. Für diese Patienten wurden zuvor festgelegte klinische sowie laborchemische Parameter zum „Baseline-Zeitpunkt“ als auch zum Zeitpunkt der letzten Follow-up-Untersuchung aus den vorliegenden Befunden tabellarisch dokumentiert. Tabelle 3 zeigt die für die Auswertung relevanten Parameter im Überblick.

Das „Baseline-Datum“ wurde definiert als das Datum der letzten Routineuntersuchung vor Therapiebeginn. Waren die Werte zu diesem Zeitpunkt nicht erhoben worden, wurden die Werte aus einem Zeitraum von bis zu 3 Monate vor oder nach dem Baseline-Datum dokumentiert. Befunde bzw. Werte des Baseline-Zeitpunkts wurden nur verwendet, wenn der Patient gemäß den vorliegenden Informationen keine Therapie zu diesem Zeitpunkt erhielt. In der Regel stimmte das Baseline-Datum mit dem Diagnosezeitpunkt und dem Erstbesuch überein. Das Follow-up-Datum gilt als der Tag der letzten Verlaufskontrolle im Jahr 2017 oder, im Falle eines Lost to follow-up oder eines verstorbenen Patienten, als Tag der allgemeinen letzten Verlaufskontrolle. Auch hier wurden Werte bis zu 3 Monate vor und nach diesem Datum toleriert.

Des Weiteren wurden sämtliche spezifische PH-Therapien inklusive Namen, Start- und Stop-Datum, die die Patienten im Verlauf erhalten hatten, erfasst.

Berücksichtigt wurden in dieser ersten Phase die gesamten Daten und Befunde der Patienten vom 01.03.1994 bis einschließlich 31.12.2017, die retrospektiv zu erheben waren.

Für die Fälle, bei denen einzelne Befunde nicht in Orbis gefunden werden konnten, wurden Patientenordner im Archiv der Ambulanz gesichtet. Da viele Patienten im Rahmen von Studien therapiert worden waren, wurden zur Gewinnung weiterer Informationen Akten des Studienbüros, der digitale Studienordner und die digitale Datenbank des PH-Zentrums gesichtet. So konnten Start- und Stop-Datum der Medikamentengabe erhoben werden.

Im weiteren Verlauf wurde es aufgrund einer relativ großen Anzahl von Patienten, die als „Lost to follow-up“ deklariert wurden, für sinnvoll erachtet, in einer zweiten Phase erneut Daten dieser Patienten aus dem Jahr 2018 retrospektiv selektiv zu überprüfen. Falls der Patient hier erneut erschienen war bzw. das Sterbedatum (zusätzliche Überprüfung einer Patientenliste des PH-Zentrums, die Todeszeitpunkte dokumentiert) bekannt war, wurde er dementsprechend nicht mehr als „Lost to follow-up“ markiert.

Nicht immer lagen im Falle der retrospektiven Erhebung der Parameter in dieser Arbeit alle Werte vor, da es aufgrund verschiedener Ursachen (z. B. schlechte Verfassung der Patienten, technische und zeitliche Schwierigkeiten) nicht möglich war, diese zu erheben. Zudem lag der

Diagnosezeitpunkt bei einigen Patienten weit in der Vergangenheit und initiale Befunde waren manchmal nicht mehr auffindbar.

Die benötigten Daten sowie die gesammelten Parameter wurden mit der Tabellen-Kalkulationssoftware Microsoft® Excel 2016 dokumentiert und verwaltet.

Tabelle 3: Retrospektiv erhobene Parameter

Kategorie	Parameter
Stammdaten	1. Patienten Identifikationsnummer 2. Geburtsdatum 3. Todesdatum 4. Geschlecht 5. Gewicht (Baseline + Follow-up) 6. Größe (Baseline + Follow-up) 7. Zeitpunkt der Erstdiagnose 8. Zeitpunkt der Erstvorstellung in Köln 9. Nizza-Klassifikation 10. Lost to follow-up 11. Baseline-Datum 12. Follow-up-Datum
Klinische Befunde jeweils Baseline und Follow-up	13. WHO-FC 14. 6-Minuten Gehstrecke
Laborbefunde	15. NT-proBNP 16. Kreatinin
Komorbiditäten	17. Koronare Herzkrankheit (KHK) 18. Arterielle Hypertonie (aHT) 19. Diabetes Mellitus 20. Vorhofflimmern (VHF) 21. Lungenfibrose (LF) 22. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
Studienteilnahme	23. Name der Studie
Therapien	24. LTOT 25. Start-Datum 26. Name 27. Stop-Datum
Rechtsherzkatheteruntersuchung	28. HK-Datum 29. RAPmean 30. PAPsyst

	31. PAPdiast
	32. PAPmean
	33. PAWP
	34. LVEDP
	35. TPG
	36. DPG
	37. HZV_Fick_indirekt
	38. Cardiac_Index_Fick_indirekt
	39. PVR_Fick_indirekt
	40. Pulse_pressure

Abkürzungen: LTOT (long term oxygen therapy), HK-Datum (Datum der Herzkatheteruntersuchung), RAPmean (mittlerer rechtsatrialer Druck), PAPsyst (systolischer pulmonalarterieller Druck), PAPdiast (diastolischer pulmonalarterieller Druck), PAPmean (mittlerer pulmonalarterieller Druck), PAWP (pulmonalarterieller Verschlussdruck), LVEDP (linksventrikulärer enddiastolischer Druck), TPG (transpulmonaler Gradient (PAPmean –PAWPmean), DPG (diastolischer pulmonaler Gradient (PAPdiast-PAWPmean), HZV_Fick_indirekt (Herz-Zeit-Volumen nach indirektem Fick'schen Prinzip), Cardiac_Index_Fick_indirekt (Herzindex nach indirektem Fick'schen Prinzip), PVR_Fick_indirekt (Pulmonal vaskulärer Widerstand nach indirektem Fick'schen Prinzip (TPG/HZV), Pulse_pressure (Pulsdruck)

Aus den dokumentierten Parametern konnten nun weitere Informationen gewonnen werden (Tabelle 4). So wurden z.B. der Body-Mass-Index (BMI) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet. Für die Verstorbenen wurde, falls Sterbedatum bekannt, die Überlebenszeit angegeben.

Tabelle 4: Berechnete Parameter

Überleben	Alle Patienten, die zum Zeitpunkt 31.12.2017 ohne gegenteilige Information noch gelebt haben
Überlebenszeit	DOD bis FU bzw. Sterbedatum (falls bekannt)
Alter zum FU/ DOD/ Baseline-Datum	DOB bis FU/ DOD/ Baseline-Datum
Anzahl der Therapien zum FU	Statistische Auswertung mittels Syntax
Welche Medikamente zum FU	Statistische Auswertung mittels Syntax
Krankheitsdauer (entspricht Beobachtungsdauer)	Zeitdauer von DOD bis FU bzw. bis Sterbedatum, falls bekannt
BMI Base und FU	Körpermasse [kg]/Körpergröße [m] ²
RF Adipositas	BMI ≥ 30
GFR base und FU	Cockcroft-Gault-Formel: GFR= ((140–Alter) × Körpergewicht (kg)) / (72 × Kreatinin (mg/dL)) Bei Frauen * 0,85

RF Niereninsuffizienz	Zustand bei einer GFR < 60 am Baseline-Datum
Differenz 6-Minuten-Gehstrecke	6MWD (Follow-up)-6MWD (Baseline)
Differenz BNP	BNP (Follow-up)-BNP (Baseline)

Abkürzungen: BMI (body mass index), BNP (brain natriuretic peptide), DOB (date of birth), DOD (date of diagnosis), FU (follow-up), RF (Risikofaktor), GFR (glomeruläre Filtrationsrate), 6MWD (6-Minuten-Gehstrecke)

3.1.4. Komorbiditäten

Die Komorbiditäten koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, COPD und Lungenfibrose wurden erhoben, soweit sie bereits zum Baseline-Datum vorlagen. Für die Risikofaktoren Adipositas (BMI) und Niereninsuffizienz (GFR) wurden die entsprechenden Parameter für den Baseline-Zeitpunkt berechnet. Die Definitionen sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

3.1.5. Klinische Klassifikation

Die Zuordnung der Patienten erfolgte anhand der aktuellen Nizza-Klassifikation der PH. Da zahlreiche, vorwiegend ältere Patienten multiple Komorbiditäten aufwiesen, wurden die Patienten entsprechend der Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz anhand ihres Phänotyps in solche mit „typischer PAH“ und solche mit „atypischer PAH“ untergliedert ⁷¹.

3.2. Methoden

Bei Erstvorstellung bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden vor Einleitung einer Therapie ausführliche Untersuchungen zur Erhebung des klinischen Status des Patienten durchgeführt. Zu diesen Untersuchungen gehörten standardmäßig eine ausführliche Anamnese, insbesondere Einteilung der Belastungsdyspnoe nach der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC), 12-Kanal-EKG, Belastungstest (submaximal und maximal), Echokardiographie, Laborparameter, Lungenfunktionsuntersuchung (Spirometrie/Bodyplethysmographie), Blutgasanalyse (BGA) und Spiroergometrie.

Nach Therapieeinleitung erfolgten Verlaufskontrollen mit erneuter Durchführung der oben genannten Untersuchungen leitliniengerecht im Abstand von ca. 3-6 Monaten ^{1,72}.

Unter Berücksichtigung der erhobenen Befunde wurde mit dem Patienten die Fortführung oder Umstellung der medikamentösen Therapie auf Basis der Risikostratifizierung besprochen. Teilweise war auch die invasive Therapieevaluation durch eine erneute Rechtsherzkatheteruntersuchung nötig, wie in den Leitlinien empfohlen ^{1,72}.

3.2.1. WHO-Funktionsklasse

Die WHO-FC wurde mit Hilfe einer modifizierten Version der NYHA-Klassifikation (ursprünglich zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz) ermittelt, die der Einteilung der PH in verschiedene Stadien, entsprechend der Leistungsfähigkeit des Patienten, dient (Tabelle 5) ^{73,74}. Dieser Parameter korreliert, trotz seiner Subjektivität ⁷³, eng mit der Prognose der PAH-Patienten ^{75,76}.

Tabelle 5: WHO-FC (World Health Organization-Functional Classification) ^{2,74}

Stadium	Definition
WHO-FC 1	Keine Einschränkung/ Symptome bei körperlicher Aktivität
WHO-FC 2	Leichte Einschränkung/ Symptome bei körperlicher Aktivität
WHO-FC 3	Einschränkungen/ Symptome bei körperlicher Aktivität
WHO-FC 4	Dem Patienten ist es nicht möglich, körperliche Aktivität auszuüben, es können Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz vorliegen, Ruhedyspnoe

In dieser Arbeit wurden bei den WHO-FC-Stufen auch Mittelwerte zwischen zwei Stufen angegeben, um eine exaktere Bewertung zu erreichen. In der offiziellen WHO-FC Definition ist dies jedoch nicht vorgesehen.

3.2.2. 6-Minuten-Gehtest

Bei diesem Test geht der Patient auf ebener Strecke für eine Dauer von 6 Minuten, wobei die von ihm zurückgelegte Strecke gemessen wird. Es handelt sich dabei um einen sogenannten „submaximalen Belastungstest“. Der Test wurde anhand der Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt ⁷⁷. Trotz diverser Einflussfaktoren besitzt die 6-Minuten-Gehstrecke prognostische Aussagekraft und ist Teil der Risikostratifikation bei PAH ^{1,72}.

3.2.3. Laborparameter

BNP bzw. NT-proBNP gilt als wichtigster prognostischer Parameter bei PAH und konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz ^{78,79}. NT-proBNP Serumspiegel wurden mittels eines Elecsys proBNP II Tests (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) gemessen. Die Normwerte sind altersassoziiert, jedoch galt als allgemeiner Grenzwert ein Wert < 125 ng/l.

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde für NT-proBNP eine Ausreißer-Analyse durchgeführt. Ein abrupter Anstieg des Kreatinins lässt auf eine Nierenfunktionseinschränkung

schließen, welche den NT-proBNP-Wert durch mangelnde renale Elimination fälschlicherweise hoch erscheinen lassen kann⁸⁰. Daher wurden NT-proBNP-Werte, die mit einem gleichzeitigen Kreatinin-Anstieg > 0,3 mg/dl gegenüber einer vorherigen Messung bzw. einem Absolutwert > 2,0 mg/dl auftraten, von der Analyse ausgeschlossen.

3.2.4. Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die hämodynamische Diagnose einer präkapillären PH basierte bei allen eingeschlossenen Patienten mit PAH entsprechend aktueller Leitlinien und Empfehlungen auf der invasiven Messung per Rechtsherzkatheter (RHK)^{1,2}.

Hierbei wurden neben dem systolischen, diastolischen und mittleren pulmonal arteriellen Druck (PAPmean) weitere Parameter wie das Herzzeitvolumen (HZV), der Cardiac-Index (CI), der rechtsatriale Druck (RAP) und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) erfasst^{75,81-83}.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die initialen RHK-Werte aus den Arztbriefen bzw. der Datenbank des PH-Zentrums bezogen. Eine präkapilläre PH war dabei durch einen PAPmean ≥ 25 mmHg und einen PAWP (oder alternativ LVEDP) ≤ 15 mmHg sowie einen PVR > 3 Wood-Einheiten definiert. Die finale Zuordnung und klinische Klassifikation (Nizza-Gruppe 1) erfolgte neben den invasiven Messwerten jedoch in Zusammenschau aller Befunde und insbesondere unter Berücksichtigung des klinischen Kontexts durch einen erfahrenen PAH-Arzt.

Zwei sogenannte „Borderline-PH“-Patienten wurden mit eingeschlossen, da sie im weiteren Verlauf eine manifeste PAH entwickelten, die nachfolgenden Hämodynamik Werte jedoch bereits unter Therapie bestimmt wurden.

3.2.5. Weitere Verlaufsuntersuchungen

Im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen wurden viele weitere Untersuchungen wie Echokardiographie, EKG und Lungenfunktion eingesetzt. Diese Arbeit konzentriert sich jedoch auf die wichtigsten oben erläuterten prognostischen Parameter.

3.2.6. Lost to follow-up

Ein Patient galt als Lost to follow-up (LFU), wenn während des Beobachtungszeitraums (in der 2. Jahreshälfte des Jahres 2017 und auch im Jahr 2018) keine geplante Routineuntersuchung bzw. Rezeptabholung am UKK erfolgte und der Überlebensstatus unklar blieb.

3.2.7. Therapie-Zeiträume

Der Beginn einer medikamentösen Therapie wurde aus der Dokumentation des PH-Zentrums (Arztbriefe, elektronische Akte, Rezepte) erschlossen. Nicht immer war ein genaues Datum zu ermitteln, in manchen Fällen konnte nur ein Zeitraum bestimmt werden, in dem das Medikament eingeleitet wurde. Das Gleiche gilt für ein eventuelles Absetzungsdatum. In diesen Fällen wurde das Datum in der Mitte des jeweiligen Zeitraumes gewählt, um dem richtigen Datum möglichst nahe zu kommen. In Fällen, in denen nur Monat und Jahr bekannt waren, wurde immer der Erste des betreffenden Monats gewählt. In Fällen, wo nicht einmal der Monat mehr zu erschließen war, wurde der 01.01. des bekannten Jahres gewählt.

Falls in den Befunden eine langfristige Sauerstoff-Therapie (long term oxygen therapy (LTOT)) beschrieben war, wurde diese unabhängig von der Dauer erfasst.

3.2.8. Statistische Auswertung

Die gesamte statistische Auswertung sowie das Erstellen der graphischen Darstellungen erfolgte mit dem Programm „SPSS für Mac/Microsoft“, Version 25.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Aus den dokumentierten Parametern wurden neue Werte berechnet, die zur Auswertung dieser Arbeit benötigt wurden. Diese sind in der Tabelle 4 genannt. Die metrischen Daten wurden einer deskriptiven Analyse mit Mittelwert, Standardfehler des Mittelwerts, Standardabweichung, Minimum, Maximum und 1. und 3. Quartil unterzogen.

Die nachfolgende Prüfung auf Normalverteilung der Daten mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests ergab bei dem überwiegenden Teil der Variablen ein $p < 0,05$. Somit gilt es, die Nullhypothese, die besagt, dass die Daten normalverteilt sind, abzulehnen. Entsprechend wurden, wie bei nicht normal-verteilten Daten geeignet, nicht parametrische Tests für unverbundene Stichproben zur Auswertung angewendet (Mann-Whitney-U-Test).

Bei den kategoriablen Variablen wurde die absolute und relative Häufigkeit berechnet. Die jeweilige Signifikanz wurde durch den Chi-Quadrat-Test untersucht, bzw. im Fall von einer erwarteten Fallzahl < 5 durch den exakten Test nach Fisher.

Für die Überlebens-Analyse wurden Kaplan-Meier-Kurven entworfen, die mittels des Log-Rank-Tests verglichen wurden.

Eine statistische Beratung durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln ist erfolgt.

3.2.9. Bildung von Vergleichsgruppen

Im Anschluss der Datenerhebung wurde eine Gruppeneinteilung des Gesamtkollektivs vorgenommen. Unterschieden wurde zwischen Patienten, die **zum Zeitpunkt 3 Monate nach**

Therapiebeginn eine Kombinationstherapie erhielten (initiale Kombinationstherapie), und solchen, die zu diesem Zeitpunkt auf einer Monotherapie waren und ggfs. später eskaliert wurden („Goal-oriented Therapy“) (Abbildung 1).

Hierfür wurden aus Start- und Stop-Daten der Therapien „Zeitstrahlen“ gebildet. Anschließend wurde durch eine Syntax abgefragt, wie viele Medikamente die Patienten 3 Monate nach Therapiestart und zum Zeitpunkt des letzten Follow-up's erhielten.

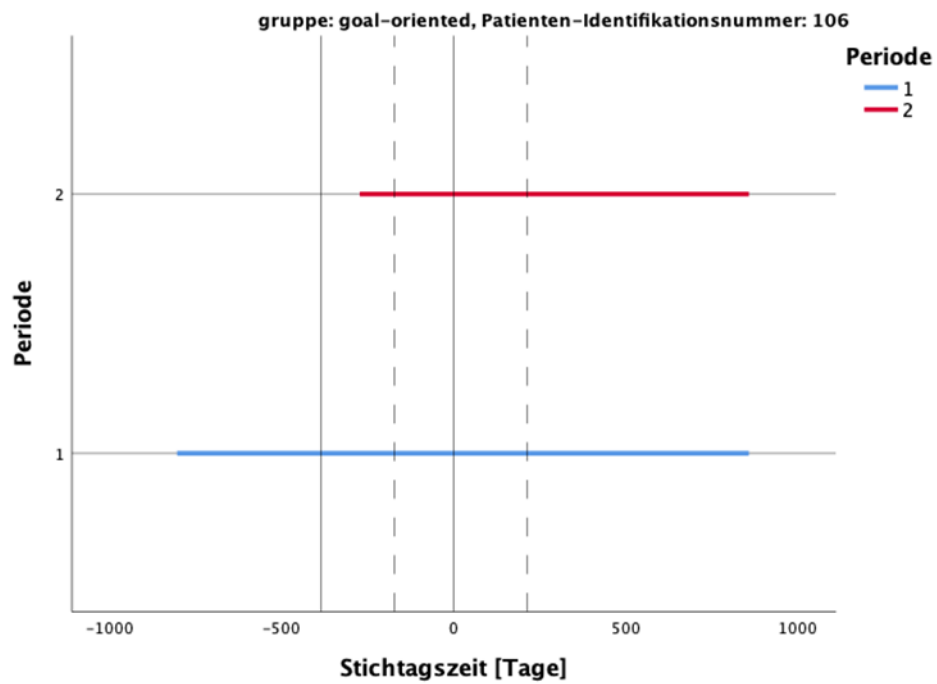
Für die weitere Auswertung wurde aufgrund der ermittelten Medikamentenanzahl **zum Follow-up** eine Einteilung in die Patientengruppen Monotherapie- bzw. Kombinationstherapie-Gruppe vorgenommen (Abbildung 1).

Abbildung 1: Übersicht des Gesamtkollektivs (N=212) und der prä-spezifizierten Analysen (Untersuchungszeitpunkte, jeweilige Vergleichsgruppen)



Für die Untersuchung der Therapieumstellung nach Veröffentlichung der Ergebnisse der AMBITION-Studie (Kongress-Präsentation: 06.08.2014 - 10.08.2014) wurden Graphiken erstellt, die den zeitlichen Verlauf der verschiedenen Medikamenten-Gaben darstellen. Diese wurden ergänzt durch zwei senkrechte Markierungen, die zum einen das Veröffentlichungsdatum der Studienergebnisse, zum anderen den Zeitpunkt sieben Monate nach der Veröffentlichung darstellen (siehe Ergebnisteil; Abschnitt 4.3). Nachfolgend wurden Patienten nach optischer Beurteilung der Graphiken erfasst, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung genau ein Medikament erhielten und im Verlauf bis zur zweiten zeitlichen Markierung mindestens ein weiteres dazu erhielten.

Abbildung 2: Beispiel für Änderung der Behandlungsstrategie in zeitlichem Zusammenhang zum Datum der AMBITION-Studienvorstellung



Alle dargestellten Graphiken im Ergebnisteil wurden mit Hilfe der IBM SPSS Statistics Software erstellt und bearbeitet.

4. Ergebnisse

4.1. Initiale Kombinationstherapie versus „goal-oriented Therapy“

4.1.1. Eingeschlossenes Kollektiv und Patienten-Charakteristika

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 599 Patienten in Hinblick auf ihre PH-Klassifikation und Therapieinterventionen „gescreent“. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 212 Patienten mit PAH in die Analyse eingeschlossen. Die Erstdiagnose PAH wurde zwischen 1994 und 2016 gestellt. 69 Patienten (32,5 %) wurden mit einer initialen Kombinationstherapie (≥ 2 Medikamente innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung) behandelt, 143 Patienten (67,5 %) wurden einer sequenziellen Kombinationstherapie zugeführt bzw. verblieben auf einer Monotherapie („goal-oriented Therapy“) (Tabelle 6). Das Gesamtkollektiv wies einen Frauenanteil von 72 % auf, und es zeigte sich eine ähnliche Geschlechterverteilung in den beiden Untersuchungsgruppen.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug $61,4 \pm 17,4$ Jahre, und Patienten der „goal-oriented Therapy“-Gruppe waren signifikant älter als diejenigen der initialen Kombinationstherapie-Gruppe. Auch bei der Follow-up-Untersuchung waren die „goal-oriented Therapy“-Patienten im Schnitt fast 9 Jahre älter. Zudem war die Krankheitsdauer in dieser Gruppe mit $4,8 \pm 3,7$ versus $3,3 \pm 2,3$ Jahren signifikant länger (Tabelle 6).

Tabelle 6: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

	Goal-oriented therapy	Initiale Kombinations-therapie	Gesamt	p
Patientenzahl, n (%)	143 (67,5)	69 (32,5)	212 (100)	-
Patienten- und Krankheits-Charakteristika				
Geschlecht (w/m), n (%)	107 (74,8) / 36 (25,2)	46 (66,7) / 23 (33,3)	153 (72,2) / 59 (27,8)	0,214
Alter DOD [Jahre]	63,7 ± 16,3 (18,0 - 91,0)	56,6 ± 18,7 (20,7 - 82,4)	61,4 ± 17,4 (18,0 - 91,0)	0,008
Alter zum FU [Jahre]	68,5 ± 15,2 (25,3 - 92,9)	59,8 ± 18,2 (22,7 - 84,5)	65,7 ± 16,7 (22,7 - 92,9)	0,001
Krankheitsdauer [Jahre]	4,8 ± 3,7 (0,0 - 23,6)	3,3 ± 2,3 (0,3 - 10,8)	4,3 ± 3,4 (0,0 - 23,6)	0,004
Form der PAH (Nizza-Klassifikation)				
	n (%)	n (%)	n (%)	
1.1 Idiopathische PAH	69 (48)	38 (55)	107 (51)	--
1.2 Hereditäre PAH	2 (1)	3 (4)	5 (2)	--
1.3 Medikamenten-/Toxin-induzierte PAH	4 (3)	1 (1)	5 (2)	--
1.4.1 PAH assoziiert mit Bindegewbserkrankungen	42 (29)	13 (19)	55 (26)	--
1.4.2 PAH assoziiert mit HIV-Infektion	1 (1)	3 (4)	4 (2)	--
1.4.3 Portopulmonale Hypertonie	8 (6)	0 (0)	8 (4)	--
1.4.4 PAH assoziiert mit angeborenen Herzfehlern	8 (6)	4 (6)	12 (6)	--
Atypische PAH ²⁶ (mind. 3 Komorbiditäten: KHK, aHT, DM, Adipositas)	28 (20)	7 (10)	35 (17)	--

M±SD (Min-Max); DOD (date of diagnosis), FU (follow-up), KHK (koronare Herzkrankheit), aHT (arterielle Hypertonie), DM (Diabetes Mellitus), VHF (Vorhofflimmern)

Alle Patienten wiesen eine PAH (Nizza-Gruppe 1) auf. Bei 107 Patienten (51 %) handelte es sich um eine IPAH, also Patienten, bei denen keine Ursache der PAH gefunden werden konnte (Tabelle 6). Einige Patienten wiesen zwar eine PAH auf, hatten jedoch auch kardiale und/oder pulmonale Komorbiditäten (und somit auch Merkmale einer Gruppe 2 bzw. 3 PH); diese wurden als „atypische PAH“ klassifiziert. Die zweitgrößte Gruppe bildeten die Patienten mit assoziierter Form der PAH (assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, HIV-Infektion, portaler Hypertension, angeborenem Herzfehler). Die zahlenmäßig kleinsten Gruppen mit jeweils etwa 2,4 % bildeten die hereditäre und die durch Medikamente und Toxine verursachten PAH-Formen.

4.1.2. Komorbiditäten

Tabelle 7 zeigt relevante Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Diese wurden in dieser Arbeit ebenfalls erfasst, da sie den Phänotyp der Patienten mit determinieren und Einfluss auf Therapieentscheidungen haben können. Bei einzelnen Patienten lagen keine Datenquellen vor, die Rückschlüsse auf diese Parameter erlaubt hätten. Patienten beider Gruppen litten von allen erfassten Komorbiditäten am häufigsten an einer arteriellen Hypertonie. In beiden Kohorten waren jeweils mehr als die Hälfte der Patienten betroffen (57,4 % der „goal-oriented Therapy“-Gruppe und 58,8 % der initialen Kombinationstherapie-Gruppe). Jedoch zeigten sich bei anderen Merkmalen deutliche Unterschiede in der Ausprägung zwischen den beiden Kohorten.

Tabelle 7: Prävalenz relevanter Komorbiditäten

	Goal-Oriented Therapy		Initiale Kombinations-therapie		Gesamt		Fehlende Werte	p
	N	%	N	%	N	%		
KHK	42	29,8	17	25,0	59	28,2	3	0,471
aHT	81	57,4	40	58,8	121	57,9	3	0,850
DM	29	20,6	7	10,3	36	17,2	3	0,065
VHF	41	29,1	8	11,8	49	23,4	3	0,006
Lungenfibrose	14	10,0	8	11,8	22	10,5	4	0,698
COPD	14	9,9	6	8,8	20	9,6	3	0,799

Adipositas	41	28,7	21	30,4	62	31,0	12	0,704
Niereninsuffizienz	45	31,5	22	31,9	67	31,6	26	0,832

KHK (koronare Herzkrankheit), aHT (arterielle Hypertonie), DM (Diabetes Mellitus), VHF (Vorhofflimmern), COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

Dies betraf z.B. die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Vorhofflimmern. Bei diesen Variablen war der Anteil der betroffenen Patienten in der „goal-oriented Therapy“-Gruppe deutlich höher als in der initialen Kombinationstherapie-Gruppe. So wiesen 29,1 % der goal-oriented-Gruppe VHF auf gegenüber 11,8 % in der initialen Kombinationstherapie-Gruppe und 20,6 % der „goal-oriented Therapy“-Gruppe waren an Diabetes mellitus erkrankt gegenüber 10,3 % der initialen Kombinationstherapie-Gruppe (wobei der Chi-Quadrat-Test nur für das Vorhofflimmern einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte). Die übrigen Merkmale tauchten nahezu gleich häufig in den beiden Gruppen auf. Insgesamt spricht das häufige Vorkommen von Risikofaktoren für eine Multimorbidität des Patientenkollektivs.

4.1.3. Kardiopulmonale Häodynamik bei Diagnose

Von den betrachteten 212 Patienten lagen für 193 Häodynamik-Befunde der initialen Rechtsherzkatheteruntersuchung vor. Der Mittelwert des PAPmean lag in dem Gesamtkollektiv bei $43,0 \pm 13,0$ mmHg. Für die häodynamische Klassifizierung der PH wurde der PAWP (bzw. LVEDP) herangezogen, der in dem Kollektiv bei $10,9 \pm 4,6$ bzw. $12,0 \pm 4,6$ mmHg lag, entsprechend einer präkapillären Form der PH. Damit einhergehend zeigte sich auch ein deutlich erhöhter PVR ($8,2 \pm 4,7$ WE).

Die Mittelwerte weiterer Häodynamik-Werte sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Messwerte der initialen Rechtsherzkatheter Untersuchung

	Goal-oriented Therapy	Initiale Kombinations-therapie	Gesamt	N	%	p
PAP mean [mmHg]	$39,8 \pm 11,8$ (21 - 73)	$49,3 \pm 13,1$ (26 - 77)	$43,0 \pm 13,0$ (21 - 77)	193	91	0,000
RAP mean [mmHg]	$7,8 \pm 4,5$ (0 - 24)	$8,4 \pm 5,3$ (0 - 27)	$8,0 \pm 4,8$ (0 - 27)	149	70	0,585
PAP syst. [mmHg]	$64,2 \pm 20,2$ (35 - 125)	$76,5 \pm 20,9$ (38 - 117)	$68,3 \pm 21,2$ (35 - 125)	182	86	0,000
PAP diast. [mmHg]	$22,8 \pm 9,1$ (8 - 48)	$30,1 \pm 10,1$ (12 - 50)	$25,3 \pm 10,0$ (8 - 50)	173	82	0,000

PAWP* [mmHg]	10,9 ± 4,3 (1 - 32)	10,8 ± 5,1 (0 - 35)	10,9 ± 4,6 (0 - 35)	185	87	0,744
LVEDP [mmHg]	12,1 ± 4,7 (2 - 34)	11,8 ± 4,4 (6 - 22)	12,0 ± 4,6 (2 - 34)	77	36	0,466
TPG [mmHg]	29,2 ± 11,9 (9 - 61)	37,9 ± 13,4 (15 - 65)	32,2 ± 13,1 (9 - 65)	184	87	0,000
DPG [mmHg]	12,1 ± 9,4 (-5 - 35)	19,0 ± 10,7 (0 - 38)	14,6 ± 10,4 (-5 - 38)	167	79	0,000
HZV [l/min]	4,5 ± 1,3 (2,1 - 9,4)	4,3 ± 1,4 (1,8 - 8,0)	4,4 ± 1,3 (1,8 - 9,4)	185	87	0,264
CI [l/min/m ²]	2,4 ± 0,6 (1,1 - 4,5)	2,3 ± 0,6 (1,0 - 3,8)	2,4 ± 0,6 (1,0 - 4,5)	156	74	0,147
PVR [WE]	7,2 ± 3,6 (1,9 - 19,6)	10,2 ± 5,8 (3,0 - 29,4)	8,2 ± 4,7 (2 - 29,4)	180	85	0,001
Pulsdruck [mmHg]	41,4 ± 14,9 (14 - 85)	45,7 ± 14,8 (16 - 76)	42,9 ± 15,0 (14 - 85)	171	81	0,042

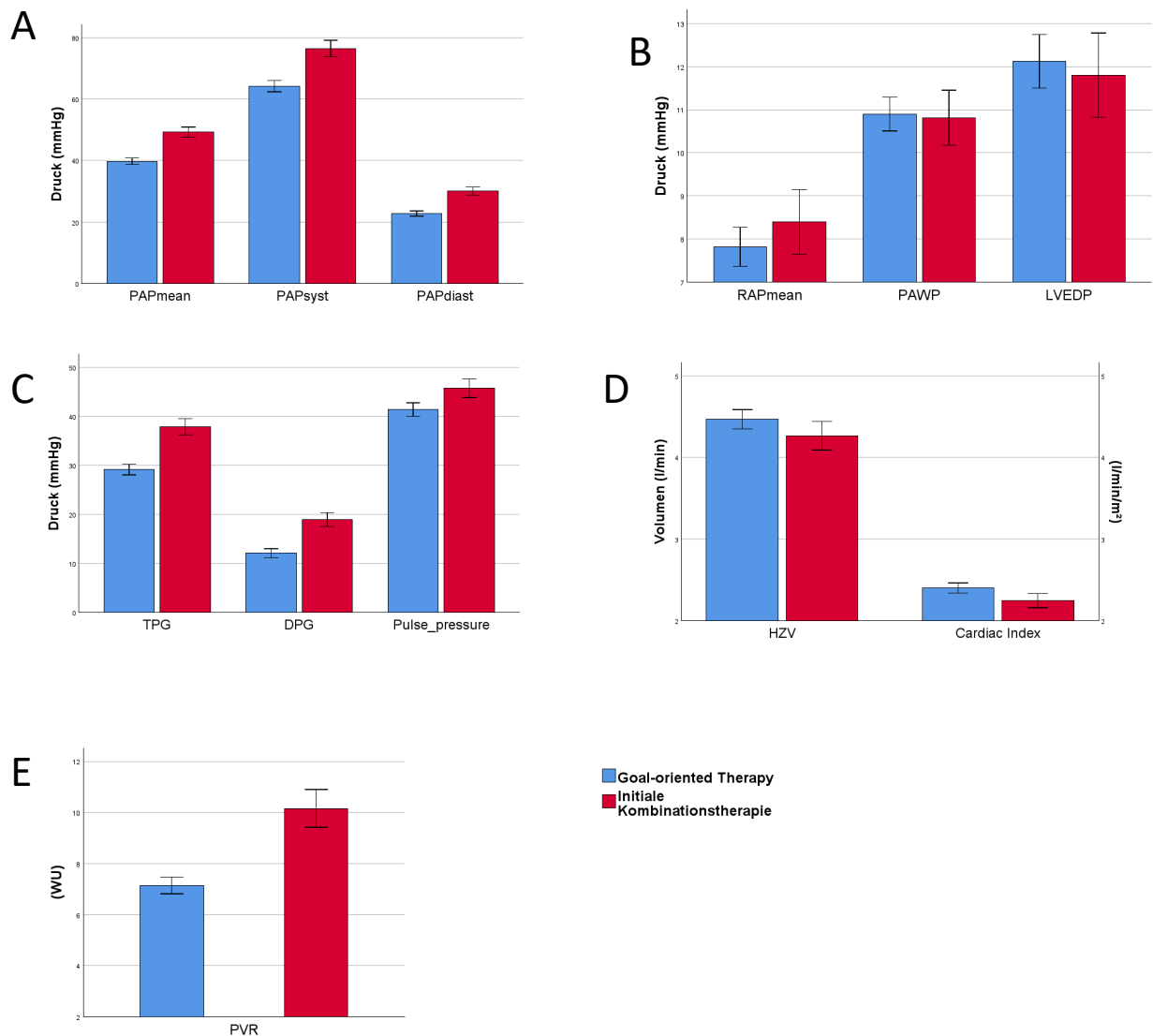
M±SD (Min-Max)

CI (cardiac index), DPG (diastolischer Druckgradient), HZV (Herzzeitvolumen), N (Anzahl), PAP mean (pulmonal arterieller Mitteldruck), PAP syst (systolischer Pulmonalarteriendruck), PAPdiast (diastolischer Pulmonalarteriendruck), PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand), RAP (rechtsatrialer Druck), TPG (transpulmonaler Druckgradient)

Im Hinblick auf hämodynamische Messwerte und Schweregrad der pulmonalen Hypertonie zeigten sich in den beiden untersuchten Gruppen deutliche Unterschiede. So wiesen Patienten der initialen Kombinationstherapie-Gruppe signifikant höhere Werte für PAPmean, PAPsyst, PAPdiast, TPG, DPG, PVR und Pulsdruck auf als diejenigen der „goal-oriented Therapy“-Gruppe (Tabelle 8 und Abb. 3). Die größten Differenzen zwischen den Kohorten zeigten sich für TPG, DPG und PVR. Dort war der jeweilige Mittelwert in der initialen Kombinationstherapie-Gruppe um über 20 % größer als in der „Goal-oriented Therapy“-Gruppe. Bezüglich HZV und CI ergab sich ein Trend zu höheren Werten in der „Goal-oriented Therapy“-Gruppe, der jedoch nicht statistisch signifikant war.

Abbildung 3: Kardiopulmonale Hämodynamik bei Diagnose im Gruppenvergleich.

(A) Pulmonal arterieller Druck (PAPsyst, PAPdiast, PAPmean); (B) intrakardiale Drucke (rechtsatrialer Druck, RAP; pulmonal arterieller Wedge Druck, PAWP; linksventrikulärer enddiastolischer Druck, LVEDP); (C) Druckgradienten (transpulmonaler Gradient, TPG; diastolischer Druckgradient, DPG; Pulse pressure); (D) Herzleistung (Herzzeitvolumen, HZV; Herzindex, CI); (E) Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR). Daten repräsentieren Mittelwerte $\pm$ SEM



4.1.4. PAH-Therapien während Follow-up

Zum Zeitpunkt des letzten erfassten Follow-up bis zum 31.12.2017 wurden die meisten Patienten (69,8 %) mit einer Kombinationstherapie behandelt (Tabelle 9). Dies betraf vor allem die Patienten der initialen Kombinationstherapie-Gruppe, in der 95,7 % der Patienten weiterhin eine Kombinationstherapie erhielten (Gruppen-Einteilung s. Kapitel 4.10). Im Vergleich dazu

erhielten mit 57,3 % der Patienten der „goal-oriented Therapy“-Gruppe zum Zeitpunkt des Follow-up signifikant weniger eine Kombinationstherapie ($p < 0,05$).

In den meisten Fällen erhielten die Patienten eine duale Kombinationstherapie (52,8 %). Eine Kombination aus mehr als zwei PAH-Medikamenten wurde wesentlich seltener verordnet (Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl der jeweiligen Therapien zum Follow-up-Zeitpunkt

	Goal-oriented Therapy		Initiale Kombinations-therapie		Gesamt		p
	N	%	N	%	N	%	
Patienten mit Monotherapie	61	42,7	3	4,3	64	30,2	0,000
Patienten mit Kombinationstherapie	82	57,3	66	95,7	148	69,8	
a) Patienten mit dualer Therapie	66	46,2	46	66,7	112	52,8	
b) Patienten mit Triple-Therapie	15	10,5	19	27,5	34	16,0	
c) Patienten mit Quadruple-Therapie	1	0,7	1	1,4	2	1,0	

Tabelle 10 zeigt die verwendeten Behandlungsstrategien und Kombinationstherapien unter Berücksichtigung der Substanzklassen. Die bei weitem häufigste Kombination bestand aus einem ERA und einer den NO-Signalweg beeinflussenden Substanz (PDE5i oder sGC-S), welche bei der Hälfte aller Patienten (49,0 %) eingesetzt wurde (Tabelle 10). Eine Triple-Therapie aus ERA / PDE5i oder sGC-S und einem Prostanoid wurde bei weiteren 12,7 % der Patienten eingesetzt. PDE-5-Inhibitoren waren die bei weitem häufigste als Monotherapie verabreichte Substanzklasse (Tabelle 10).

Tabelle 10: Gezielte PAH-Therapien und Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung der Substanzklassen

	N	%
Monotherapie		
sGC-S	1	0,5
Ca-Antagonist	1	0,5

ERA	8	3,8
PDE-5-Inhibitor	54	25,5
Duale Kombinationstherapie		
Ca-Antagonist PDE-5-Inhibitor	2	0,9
PDE-5-Inhibitor TKI	1	0,5
Prostanoid sGC-S	1	0,5
ERA Prostanoid	2	0,9
PDE-5-Inhibitor Prostanoid	2	0,9
ERA sGC-S	13	6,1
ERA PDE-5-Inhibitor	91	42,9
Triple-Kombinationstherapie		
ERA sGC-S Studie	1	0,5
ERA sGC-S TKI	1	0,5
ERA PDE-5-Inhibitor Studie	1	0,5
Ca-Antagonist ERA PDE-5-Inhibitor	4	1,9
ERA Prostanoid sGC-S	10	4,7
ERA PDE-5-Inhibitor Prostanoid	17	8,0
Quadruple-Kombinationstherapie		
ERA PDE-5-Inhibitor Prostanoid TKI	2	0,9
Gesamt	212	100

Ca-Antagonist (Calcium-Antagonist), ERA (Endothelin-Rezeptor-Antagonist), PDE-5-Inhibitor (Phosphodiesterase-5-Inhibitor), sGC-S (Stimulator der löslichen Guanylatzyklase), TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor)

Tabelle 11: Langzeitsauerstoff-Behandlung

	Goal-oriented Therapy		Initiale Kombinations-therapie		Gesamt		p
	N	%	N	%	N	%	
Langzeit-Sauerstofftherapie	49	34,3	28	40,6	77	36,3	0,370

N = Anzahl

Ein bedeutsamer Teil der Patienten (36,3 %) erhielt eine Langzeitsauerstoff-Therapie. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der „Goal-oriented Therapy“-Gruppe und der initialen Kombinationstherapie-Gruppe (Tabelle 11).

4.1.5. Veränderungen prognoserelevanter Verlaufsparemeter

Als klinische bedeutsame und prognoserelevante Verlaufsparemeter wurden die WHO-Funktionsklasse, die 6-Minuten-Gehstrecke und der NT-proBNP-Serumspiegel erfasst. Diese Paremeter wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und unter Therapie (Follow-up) erhoben und insbesondere die Differenz zwischen dem Baseline-Zeitpunkt und dem letzten Follow-up unter Berücksichtigung des jeweiligen Therapie-Regimes angegeben.

4.1.6. WHO-Funktionsklasse

In beiden Therapie-Gruppen bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung PAH bei den meisten Patienten eine ausgeprägte Dyspnoe-Symptomatik in der WHO-FC 3 (Tabelle 12). Dies bedeutet, dass sie zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung und ohne medikamentöse Therapie unter Symptomen wie Luftnot bei bereits leichter körperlicher Belastung litten. Des Weiteren fällt auf, dass zu diesem Zeitpunkt Patienten der initialen Kombinationstherapie-Gruppe eine ausgeprägtere Symptomatik aufwiesen als Patienten der „Goal-oriented Therapy“-Gruppe.

Tabelle 12: WHO-FC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Baseline)

Klassifikation	Goal-oriented Therapy		Initiale Kombinations-therapie		Gesamt		p
	N	%	N	%	N	%	
WHO-FC 1	0	0	0	0	0	0	0,050
WHO-FC 1,5	0	0	2	3,3	2	1,1	
WHO-FC 2	24	19,4	6	10,0	30	16,3	
WHO-FC 2,5	19	15,3	7	11,7	26	14,1	
WHO-FC 3	75	60,5	40	66,7	115	62,5	
WHO-FC 3,5	6	4,8	3	5,0	9	4,9	
WHO-FC 4	0	0	2	3,3	2	1,1	-
Gesamtangaben	124	100	60	100	184	100	

N = Anzahl

Tabelle 13 zeigt die WHO-FC der Patienten zum Follow-up unter Therapie. Nun wiesen deutlich mehr Patienten eine WHO-FC 2 auf. Ein Trend zur Verbesserung der Symptomatik unter Therapie (Verbesserung der WHO-FC) von Baseline zu Follow-up zeigte sich in beiden Gruppen, jedoch ausgeprägter bei den Patienten, die eine initiale Kombinationstherapie erhalten hatten (Tabelle 13 und Abb. 4). Dies bedeutete für den einzelnen Patienten weniger Dyspnoe und eine verbesserte Leistungsfähigkeit.

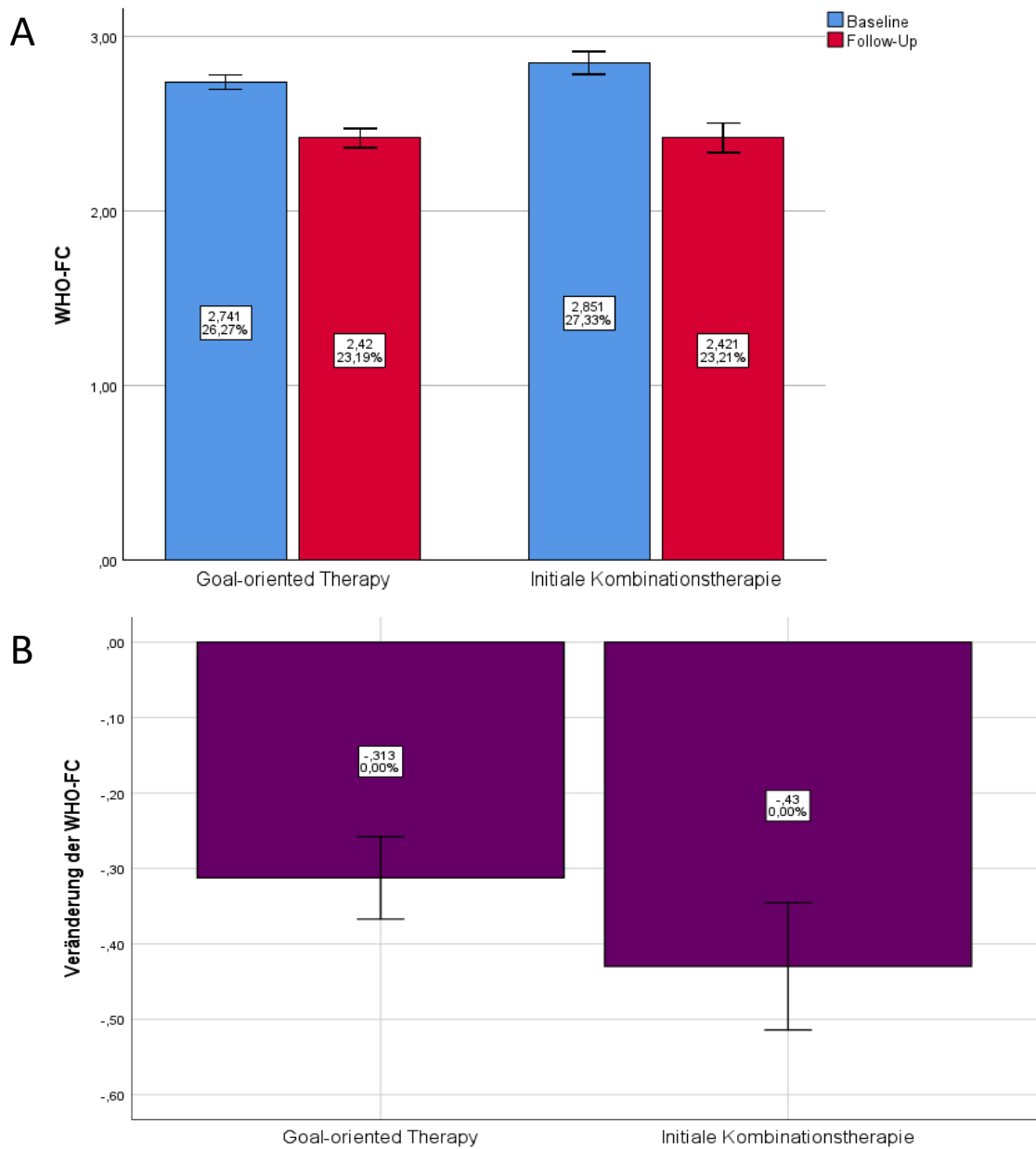
Tabelle 13: WHO-FC während Follow-up

Klassifikation	Goal-oriented Therapy		Initiale Kombinations-therapie		Gesamt		p
	N	%	N	%	N	%	
WHO-FC 1	3	2,3	1	1,5	4	2,1	0,906
WHO-FC 1,5	8	6,3	4	6,2	12	6,2	
WHO-FC 2	49	38,3	29	44,6	78	40,0	
WHO-FC 2,5	16	12,5	5	7,7	21	10,9	
WHO-FC 3	47	36,7	22	33,8	69	35,8	
WHO-FC 3,5	3	2,3	2	3,1	5	2,6	
WHO-FC 4	2	1,6	2	3,1	4	2,1	-
Gesamtangaben	128	100	65	100	193	100	

N = Anzahl

Abbildung 4: Absolute und relative Veränderung der WHO-Funktionsklasse beider Untersuchungsgruppen

(A) Absolutwerte zu Baseline und Follow-up; (B) Relative Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up. Daten repräsentieren Mittelwerte $\pm$ SEM



4.1.7. 6-Minuten-Gehstrecke

Messwerte für die 6-Minuten-Gehstrecke lagen bei 162 Patienten bei Diagnosestellung (Baseline) und bei 183 Patienten zum Follow-up vor. Die initiale Gehstrecke betrug im Durchschnitt des Gesamtkollektivs $352,5 \pm 9,2$ m, die Gehstrecke zum Zeitpunkt der letzten Verlaufsuntersuchung im Durchschnitt $370,2 \pm 9,8$ m (Tabelle 14).

Tabelle 14: 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline und Follow-up

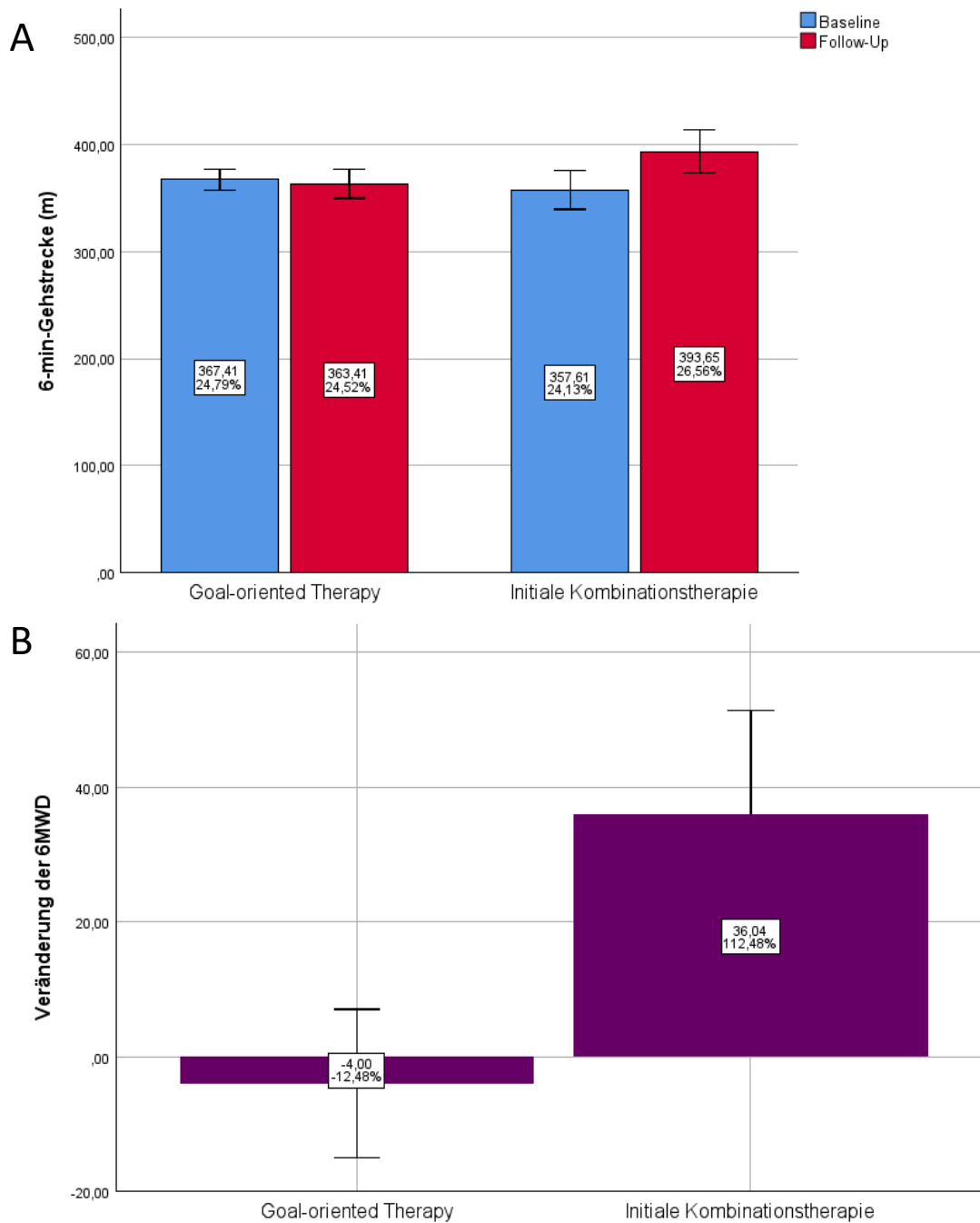
[m]		M ± SEM	Min.	Q ₁	Med.	Q ₃	Max.	N	p
Baseline	Goal-oriented Therapy	351,8 ± 10,3	60	276	372	425	570	109	0,952
	Initiale Kombinations-therapie	353,8 ± 18,3	25	266	355	460	627	53	
	Gesamt	352,5 ± 9,2	25	275	368	440	627	162	
Follow-up	Goal-oriented Therapy	367,6 ± 11,9	88	276	371	460	644	120	0,911
	Initiale Kombinations-therapie	375,2 ± 17,4	115	267	368	460	690	63	
	Gesamt	370,2 ± 9,8	88	276	368	460	690	183	
Differenz Follow-up-Baseline	Goal-oriented Therapy	-4,0 ± 11,0	-263	-61	4,0	61	463	92	0,045
	Initiale Kombinations-therapie	36,0 ± 15,4	-285	-20	22	94	310	49	
	Gesamt	9,9 ± 9,1	-285	-53	9	78	463	141	

M (Mittelwert), Min. (Minimum), Max. (Maximum), N = Anzahl, Med. (Median), Q₁ (1. Quartile), Q₃ (3. Quartile), SEM (Standardfehler des Mittelwerts)

Berücksichtigt man jedoch nur diejenigen Patienten, für die sowohl Baseline- als auch Follow-up-Werte für die 6-Minuten-Gehstrecke vorlagen (N = 141), so ermöglicht dies eine Beurteilung der intraindividuellen Veränderung zu den beiden Messzeitpunkten Während sich in der „goal-oriented Therapy“-Gruppe eine geringe Abnahme zeigte (-4,0 ± 11,0 m), ließ sich in der initialen Kombinationstherapie-Gruppe eine signifikante Zunahme der Gehstrecke um 36,0 ± 15,4 m beobachten (p < 0,05) (Tabelle 14 und Abb. 5).

Abbildung 5: Absolute und relative Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke beider Untersuchungsgruppen

(A) Absolutwerte zu Baseline und Follow-up; (B) Relative Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up. Daten repräsentieren Mittelwerte $\pm$ SEM



4.1.8. NT-proBNP

Im Gruppenvergleich der NT-proBNP-Werte zeigte sich in der initialen Kombinations-Therapie-Gruppe mit $2145,5 \pm 347,0$ ng/l ein deutlich höherer Baseline-Wert als in der „goal-oriented Therapy“-Gruppe mit $1337,1 \pm 121,6$ ng/l (Tabelle 15).

Tabelle 15: NT-proBNP zu Baseline und Follow-up

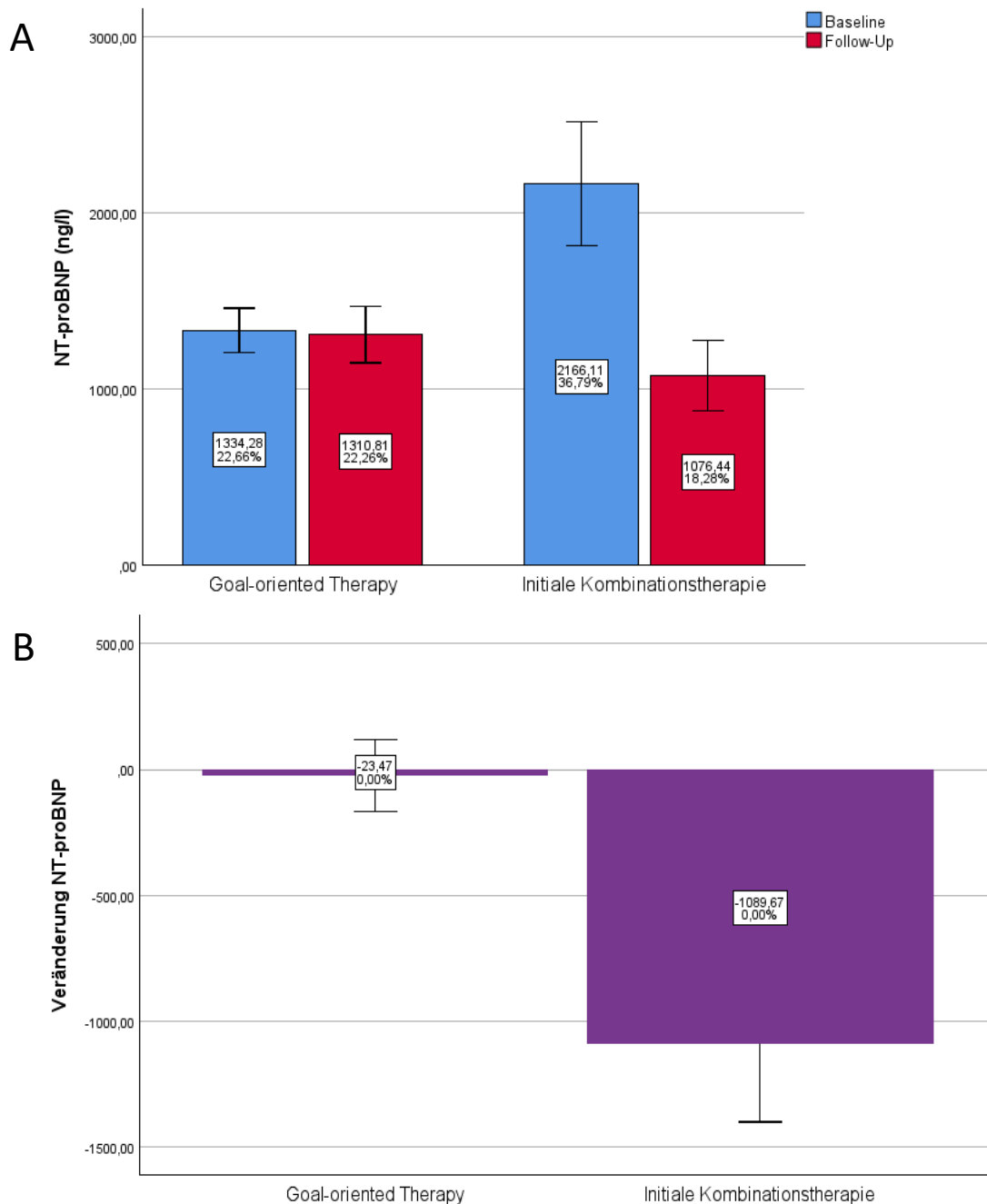
[ng/l]		M±SEM	Min.	Q ₁	Med.	Q ₃	Max.	N	p
Baseline	Goal-oriented Therapy	1337,1 ± 121,6	7	322	1028	1891	6739	111	0,151
	Initiale Kombinations-therapie	2145,5 ± 347,0	35	485	1263	2364	14531	64	
	Gesamt	1632,8 ± 150,8	7	359	1099	2002	14531	175	
Follow-up	Goal-oriented Therapy	1416,3 ± 152,0	10	169	828	2019	9828	137	0,201
	Initiale Kombinations-therapie	1127,3 ± 203,7	7	150	576	1370	9424	68	
	Gesamt	1320,4 ± 122,1	7	169	751	1785	9828	205	
Differenz Follow-up-Baseline	Goal-oriented Therapy	-23,5 ± 144,0	-6505	-605	-10	220	6075	105	0,013
	Initiale Kombinations-therapie	-1089,7 ± 310,4	-11330	- 1811	-291	245	1616	63	
	Gesamt	-423,3 ± 151,9	-11330	-794	-108	220	6075	168	

M (Mittelwert), Min. (Minimum), Max. (Maximum), N = Anzahl, Med. (Median), Q₁ (1. Quartil), Q₃ (3. Quartil), SEM (Standardfehler des Mittelwerts)

Zur Beschreibung der intraindividuellen Veränderungen der NT-proBNP-Werte unter der medikamentösen Therapie wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen sowohl Baseline- als auch Follow-up-Werte vorlagen (N = 168). Hier zeigte sich in der initialen Kombinationstherapie-Gruppe eine ausgeprägte und signifikante Senkung des NT-proBNP um 1089,7 ± 310,4 ng/l, was einer Senkung um 50 % entspricht (p < 0,05). Hingegen zeigte sich in der „goal-oriented Therapy“-Gruppe keine relevante Abnahme (-23,5 ± 144,0 ng/l entsprechend 2 %) (Tabelle 15 und Abb. 6).

Abbildung 6: Absolute und relative Veränderungen des NT-proBNP beider Untersuchungsgruppen

(A) Absolutwerte zu Baseline und Follow-up; (B) Relative Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up. Daten repräsentieren Mittelwerte $\pm$ SEM.



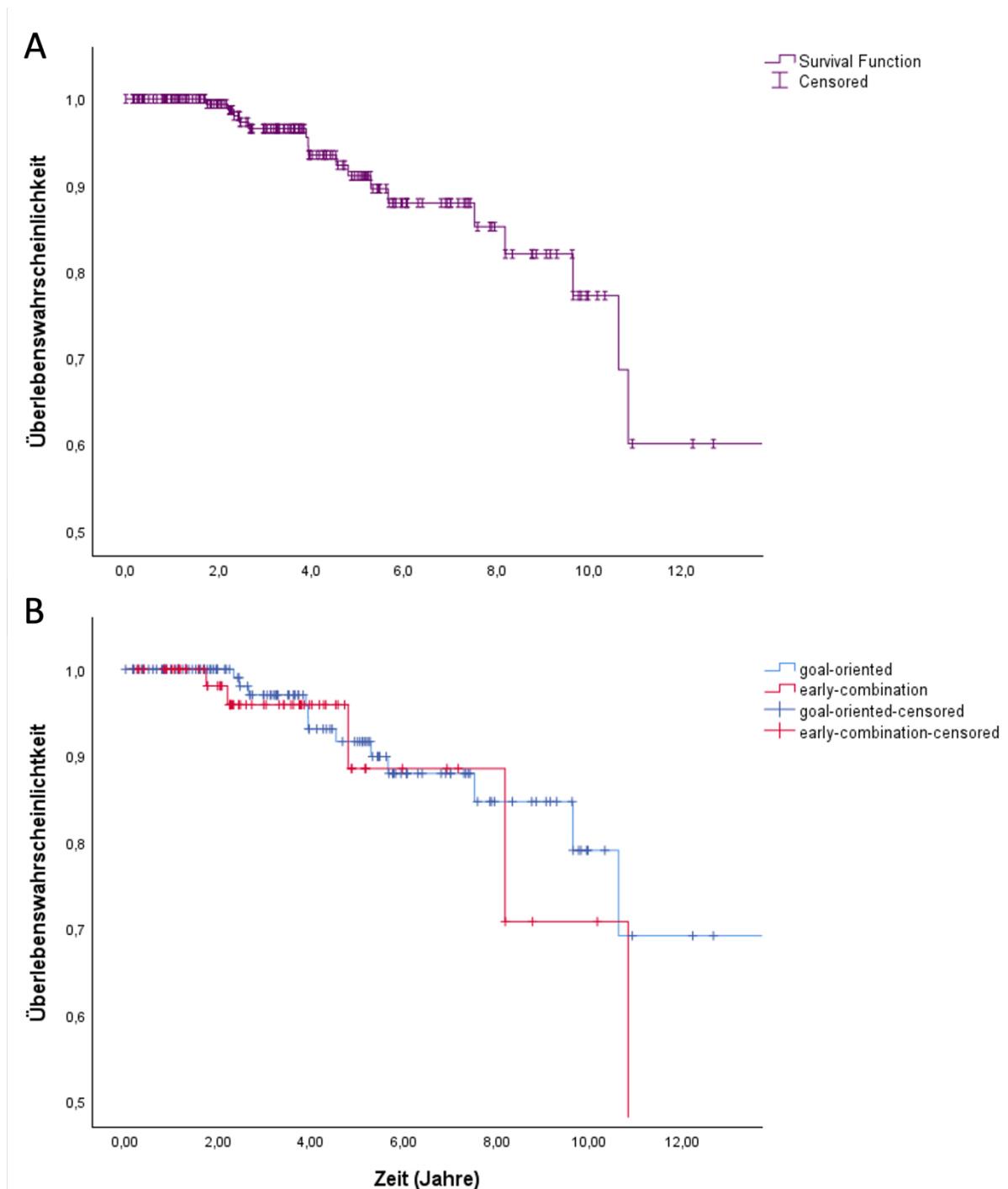
4.1.9. Überleben

Von den insgesamt 212 Patienten verstarben während der Nachbeobachtungsphase 17 Personen, davon 7,2 % der initialen Kombinationstherapie-Gruppe und 8,4 % der „goal-oriented Therapy“-Gruppe. Mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Analyse ergab sich im durchgeführten Log-Rank-Test ein p-Wert von 0,329 und somit kein signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Gruppen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Patienten. Dieser Trend wird auch in Abbildung 7 deutlich, die sowohl die Kaplan-Meier-Kurve der gesamten Kohorte als auch die der einzelnen Gruppen zeigt.

Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeiten

(A) der Gesamtkohorte und (B) beider Untersuchungsgruppen: „Goal-oriented Therapy“ (blau), initiale Kombinationstherapie (rot)



Im Zuge der Datenerhebung ergab sich eine Zahl von N = 24 Patienten mit LFU-Status. Die Verteilung auf die beiden Untersuchungsgruppen war gemäß dem durchgeführten Chi-Quadrat-Test nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

4.2. Monotherapie versus Kombinationstherapie

4.2.1. Patienten-Charakteristika und deskriptive Statistik der Monotherapie- und Kombinationstherapie-Gruppen

Von den insgesamt 212 Patienten erhielten zum jeweiligen Follow-up-Datum 64 eine Monotherapie (Tabelle 16). Diese Gruppe umfasst zum einen Patienten, die insgesamt nur mit einer einzigen Substanz behandelt wurden ($N = 28$), wie auch Patienten, bei denen zwischenzeitlich eine Therapieeskalation durchgeführt wurde, jedoch aus Gründen wie Unverträglichkeit, ausbleibender Therapieeffekt oder Beendigung seitens des Patienten etc. wieder beendet wurde ($N = 36$). 148 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie.

Tabelle 16: Patienten-Charakteristika und deskriptive Statistik der Monotherapie- und Kombinationstherapie-Gruppen

	Monotherapie		Kombinationstherapie		Gesamt		p
	N	%	N	%	N	%	
Patientenzahl	64	30,2	148	69,8	212	100	-
Geschlecht: w/ m	46/18	71,9/28,1	107/41	72,3/27,7	212	100	0,950
Verstorben	4	6,3	13	8,8	17	8,0	0,541
LFU	14	21,9	10	6,8	24	11,3	0,001

LFU (Lost to follow-up), N (Anzahl)

Tabelle 17: Alter und Krankheitsdauer – Monotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kombinationstherapie-Gruppe

[Jahre]	Monotherapie	Kombinations- therapie	Gesamt	p
Alter zum Follow-up- Zeitpunkt	71,0 ± 14,4 (28,2 - 90,1)	63,6 ± 17,1 (22,7 - 92,9)	65,7 ± 16,7 (22,7 - 92,9)	0,002
Alter bei Diagnosestellung	67,7 ± 14,4 (21,1 - 84,1)	59,0 ± 17,9 (18,0 – 91,0)	61,4 ± 17,4 (18,0 – 91,0)	0,001
Krankheitsdauer	3,1 ± 2,7 (0,0 - 9,8)	4,8 ± 3,5 (0,2 - 23,6)	4,3 ± 3,4 (0,0 - 23,6)	0,000

M±SD (Min-Max)

Der Altersdurchschnitt in der Monotherapie-Gruppe lag sowohl zum Diagnosezeitpunkt als auch zum Zeitpunkt des Follow-up signifikant höher als in der Kombinationstherapie-Gruppe ($p < 0,05$) (Tabelle 17). So betrug das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung in der Monotherapie-Gruppe $67,7 \pm 14,4$ Jahre und in der Kombinationstherapie-Gruppe $59,0 \pm 17,9$ Jahre. Im Gegensatz dazu lag die Krankheitsdauer mit $3,1 \pm 2,7$ Jahren in der Monotherapie-Gruppe durchschnittlich unter der der Kombinationstherapie-Gruppe mit 4,8 Jahren ($p < 0,05$).

4.2.2. Kardiopulmonale Hämodynamik

Die Hämodynamik-Werte aus der initialen Rechtsherzkatheteruntersuchung zeigten in der Monotherapie-Gruppe einen niedrigeren Schweregrad der PAH als in der Kombinationstherapie-Gruppe (Tabelle 18). Dies zeigt sich an niedrigeren Werten für PAPmean, PAPsyst, PAPdiast, TPG, DPG, PVR und Pulsdruck sowie höheren Werten für HZV und CI (alle $p < 0,05$). Für RAPmean, PAWP und LVEDP zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese hämodynamischen Profile dürften Einfluss auf Therapieentscheidungen im Sinne einer aggressiveren Behandlung bei höherem Schweregrad gehabt haben.

Tabelle 18: Hämodynamische Messwerte der initialen Rechtsherzkatheteruntersuchung

	Monotherapie	Kombinationstherapie	Gesamt	N	p
PAP mean [mmHg]	$36,0 \pm 8,7$ (21 - 61)	$45,9 \pm 13,4$ (23 - 77)	$43,0 \pm 13,0$ (21 - 77)	193	0,000
RAP mean [mmHg]	$8,2 \pm 4,0$ (0 - 20)	$7,9 \pm 5,1$ (0 - 27)	$8,0 \pm 4,8$ (0 - 27)	149	0,467
PAP syst. [mmHg]	$58,3 \pm 15,2$ (36 - 95)	$72,6 \pm 21,9$ (35 - 125)	$68,3 \pm 21,2$ (35 - 125)	182	0,000
PAP diast. [mmHg]	$20,4 \pm 7,3$ (8 - 44)	$27,4 \pm 10,3$ (9 - 50)	$25,3 \pm 10,0$ (8 - 50)	173	0,000
PAWP [mmHg]	$11,2 \pm 4,1$ (1 - 28)	$10,8 \pm 4,8$ (0 - 35)	$10,9 \pm 4,6$ (0 - 35)	185	0,416
LVEDP [mmHg]	$11,7 \pm 5,4$ (2 - 34)	$12,3 \pm 4,0$ (2 - 22)	$12,0 \pm 4,6$ (2 - 34)	77	0,324
TPG [mmHg]	$24,9 \pm 9,2$ (11 - 49)	$35,2 \pm 13,3$ (9 - 65)	$32,2 \pm 13,1$ (9 - 65)	184	0,000

DPG [mmHg]	9,6 ± 8,1 (-3 - 33)	16,5 ± 10,6 (-5 - 38)	14,6 ± 10,4 (-5 - 38)	167	0,000
HZV [l/min]	4,7 ± 1,4 (2,1 - 9,4)	4,3 ± 1,3 (1,8 - 8,7)	4,4 ± 1,3 (1,8 - 9,4)	185	0,028
CI [l/min/m ²]	2,6 ± 0,7 (1,1 - 4,5)	2,2 ± 0,6 (1,0 - 4,4)	2,4 ± 0,6 (1,0 - 4,5)	156	0,002
PVR [WU]	5,9 ± 3,0 (1,9 - 17,1)	9,1 ± 4,9 (2,2 - 29,4)	8,2 ± 4,7 (2 - 29,4)	180	0,000
Pulsdruck [mmHg]	37,8 ± 12,2 (19 - 70)	45,0 ± 15,5 (14 - 85)	42,9 ± 15,0 (14 - 85)	171	0,004

M±SD (Min-Max)

CI (cardiac index), DPG (diastolischer Druckgradient), HZV (Herzzeitvolumen), LVEDP (linksventrikulärer enddiastolischer Druck), N (Anzahl), PAP diast. (diastolischer Pulmonalarteriendruck), PAPmean (pulmonal arterieller Mitteldruck), PAP syst (systolischer Pulmonalarteriendruck), PAWP (pulmonal arterieller Wedge-Druck), PVR (pulmonal vaskulärer Widerstand), RAPmean (mittlerer rechtsatrialer Druck), TPG (transpulmonaler Druckgradient)

4.2.3. Komorbiditäten

Patienten, die eine Monotherapie erhielten, litten häufiger an Begleiterkrankungen wie z.B. einer KHK, Diabetes oder arteriellen Hypertonie als diejenigen mit einer Kombinationstherapie (Tabelle 19). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen lag für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern vor ($p < 0,05$). Der Risikofaktor Adipositas war in beiden Gruppen gleich häufig vertreten.

Tabelle 19: Deskriptive Statistik der Komorbiditäten

	Monotherapie		Kombinationstherapie		Gesamt		p
	N	%	N	%	N	%	
KHK	23	35,9	36	24,3	209	98,6	0,100
aHT	44	68,8	77	52	209	98,6	0,035
DM	17	26,6	19	12,8	209	98,6	0,018
VHF	27	42,2	22	14,9	209	98,6	0,000
Lungenfibrose	7	10,9	15	10,1	208	98,1	0,869
COPD	7	10,9	13	8,8	209	98,6	0,655
Adipositas	18	28,1	44	29,7	200	94,3	0,546
Niereninsuffizienz	24	37,5	43	29,1	186	87,7	0,306

COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), DM (Diabetes mellitus), KHK (koronare Herzkrankheit), aHT (arterielle Hypertonie), VHF (Vorhofflimmern)

4.2.4. WHO-Funktionsklasse

Zum Baseline-Zeitpunkt zeigte sich sowohl in der Monotherapie- als auch in der Kombinationstherapie-Gruppe bei ca. zwei Drittel der Patienten eine WHO-FC von 3.

Tabelle 20: WHO-FC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Baseline)

Baseline	Monotherapie		Kombinationstherapie		p
	N	%	N	%	
WHO-FC 1	0	0	0	0	0,765
WHO-FC 1,5	0	0	2	1,5	
WHO-FC 2	7	13,5	23	17,4	
WHO-FC 2,5	9	17,3	17	12,9	
WHO-FC 3	33	63,5	82	62,1	
WHO-FC 3,5	3	5,8	6	4,5	
WHO-FC 4	0	0	2	1,5	
Gesamtangaben	52	100	132	100	

N (Anzahl)

Ein ähnliches Profil zeigte sich auch zum Follow-up-Zeitpunkt, und zu beiden Zeitpunkten fanden sich zwischen den Untersuchungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Jedoch lässt sich nach Therapieeinleitung in beiden Gruppen eine signifikante Besserung der Dyspnoe-Symptomatik erkennen, so dass zum Follow-up-Zeitpunkt der größere Teil beider Gruppen eine WHO-FC 2 aufwies (Tabelle 21). Bezüglich der Verbesserung der WHO-FC zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 8).

Tabelle 21: WHO-FC zum Follow-up

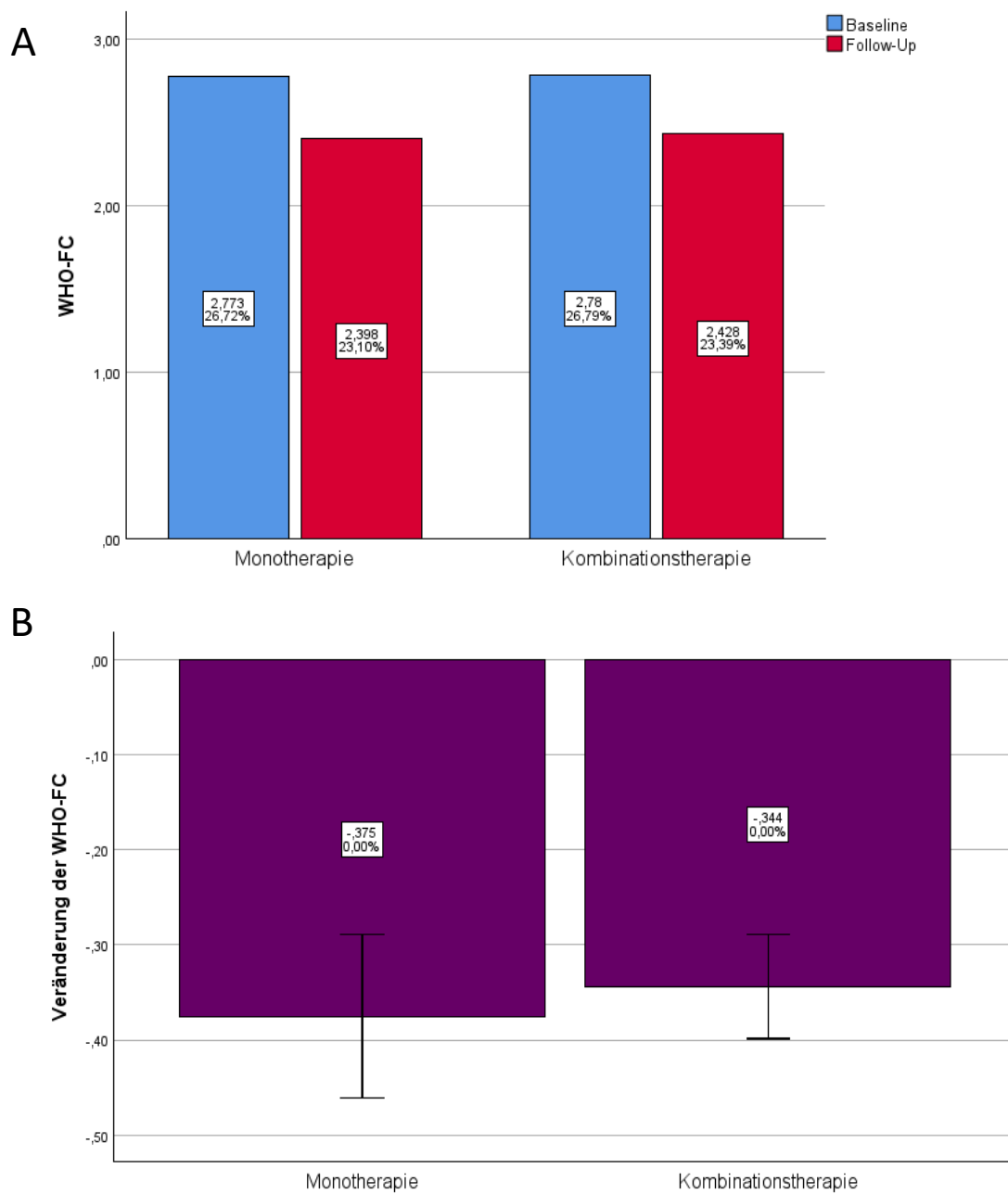
Follow-up	Monotherapie		Kombinationstherapie		p
	N	%	N	%	
WHO-FC 1	2	4,0	2	1,4	0,773
WHO-FC 1,5	3	6,0	9	6,3	
WHO-FC 2	21	42,0	57	39,9	
WHO-FC 2,5	5	10,0	16	11,2	
WHO-FC 3	17	34,0	52	36,4	

WHO-FC 3,5	2	4,0	3	2,1	
WHO-FC 4	0	0	4	2,8	
Gesamtangaben	50	100	143	100	

N (Anzahl)

Abbildung 8: Absolute und relative Veränderungen der WHO-Funktionsklasse vom Baseline- zum Follow-up-Zeitpunkt im Gruppenvergleich

(A) Absolutwerte zu Baseline und Follow-up; (B) Relative Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up. Daten repräsentieren Mittelwerte $\pm$ SEM



4.2.5. 6-Minuten-Gehstrecke

Statistische Charakteristika der 6MWD sind in Tabelle 22 aufgeführt. Patienten der Monotherapie-Gruppe wiesen sowohl zum Baseline-Zeitpunkt als auch zum Follow-up-Zeitpunkt einen Trend zu einer kürzeren 6MWD im Vergleich zur Kombinationstherapie-Gruppe auf (n.s.).

Tabelle 22: 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline und Follow-up

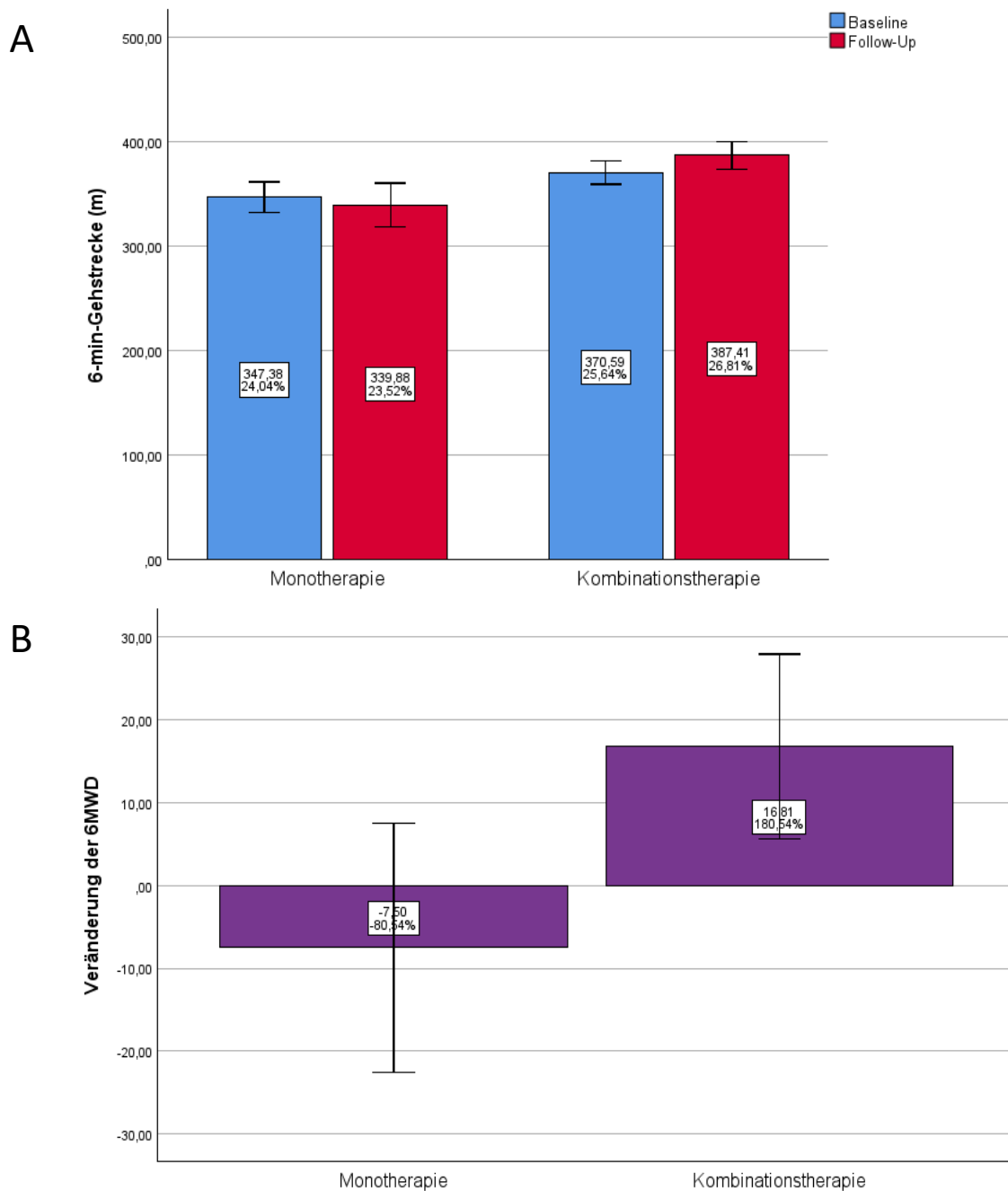
[m]		M±SEM	Min.	Q ₁	Med.	Q ₃	Max.	N	p
Baseline	Monotherapie	329,8 ± 15,1	60	250	337	417	550	49	0,069
	Kombinationstherapie	362,3 ± 11,2	25	281	378	447	627	113	
	Gesamt	352,5 ± 9,1	25	275	368	440	627	162	
Follow-up	Monotherapie	344,6 ± 19,3	92	251	359	442	644	48	0,137
	Kombinationstherapie	379,3 ± 11,3	88	276	371	466	690	135	
	Gesamt	370,2 ± 9,8	88	276	368	460	690	183	
Differenz Follow-up Baseline	Monotherapie	-7,5 ± 15,1	-212	-59	-2	50	219	40	0,249
	Kombinationstherapie	16,8 ± 11,1	-285	-52	11	85	463	101	
	Gesamt	9,9 ± 9,1	-285	-53	9	78	463	141	

M (Mittelwert), Min. (Minimum), Max. (Maximum), N (Anzahl), Med. (Median), Q₁ (1. Quartil), Q₃ (3. Quartil), SEM (Standardfehler des Mittelwerts)

Jedoch nahm die 6MWD in der Monotherapie-Gruppe im Verlauf im Mittel um $7,5 \pm 15,1$ m ab, während sich für die Kombinationstherapie-Gruppe eine mittlere Verbesserung um $16,8 \pm 11,1$ m zeigte (Tabelle 22 und Abb. 9).

Abbildung 9: Absolute und relative Veränderungen der 6-Minuten Gehstrecke vom Baseline- zum Follow-up-Zeitpunkt im Gruppenvergleich

(A) Absolutwerte zu Baseline und Follow-up; (B) Relative Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up. Daten repräsentieren Mittelwerte $\pm$ SEM



4.2.6. NT-proBNP

Tabelle 23 zeigt die Verteilung der NT-proBNP-Werte. Diese zeigten zum Baseline-Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Monotherapie- ($1516,5 \pm 229,8$ ng/l) und der

Kombinationstherapie-Gruppe ($1673,0 \pm 187,1$ ng/l). Jedoch ließ sich unter Kombinationstherapie zum Follow-up-Zeitpunkt eine signifikante Reduktion der NT-proBNP-Werte um $674,5 \pm 184,8$ ng/l verzeichnen, während diese in der Monotherapie-Gruppe sogar weiter anstiegen ($+306,8 \pm 219,9$; $p < 0,05$) (Tabelle 23 und Abbildung 10).

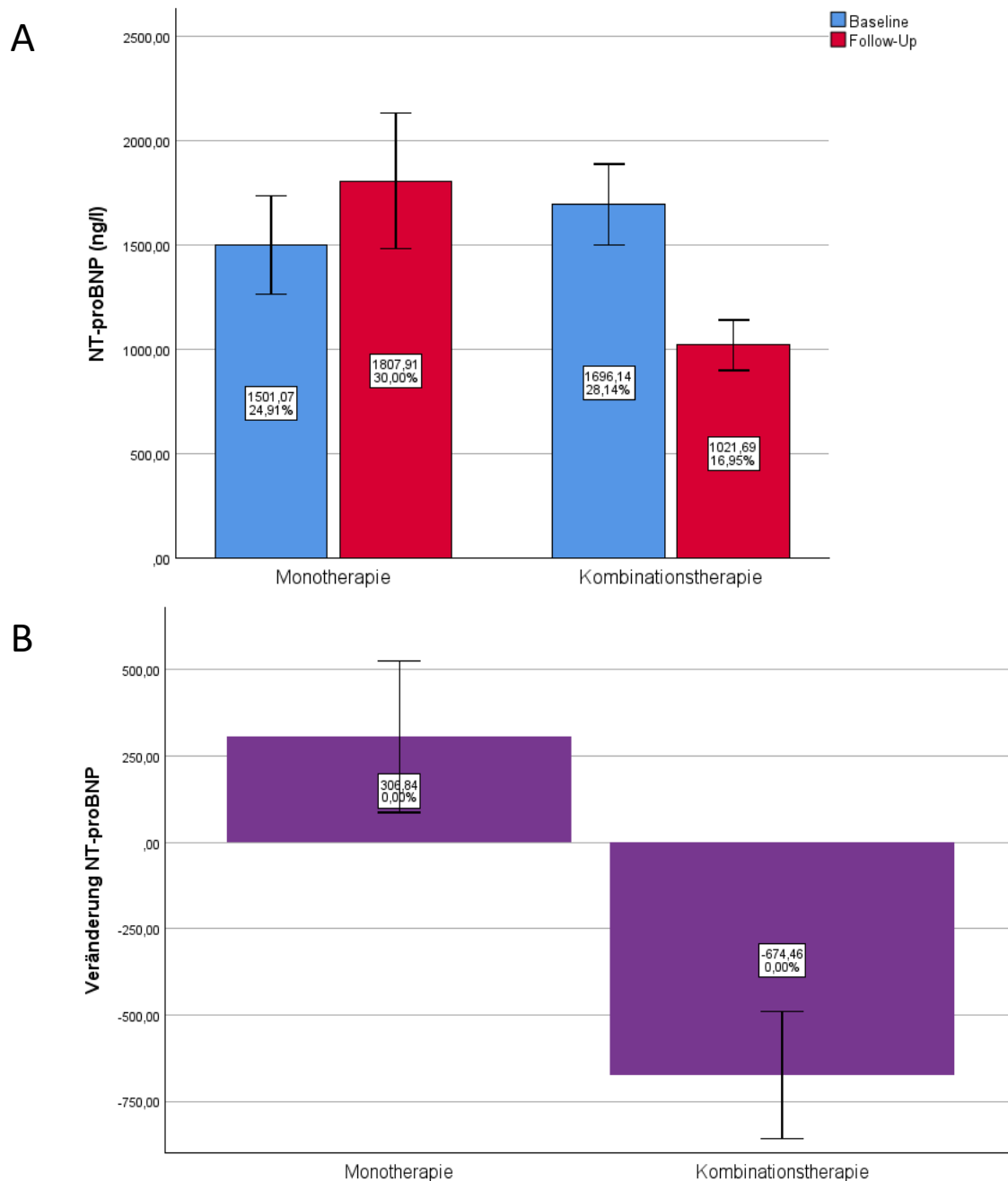
Tabelle 23: NT-proBNP zu Baseline und Follow-up

[ng/l]		M $\pm$ SEM	Min.	Q ₁	Med.	Q ₃	Max.	N	p
Baseline	Monotherapie	1516,5 $\pm 229,8$	27	362	1032	2099	8739	45	0,742
	Kombinations- therapie	1673,0 $\pm 187,1$	7	356	1102	1965	14531	130	
	Gesamt	1632,7 $\pm 150,8$	7	359	1099	2002	14531	175	
Follow-up	Monotherapie	1846,8 $\pm 300,2$	25	344	968	2532	9828	57	0,016
	Kombinations- therapie	1117,7 $\pm 120,1$	7	147	564	1573	8403	148	
	Gesamt	1320,4 $\pm 122,1$	7	169	751	1785	9828	205	
Differenz Follow-up- Baseline	Monotherapie	306,8 $\pm 219,9$	-2337,0	-209	111	612	6075	43	0,002
	Kombinations- therapie	-674,5 $\pm 184,8$	-11330	-1019	-233	146	4754	125	
	Gesamt	-423,3 $\pm 151,9$	-11330	-794	-108	220	6075	168	

M (Mittelwert), Min. (Minimum), Max. (Maximum), N (Anzahl), Med. (Median), Q1 (1. Quartil), Q3 (3. Quartil), SEM (Standardfehler des Mittelwerts)

Abbildung 10: Absolute und relative Veränderungen des NT-proBNP vom Baseline- zum Follow-up-Zeitpunkt im Gruppenvergleich

(A) Absolutwerte zu Baseline und Follow-up; (B) Relative Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up. Daten repräsentieren Mittelwerte $\pm$ SEM

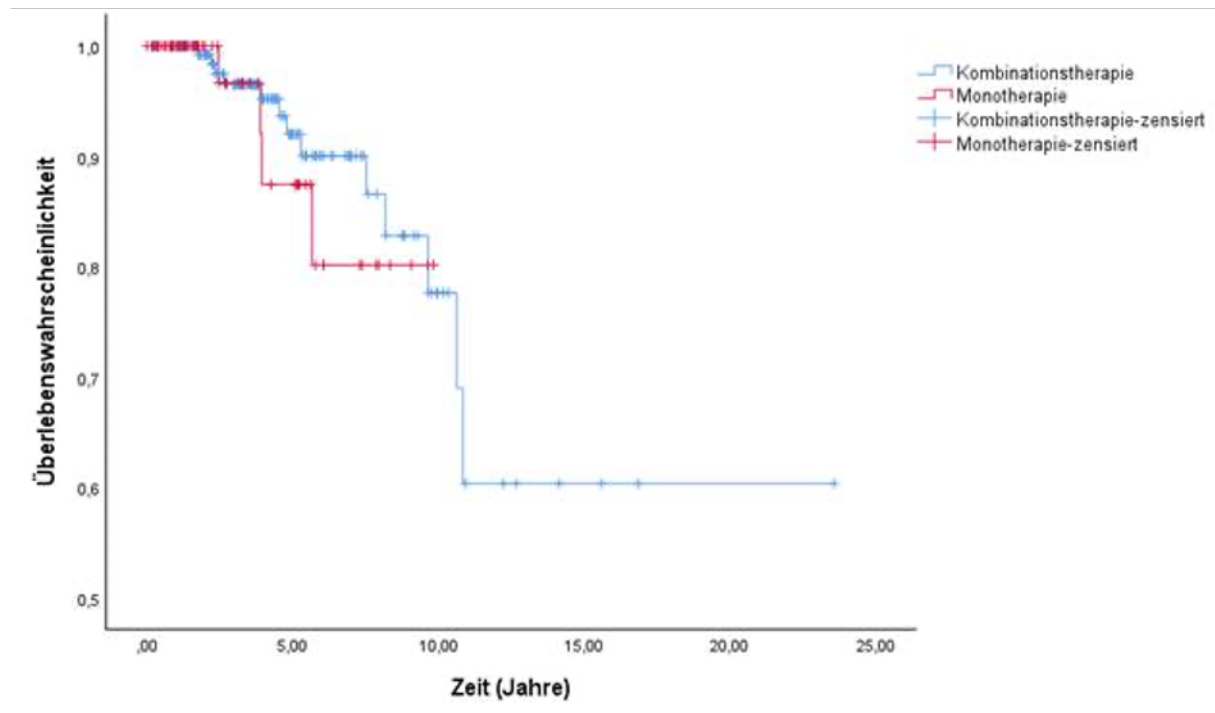


4.2.7. Überleben

In der Gruppe der Monotherapie-Patienten waren im Rahmen der Nachbeobachtung vier Patienten (6,3 %) verstorben. In der größeren Gruppe der Patienten mit einer Kombinationstherapie verstarben 13 Patienten (8,8 %). Nach Anwendung des Log-Rank-Tests zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten der beiden Gruppen

($p > 0,05$) (Abbildung 11). In der Monotherapie-Gruppe erhielten vierzehn Patienten den Status Lost to follow-up, in der wesentlich größeren Gruppe der Patienten mit einer Kombinationstherapie waren es zehn.

Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeiten der Monotherapie-Gruppe (rot) und der Kombinationstherapie-Gruppe (blau)



4.3. Einfluss der AMBITION-Studie auf die Behandlungsstrategie

Die AMBITION-Studie hat bei PAH-Patienten einen Vorteil durch eine initiale Kombinationstherapie mit einem PDE5i (Tadalafil) und einem ERA (Macitentan) gegenüber der jeweiligen Monotherapie gezeigt und letztlich zu einer Anpassung der Empfehlungen zur initialen Therapiestrategie bei PAH hin zu einer Kombinationstherapie geführt ^{1,6,68,70}. Daher wurde im Rahmen der Arbeit auch der Einfluss der Studienergebnisse auf das Therapieverhalten in dem hier beobachteten Kollektiv untersucht. Hierzu wurden die Therapieregime kurz vor und nach Veröffentlichung der Studienergebnisse erfasst.

Für die Auswertung der einzelnen Medikamentengaben eines jeden Patienten im zeitlichen Zusammenhang mit den Ergebnissen der AMBITION-Studie wurden Graphiken mit dem zeitlichen Verlauf der gezielten PAH-Therapien in Relation zu der Veröffentlichung der Ergebnisse erstellt und ausgewertet. Hierbei ergab sich das folgende Bild:

Einen Monat vor Bekanntwerden der Studienergebnisse auf dem ERS-Kongress im August 2014 wurden 52 Patienten (24,5 %) des hier betrachteten Patientenkollektivs mittels Monotherapie behandelt. Von diesen wurden während der ersten sieben Monate nach dem

Kongress 19 auf eine Kombinationstherapie umgestellt, 33 verblieben auf einer Monotherapie. Somit wurde kurz nach Bekanntwerden der AMBITION-Ergebnisse ein erheblicher Anteil der auf Monotherapie befindlichen Patienten (36,5 %) auf eine Kombinationstherapie eskaliert. Patienten, die auf Monotherapie verblieben, wiesen einen gesonderten Phänotyp mit multiplen Komorbiditäten auf und dürften daher als nicht geeignet für eine Kombinationstherapie eingestuft worden sein.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden anhand umfangreicher Daten eines spezialisierten Zentrums verschiedene Strategien der medikamentösen Therapie bei PAH im Hinblick auf kardiopulmonale Hämodynamik bei Diagnosestellung, Patienten-Charakteristika, Therapieeffekte und Überleben verglichen. Hierfür wurden die Daten von 212 Patienten retrospektiv aufgearbeitet und auf zuvor festgelegte Parameter untersucht. Hierbei zeigte sich, dass (i) Patienten mit initialer Kombinationstherapie eine ausgeprägtere Krankheitsschwere (höherer PAP mean und PVR, höhere WHO-FC, höhere NT-proBNP-Werte) und ein besseres Therapieansprechen (WHO-FC, 6-Minuten-Gehstrecke, NT-proBNP) aufwiesen als solche mit „goal-oriented Therapy“; (ii) Patienten mit Monotherapie während des Follow-up im Vergleich zu Patienten auf Kombinationstherapie insgesamt ein schlechteres Therapieansprechen zeigten (6-Minuten-Gehstrecke, NT-proBNP), jedoch auch andere phänotypische Charakteristika und ein höheres Lebensalter aufwiesen; (iii) die Ergebnisse der AMBITION-Studie im Rahmen der klinischen Routineversorgung rasch umgesetzt wurden.

Eine gezielte medikamentöse PAH-Therapie kann die Erkrankung zwar nicht heilen, jedoch ihren Verlauf deutlich positiv beeinflussen. Patienten werden entsprechend aktueller Empfehlungen nach Diagnosestellung auf eine Kombinationstherapie oder eine Monotherapie eingestellt, die im Verlauf eskaliert bzw. kombiniert werden kann. Randomisierte, kontrollierte Studien konnten zeigen, dass mit einer frühen Kombinationstherapie Symptome besser kontrolliert werden können und der Krankheitsprogress verlangsamt werden kann ^{59,68,84}. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob dies auch auf ein heterogenes Patientenkollektiv, wie es im klinischen Alltag zunehmend vertreten ist, übertragbar ist. Zudem wurde die Frage verfolgt, wie rasch die Therapieempfehlungen, die aufgrund der Ergebnisse der AMBITION-Studie erarbeitet wurden, bereits im klinischen Alltag umgesetzt wurden.

5.2. Auswahl der Patienten und Parameter

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie konnte auf das Patientenkollektiv des Zentrums für pulmonale Hypertonie am Herzzentrum der Universitätsklinik Köln zugegriffen werden. Es bestand so die Möglichkeit, umfangreich Daten zu erfassen und strukturiert auszuwerten. Dabei wurde auf Patienten mit PAH (Nizza-Gruppe 1) fokussiert. Entsprechend aktueller Leitlinien-Empfehlungen stellten sich die Patienten alle drei bis sechs Monate zur Verlaufsbeobachtung vor. So konnte weitgehend sichergestellt werden, dass alle aktuell durch das Zentrum betreuten PAH-Patienten erfasst wurden. Ebenso konnte für die Neuvorstellungen im Jahr 2016 eine Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten sichergestellt werden.

Das untersuchte Kollektiv wies ein relativ hohes Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt von über 60 Jahren und eine Dominanz weiblicher Patienten auf. Die Mehrheit war an einer idiopathischen PAH bzw. an einer mit Bindegewebserkrankung assoziierten PAH erkrankt. Diese Daten stehen im Einklang mit Registerdaten zu PAH-Patienten aus Deutschland und Europa ⁸⁵.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Baseline-Werte der Rechtsherzkatheteruntersuchung, sowie die WHO-FC-, 6MWD- und NT-proBNP-Werte jeweils zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt erhoben. Diese Parameter wurden ausgewählt, da es sich bei ihnen nach derzeitigem Kenntnisstand um die wichtigsten evidenzbasierten Prognose- bzw. Verlaufsp Parameter handelt ⁷². Sie wurden auch in anderen Registerstudien erhoben, wie dem schwedischen PAH-Register (SPAHR) ⁸⁶ und dem COMPERA-Register ¹⁷. Somit ist ein guter Vergleich der Ergebnisse der Registerdaten untereinander möglich.

Die hämodynamischen Ausgangswerte der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden zum einen erhoben, um eine korrekte Einteilung der Patienten entsprechend der klinischen Klassifikation der PH vornehmen zu können, und zum anderen, um eine vergleichbare Ausgangsbasis für das Ausmaß der PH und Rechtsherzbelastung zum Diagnosezeitpunkt zu haben. Einige der erhobenen Werte wie RAP, CI und SVI haben zudem prognostische Bedeutung bei PAH ^{72,75,83}.

Die WHO-FC basiert auf der Symptomatik und dem Leidensdrucks der Patienten, auch wenn es sich dabei um einen subjektiven Parameter und eine rein klinische Einteilung handelt ⁷². Im klinischen Alltag wurde hierbei oftmals ein Bereich zwischen zwei Klassen angegeben. Durch die genauere Datenerhebung der WHO-FC in halben Schritten konnte möglicherweise ein Informationsverlust vermieden werden, da Verbesserungen der WHO-FC sonst eventuell gar nicht erfasst worden wären (durchschnittliche Verbesserung in beiden Gruppen < 0,5). Eine Verbesserung um eine halbe Klasse kann jedoch für den einzelnen Patienten durchaus eine Steigerung der Lebensqualität bedeuten. Jedoch wird dieser Parameter auch durch andere beispielsweise pulmonale oder kardiale Begleiterkrankungen beeinflusst ⁷².

Der 6-Minuten-Gehtest ist der am häufigsten eingesetzte submaximale Belastungstest und daher eine Standard-Untersuchung bei PAH ⁷². Die 6MWD fungierte auch als primärer Endpunkt in zahlreichen Zulassungsstudien für gezielte PAH-Therapien. Im Kölner Zentrum wird der 6-Minuten-Gehtest standardisiert nach den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt ⁷⁷. Damit bot sich die Möglichkeit einer guten Vergleichbarkeit mit Testergebnissen anderer Zentren. Andererseits kann die 6MWD auch durch Begleiterkrankungen (z.B. pulmonal, kardial, orthopädisch) beeinflusst werden, die in unsere Auswertung der Untersuchungsparameter nicht strukturiert mit aufgenommen wurden ⁷². Jedoch wurden limitierende Faktoren für die Interpretation der 6MWD in der Regel dokumentiert. Auch wenn daher weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der

6MWD eindeutig auf die spezifische PAH-Therapie zurückgeführt werden kann, gilt dieser Parameter als einer der etabliertesten zur Erfassung des Therapieerfolgs bzw. Krankheitsverlaufs bei PAH.

Trotz der zunehmenden Entwicklung neuer PH-Biomarker ist das NT-proBNP immer noch der am häufigsten eingesetzte und am meisten evidenzbasierende Biomarker^{72,87}. In dieser Arbeit konnte eine hohe Datendichte der NT-proBNP-Werte erreicht werden, da auch in anderen Zentren bestimmte Werte, gleiche Normwerte vorausgesetzt, berücksichtigt werden konnten. Wie bereits erläutert, zeigt das NT-proBNP das Ausmaß der Rechtsherzbelastung, erlaubt jedoch keinen Rückschluss auf ihre Ätiologie⁷². Hierbei wurde gewährleistet, durch eine Ausreißer-Analyse und durch Ausschluss der durch eine höhergradige Niereninsuffizienz falsch hohen NT-proBNP-Werte, eine entsprechende Beeinflussung zu verhindern.

Bei den drei Verlaufsparemtern WHO-FC, 6-Minuten-Gehstrecke und NT-proBNP handelt es sich um gängige Parameter zur Einschätzung des Risikoprofils und Abschätzung der Prognose^{75,88}. Sie sind sowohl Teil der empfohlenen Risikostratifizierung der europäischen Leitlinien (ESC/ERS)¹ als auch des gängigen REVEAL-Risk-Scores⁸⁹ und wurden dementsprechend in zahlreichen anderen Studien verwendet^{88,90}.

Zusätzlich zu den hier registrierten Parametern werden grundsätzlich bei Verlaufsuntersuchungen auch klinische Parameter wie periphere Ödeme, Schwindel oder stattgehabte Synkopen sowie Echokardiographie-Messwerte erhoben. Da diese jedoch nicht Teil der empfohlenen Risikostratifizierung zum Follow-up sind, wurden sie im Rahmen dieser Arbeit wie auch in vergleichbaren nationalen Studien nicht berücksichtigt^{72,86,88,91}.

5.3. Bedeutung des Alters und Auswahl der berücksichtigten Komorbiditäten

Bei der Auswertung der Altersverteilung fiel in unserem Kollektiv ein hohes Durchschnittsalter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt von 61,4 Jahren auf. Lange Zeit galt die PAH als Erkrankung vor allem junger Patienten bei weiblicher Prädominanz¹⁴. In jüngeren Studien fällt jedoch gehäuft ein höheres Durchschnittsalter auf, wie es auch in dieser Arbeit festzustellen ist. Hier können die Werte des Durchschnittsalters zum Diagnosezeitpunkt großer nationaler Register bzw. Studien zum Vergleich herangezogen werden, wie etwa das amerikanische REVEAL-Register ($50,1 \pm 14,4$ Jahre)¹⁸, das nationale französische Register (50 ± 15 Jahre)⁹¹ sowie insbesondere das COMPERA-Register (nur IPAH: 65 ± 15 Jahre)¹⁷. Diese Veränderung wird in der Literatur auch oft als „change of phenotype“ bezeichnet⁹². Dies stellt neben Begleiterkrankungen einen Hinweis auf einen erhöhten Anteil von Patienten mit „atypischer PAH“ dar¹⁷.

In unserer Kohorte fiel ein für diese Erkrankung typischer, deutlich größerer Frauenanteil (72 %) auf. Diese Dominanz des weiblichen Geschlechts zeigt sich auch in den bereits oben genannten großen nationalen Registern bzw. Studien (REVEAL 80 %¹⁸, französisches

Register 65 % ⁹¹; COMPERA (nur IPAH) 60 % ¹⁷). In letzterer fiel jedoch auf, dass die Anzahl von weiblichen und männlichen Erkrankten sich im hohen Alter annähert ¹⁷.

Insgesamt wurden acht kardiopulmonale Komorbiditäten in dieser Studie erfasst. Hierzu zählten koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, COPD, Lungenfibrose, Adipositas und Niereninsuffizienz. Für die „atypische PAH“ wurden vier kardiometabolische Komorbiditäten berücksichtigt, die bereits als Ausschlusskriterien in der AMBITION-Studie verwandt wurden (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Adipositas) und auf der Kölner Konsensus-Konferenz zur Unterscheidung zwischen „typischen“ und „atypischen“ Patienten herangezogen wurden ^{46,68}. Weiterhin wurden Vorhofflimmern und eine Niereninsuffizienz registriert, und Lungenfibrose bzw. COPD durften entsprechend der klinischen Klassifikation nur milde ausgeprägt sein ¹. Der häufigste Risikofaktor war die arterielle Hypertonie. Sie war bei über der Hälfte der Patienten verzeichnet. Etwas seltener fanden sich in absteigender Häufigkeit Niereninsuffizienz, Adipositas, KHK, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Lungenfibrose und COPD. Besonders das Auftreten von KHK, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern überwog in der „goal-oriented Therapy“-Gruppe.

Begleiterkrankungen wurden in unserer Analyse nur zum Baseline-Zeitpunkt erfasst. Entsprechend der langen Krankheitsdauer könnten im Verlauf jedoch weitere Komorbiditäten entstanden bzw. diagnostiziert worden sein, die ebenfalls Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnten.

Es gilt zu beachten, dass die Zulassungsstudien der spezifischen PAH-Medikamente in der Regel an jüngeren Patientenkollektiven und nach strengen Ausschlusskriterien bei Vorliegen zahlreicher Komorbiditäten durchgeführt wurden ⁴⁶. Bislang mangelte es an randomisiert kontrollierten Studien, die atypische Patienten in ihre Analyse einschlossen. Im Jahr 2019 wurden die Patienten, die nach Anwendung der Ausschlusskriterien von der AMBITION-Studie primär ausgenommen wurden, in einer post-hoc Analyse in Hinblick auf ihr Therapieansprechen auf eine frühen Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie in einer Studie von McLaughlin et al. untersucht ⁷⁰. Es war die bislang größte Analyse aus einer randomisierten kontrollierten Studie dieser Art. Hier zeigte sich auch bei diesem Patientenstamm mit hohem Durchschnittsalter und Vorliegen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren ein Erfolg der frühen Kombinationstherapie. Dieser fiel jedoch geringer als bei der ursprünglichen Untersuchungsgruppe aus, die den bisher untersuchten typischen PAH Patienten entsprach ⁷⁰. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer post-hoc Analyse der GRIPHON-Studie zu Selexipag ⁹³.

5.4. Initiale Therapiestrategie bei Diagnosestellung

Der erste Teil der Arbeit fokussierte auf die initiale Therapiestrategie einer initialen Kombinationstherapie (in der Regel aus ERA und PDE5i) versus „Goal-oriented Therapy“. Erwartungsgemäß waren Patienten der letzten Gruppe älter und wiesen eine moderatere Beeinträchtigung der Hämodynamikwerte auf.

Zudem wurden die bereits initial einer Kombinationstherapie zugeführten Patienten auch zum Zeitpunkt des Follow-up deutlich häufiger (95,7 % vs. 57,3 %) mit einer Kombinationstherapie behandelt.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der AMBITION-Studie ⁶⁸ und anderer Studien, die eine initiale oder früh-sequenzielle Kombinationstherapie untersucht haben ^{84,94}, zeigten sich in unserem Kollektiv ausgeprägtere Verbesserungen des NT-proBNP-Wertes (Abnahme um ca. 50 %), der 6MWD (Zunahme um ca. 10 %) und der der WHO-FC durch die initiale Kombinationstherapie im Vergleich mit einer „Goal-oriented Therapy“. Da diese Parameter auch entscheidend in die Risikostratifikation der PAH nach dem ESC/ERS 4-Strata-Modell eingehen ^{95,96}, ist insgesamt von einem prognostisch bedeutsamen Unterschied auszugehen. Das Durchschnittsalter in der initialen Kombinationstherapie-Gruppe lag zum Diagnosezeitpunkt mit 56,6 Jahren deutlich unter dem der „goal-oriented“-Gruppe mit 63,7 Jahren. Eine Eskalation auf eine duale Kombination innerhalb weniger Wochen stellt sich auch aufgrund der Nebenwirkungen der spezifischen PAH-Medikamente und einer schlechteren Verträglichkeit bei älteren Patienten häufig schwierig dar, weshalb die Medikamente oftmals langsam eingeschlichen werden ¹. Das niedrigere Alter der initialen Kombinationstherapie-Gruppe dürfte daher eine Erklärung dafür sein, dass diese Patienten häufiger direkt eine duale Therapie erhielten.

Das Therapieregime nach 3 Monaten entsprach in etwa dem großer Register-Studien. Hierzu zählt unter anderem das prospektive, multizentrisch angelegte „COMPERA-Register“, das Daten von Patienten aus allen Nizza-Klassen umfasst ¹⁷. Es wurden inzidente Patienten eingeschlossen, die mit einer neu eingeleiteten Therapie (begonnen maximal drei Monate vor Einschluss in das Register mit entsprechender Dokumentation) behandelt wurden. Für Patienten mit PAH zeigten sich deutliche Unterschiede in der Therapie nach 3 Monaten für unterschiedliche Phänotypen. Auch hier wurden ältere Patienten mit multiplen Komorbiditäten sowie solche mit pulmonalem oder kardialem Phänotyp deutlich seltener mit einer Kombinationstherapie behandelt ^{19,85,97,98}. Darüber hinaus zeigten sich ähnliche Beobachtungen auch in einem britisch-irländischen Register ⁹⁹, dem französischen PH-Register ⁹¹, dem schwedischen Register („SPAHR“) ⁸⁶, einem Register mit Daten aus den USA ¹⁸, sowie einem Register eines anderen deutschen PH-Zentrums (Gießen), das Daten von Patienten aller PH-Gruppen im Zeitraum von 1993 bis 2011 umfasst ¹⁰⁰. Als weiterer Vergleich dient auch eine monozentrisch durchgeführte spanische Studie, welche Daten von

1984 bis 2004 dokumentiert hat ¹⁰¹. Betrachtet man Studien bzw. Register, die in anderen Ländern angelegt wurden, gilt es grundsätzlich zu beachten, dass die Genese der PH und die Therapie, insbesondere in Ländern mit eingeschränktem Zugang zu spezialisierter Diagnostik und Medikamenten, stark abweichen können, und die Ergebnisse dieser Studien nicht zwingend Rückschlüsse auf das deutsche Patientenkollektiv erlauben.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer seit Diagnosestellung betrug insgesamt 4,3 Jahre. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen sowie eine große Bandbreite zwischen Minimum- und Maximum-Wert. Der Vergleich des Baseline- und des Follow-up-Datums fand folglich zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt, was die Vergleichbarkeit erschwerte. So könnte die Therapie bei zwei Patienten einen ähnlich positiven Effekt erzielt haben, dieser kann jedoch bei einem längeren Krankheitsverlauf eines Patienten nicht mehr ersichtlich sein. Die Gruppe initiale Kombinationstherapie, die eine durchschnittlich ca. 30 % kürzere Krankheitsdauer aufwies, zeigte auch ein besseres Outcome zum Follow-up-Zeitpunkt. Dieser positive Effekt könnte demnach nicht nur der Wirkung der spezifischen Therapien zuzuordnen sein, sondern auch durch die kürzere Krankheitsdauer verursacht worden sein.

5.5. Kombinations- versus Monotherapie zum Follow-up-Zeitpunkt

Der zweite Teil der Arbeit untersuchte die klinischen Veränderungen nach eingeleiteter PAH-Therapie in Abhängigkeit der Therapiestrategie zum Follow-up-Zeitpunkt. Hierzu erfolgte eine erneute Einteilung und Auswertung des Patientenkollektivs abhängig vom Therapie-Status beim letzten Follow-up in die Gruppen Monotherapie (N = 64) und Kombinationstherapie (N = 148). In der Monotherapie-Untersuchungsgruppe wurden alle Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt des letzten Follow-up's eine Monotherapie erhielten. In dieser Gruppe sind zum einen Patienten, die so gut auf die Therapie ansprachen, dass eine Eskalation nicht indiziert war, zum anderen sind es Patienten, die zwar eine Eskalation erhielten, bei denen diese aber aus bestimmten Gründen, wie z.B. Unverträglichkeit, abgesetzt wurde.

In der Monotherapie-Gruppe zeigte sich eine signifikant kürzere Krankheitsdauer (3,1 gegenüber 4,8 Jahren), jedoch ein höheres Alter zum Diagnosezeitpunkt (ca. 68 Jahre gegenüber 59 Jahren in der Kombinationstherapie-Gruppe). Die Baseline-Hämodynamik-Werte (PAPmean, PAPsyst, PAPdiast, TPG, DGP, PVR und Pulsdruck) waren signifikant niedriger, wohingegen das HZV und der CI signifikant höher als in der Kombinationstherapie-Gruppe waren. Diese Daten implizieren einen niedrigeren hämodynamischen Schweregrad und eine besser erhaltene kardiale Funktion in der Monotherapie-Gruppe.

Jedoch zeigten sich auch hier in beiden Gruppen unterschiedliche phänotypische Charakteristika. Im Hinblick auf die getroffenen Therapieentscheidungen ist beim Vergleich der Mono- und Kombinationstherapie-Gruppen besonders auf das höhere Lebensalter sowie

das am ehesten damit einhergehende häufigere Auftreten von Komorbiditäten in der Monotherapie-Gruppe zu verweisen (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern statistisch signifikant). Die Begleiterkrankungen könnten auch hier dafür verantwortlich sein, dass weitere Therapieeskalationen nicht angestrebt oder nicht vertragen wurden.

Als Monotherapie wurde meist ein PDE5i eingesetzt. Diese Vorgehensweise spiegelt sich auch in der Gießener Registerstudie wieder ¹⁰⁰. Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen lag jedoch in vorherigen Studien ^{100,101} eine deutlich höhere Anzahl von Monotherapien im Vergleich zu Kombinationstherapien vor und unterstreicht somit die Aktualität der Daten und das zeitgemäße Vorgehen in Bezug auf Therapieentscheidungen in dem hier untersuchten Kollektiv.

Ähnlich der initialen Therapie zeigte sich auch für den Follow-up-Zeitpunkt ein Vorteil der Kombinationstherapie im Sinne einer ausgeprägteren Verbesserung prognoserelevanter klinischer Parameter (6-Minuten-Gehstrecke, NT-proBNP).

Jedoch zeigten sich für die WHO-FC in beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Veränderungen zwischen Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt. In der Monotherapie-Gruppe zeigen sich initial nicht signifikant niedrigere NT-proBNP-Werte, welche jedoch zum Follow-Up-Zeitpunkt signifikant höher liegen. Hingegen sieht man in der Analyse der durchschnittlichen Veränderung in der Kombinationstherapie-Gruppe eine signifikante Abnahme und somit Verbesserung der NT-proBNP-Werte gegenüber denen der Monotherapie-Gruppe. Dementsprechend zeigt sich auch in der hier vorliegenden Arbeit ein deutlich positiver Einfluss auf diesen wichtigen prognostischen Parameter durch eine Kombinationstherapie.

5.6. Therapieumstellungen im Kontext der AMBITION-Studie

Die AMBITION-Studie, eine multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie der Phasen 3 und 4, untersuchte eine Kombinationstherapie mit dem ERA Ambrisentan und dem PDE5i Tadalafil bei neu diagnostizierter PAH, verglichen mit einer Monotherapie mit nur einem dieser beiden Wirkstoffe ⁶⁸. Die Studie zeigte einen deutlichen Vorteil der initialen Kombinationstherapie, die Ereignisrate („Zeit bis zum klinischen Versagen“) war deutlich niedriger als in der Monotherapie-Gruppe (HR = 0,50; 95 % CI 0,35, 0,75; $p < 0,001$) ⁶⁸. Dies hat sukzessive zu einer Änderung der Empfehlungen zur initialen Therapiestrategie bei PAH geführt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde nun der Einfluss der AMBITION-Studie nach Veröffentlichung der Studienergebnisse auf die Behandlungsstrategie der Kölner Patienten untersucht.

Als Veröffentlichungsdatum der AMBITION-Studie wurde die Vorstellung auf dem ERS-Kongress 2014 gewählt ¹⁰². Die volle Publikation der Studie erfolgte im New England Journal

of Medicine 2015. Es ist jedoch davon auszugehen, dass allen Ärzten des Kölner PH-Zentrums bereits durch den ERS-Kongress die Ergebnisse der AMBITION-Studie bekannt waren und sie folglich ihre Patienten mit diesem Wissen ab dem ERS-Kongress 2014 behandelten. Im Rahmen der Auswertung wurde zudem berücksichtigt, dass die Patienten sich leitliniengerecht in einem Zeitraum von maximal sechs Monaten wieder vorgestellt haben mussten und dadurch eine entsprechende Latenz der Therapie-Umstellung erwartbar war.

Unsere Analyse ergab, dass innerhalb der sieben Monate nach Veröffentlichung der Ergebnisse der AMBITION-Studie am Kölner Zentrum 19 der 52 auf Monotherapie befindlichen Patienten (entsprechend 36,5 %) auf eine Kombinationstherapie umgestellt wurden. Hier stellt sich jedoch die Frage, warum die anderen 33 Patienten trotz der neuen Evidenz für eine Überlegenheit der Kombinationstherapie auf einer Monotherapie verblieben waren. Hierbei zeigte sich, dass die Patienten auf Monotherapie andere phänotypische Charakteristika hatten, älter waren und multiple Komorbiditäten aufwiesen. Sie wurden möglicherweise deshalb als nicht geeignet für eine Kombinationstherapie eingestuft. Eine weitere Analyse speziell der PAH-Patienten auf Monotherapie an erfahrenen deutschen Zentren ergab, dass die häufigsten genannten Gründe für eine Monotherapie eben Patienten mit multiplen Komorbiditäten sowie nicht erfolgreiche Eskalationsversuche waren, bei denen zusätzlich gegebene Substanzen aufgrund von Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen wieder abgesetzt werden mussten¹⁰³. Darüber hinaus könnten auch andere Ursachen für eine ausbleibende Eskalation innerhalb von sieben Monaten nach Veröffentlichung bestanden haben, z.B. Ablehnung durch den Patienten, Incompliance, vorherige Unverträglichkeit oder ein verzögertes Wiedervorstellen (> 6 Monate) im Zentrum. Zudem bleibt unklar, ob eine Eskalation wirklich aufgrund der Studien-Ergebnisse oder beispielsweise infolge klinischer Verschlechterung oder im Rahmen einer ohnehin geplanten Therapieerweiterung erfolgte.

5.7. Limitationen

Es muss auch auf methodische Limitationen und Schwächen der durchgeführten Analysen eingegangen werden. Hauptsächlich Limitationen sind die relativ kleine Patientenzahl (bei einer allerdings seltenen Erkrankung), und der monozentrische sowie retrospektive Charakter der Untersuchungen. Eine häufige Problematik, die sich in sämtlichen, vor allem retrospektiven Registerstudien zeigt, sind lückenhafte Datentabellen sowie Patienten, für die im Verlauf keine Informationen mehr vorliegen („lost to follow-up“). Auch in der vorliegenden Arbeit lagen nicht von jedem Patienten die benötigten Daten vollständig vor. Dies lag zum einen daran, dass einzelne Untersuchungen nicht durchgeführt worden waren, zum anderen daran, dass die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse lückenhaft war. Um die Anzahl der fehlenden Daten in dieser Studie möglichst gering zu halten, wurden sämtliche Quellen inklusive digitale Patientendokumentationen und Papierakten überprüft sowie Studienunterlagen gesichtet.

Ausgeschlossen von der Analyse wurden diese Patienten jedoch nicht, um einen „Selection Bias“ zu verhindern ⁹⁰.

Ähnlich wurde auch in anderen monozentrisch durchgeführten Studien vorgegangen. So wurden in der Gießener Studie Daten sämtlicher jemals betreuter Patienten aller PH-Klassen prospektiv von 1993 bis 2011 erhoben ¹⁰⁰. In der monozentrischen spanischen Studie wurden alle PAH-Patienten von 1984 bis 2014 eingeschlossen (ausgenommen Patienten mit Eisenmenger-Syndrom) ¹⁰¹. Auf diese Weise konnte in beiden Studien letztendlich auch das Risiko eines „Selection Bias“ minimiert werden.

Im Unterschied zu dieser Arbeit wurden in anderen Register-Studien einschließlich des COMPERA-Registers nicht nur Baseline- und die letzten Follow-up-Werte, sondern auch Verlaufsparemeter mindestens sechsmonatlich erhoben ¹⁷. Gerade angesichts der heterogenen Krankheitsdauer in den Untersuchungsgruppen dieser Arbeit ist dies eine Limitation, und die Erfassung mehrerer Zeitpunkte würde ggfs. einen besseren Vergleich der tatsächlich erzielten Therapieerfolge ermöglichen.

Die Anzahl fehlender Werte wie auch der LFU-Patienten konnte durch die Erweiterung des Beobachtungszeitraums (zweite Phase der Datenerhebung bis Ende 2018) reduziert werden. Dennoch waren 24 der insgesamt 212 Patienten „lost to follow-up“. Dies entspricht einem Anteil von 11 % und ist im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch. In der Gießener Studie lag die Anzahl bei 7,8 % LFU-Patienten (von allen erhobenen PH-Klassen) ¹⁰⁰ und in der monozentrischen spanischen Studie bei 4 % ¹⁰¹.

Für die Analyse der Sterblichkeit wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Hierbei wurden nur Patienten mit eingeschlossen, die im Jahr 2016 lebten und in der Spezialambulanz erschienen oder bei denen es sich um neu diagnostizierte Patienten handelte. Dies könnte zu einem „immortal time bias“ geführt haben, da bereits Verstorbene von der Analyse ausgeschlossen wurden ⁹⁰. Im Rahmen der Nachbeobachtung ergab sich so eine absolute Zahl von 17 Todesfällen. Nach 5-Jahren lebten noch über 80 % der Patienten, die solange nachverfolgt werden konnten. Das ist eine deutlich höhere Zahl als in der britischen Registerstudie (5-Jahres-Überlebensrate: 57 %) ⁸⁹ und dem REVEAL-Register (5-Jahres-Überlebensrate nur IPAH: 61 %) ¹⁰⁴ bzw. im Gießener Zentrum (5-Jahres-Überlebensrate 59,4 %). Durch dieses Bias gilt es, die Mortalitätsdaten dieser Arbeit mit Vorsicht zu interpretieren. In dem schwedischen PAH-Register (SPAHR) und dem COMPERA-Register wurden neben der Mortalität insgesamt auch eine Kaplan-Meier-Analyse je nach Risikogruppe entworfen, in der sich das längste Überleben in der „niedrig“-Risikogruppe zeigte ^{17,86}. Dies erfordert jedoch deutlich größere Fallzahlen, so dass monozentrisch durchgeführte Studien bzw. Register wie auch das Gießener PH-Register ähnlich unserer Auswertung solche Analysen nicht durchführten ¹⁰⁰.

5.8. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten lassen folgende Schlussfolgerungen zu: 1. Eine initiale Kombinationstherapie ist bei Patienten mit einer PAH gegenüber einer „Goal-oriented Therapy“ im klinischen Alltag mit einem verbesserten klinischen Ansprechen verbunden und führt zu einer ausgeprägteren Verbesserung prognoserelevanter Parameter; 2. Auch die längerfristige Therapiestrategie während des Follow-up zeigte einen Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie im Hinblick auf ein besseres klinisches Ansprechen; 3. Die Ergebnisse der AMBITION-Studie wurden im Rahmen der klinischen Routineversorgung rasch umgesetzt und ein Großteil der Patienten nach Bekanntwerden der Daten auf eine Kombinationstherapie eskaliert; 4. Ein Einfluss auf das Überleben konnte in der begrenzten Anzahl von Patienten und unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen nicht gezeigt werden.

Obgleich sich die Behandlungsmöglichkeiten während der letzten zwei Jahrzehnte erheblich verbessert haben, weisen Patienten weiterhin eine deutliche Einschränkung ihrer Belastungstoleranz und ein erhebliches Mortalitätsrisiko auf. Insofern müssen die Behandlungsstrategien unter Nutzung der aktuell verfügbaren Medikamente weiter verbessert und neue Wirkprinzipien entwickelt werden. Einige vielversprechende Medikamente befinden sich derzeit in klinischer Erprobung. Zukünftig muss der additive Wert solcher Therapien zu den bestehenden Behandlungsoptionen untersucht werden. Zudem wird eine weitere wichtige Aufgabe der Zukunft sein, die Phänotypisierung von PAH-Patienten zu verbessern und die Besonderheiten eines wachsenden „atypischen“ Patientenlientels zu erkennen und differenziert zu behandeln. In diesem Kontext muss auch ein bewusster, die Ressourcen des Gesundheitssystems schützender Einsatz hinsichtlich der spezifischen PAH-Therapien gewährleistet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; **37**(1): 67-119.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**(25 Suppl): D42-50.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; **34**(4): 888-94.
4. Kovacs G, Avian A, Tschermer M, et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. *Chest* 2014; **146**(6): 1486-93.
5. Assad TR, Maron BA, Robbins IM, et al. Prognostic Effect and Longitudinal Hemodynamic Assessment of Borderline Pulmonary Hypertension. *JAMA Cardiol* 2017; **2**(12): 1361-8.
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; **43**(38): 3618-731.
7. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; **4**(4): 306-22.
8. Bussotti M, Sommaruga M. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension: impact and management challenges. *Vasc Health Risk Manag* 2018; **14**: 349-60.
9. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *International Journal of Cardiology* 2016; **203**: 612-3.
10. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2017; **114**(5): 73-84.
11. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. [Clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; **141**(S 01): S10-S8.
12. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**(12 Suppl S): 5S-12S.
13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**(1).
14. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; **107**(2): 216-23.
15. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; **115**(5): 343-9.
16. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; **122**(2): 156-63.
17. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; **168**(2): 871-80.
18. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; **137**(2): 376-87.
19. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; **68**(4): 368-78.
20. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; **53**(1).

21. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; **31**(17): 2080-6.
22. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Romanazzi S, Branzi A. Pharmacological impact on right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal Supplements* 2007; **9**(suppl_H): H68-H74.
23. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**(1 Suppl): S10-9.
24. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**(1 Suppl): S20-31.
25. <Pathobiologie, Pathologie und Genetik der pulm.pdf>.
26. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; **272S**: 53-62.
27. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012; **126**(8): 975-90.
28. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; **31**(9): 913-33.
29. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000; **102**(14): 1718-23.
30. Presberg KW, Dincer HE. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003; **9**(2): 131-8.
31. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; **26**(143).
32. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin* 2016; **34**(3): 435-41.
33. Tudor RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**(25 Suppl): D4-12.
34. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013; **22**(130): 535-42.
35. Wryobeck JM, Lippo G, McLaughlin V, Riba M, Rubenfire M. Psychosocial aspects of pulmonary hypertension: a review. *Psychosomatics* 2007; **48**(6): 467-75.
36. Pieper PG, Hoendermis ES. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Neth Heart J* 2011; **19**(12): 504-8.
37. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol Pol* 2019; **77**(3): 245-326.
38. Kiely DG, Condliffe R, Wilson VJ, Gandhi SV, Elliot CA. Pregnancy and pulmonary hypertension: a practical approach to management. *Obstet Med* 2013; **6**(4): 144-54.
39. Wijeratne DT, Lajkosz K, Brogly SB, et al. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; **11**(2): e003973.
40. Galie N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**(1).
41. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; **63**(11): 3522-30.
42. Colman R, Whittingham H, Tomlinson G, Granton J. Utility of the physical examination in detecting pulmonary hypertension. A mixed methods study. *PLoS One* 2014; **9**(10): e108499.
43. Sutton G, Harris A, Leatham A. Second heart sound in pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1968; **30**(6): 743-56.

44. Held M, Linke M, Jany B. [Echocardiography and right heart catheterization in pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; **139**(30): 1511-7.
45. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; **30**(5): 914-21.
46. Hoeper MM, Apitz C, Grunig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; **272S**: 37-45.
47. Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, et al. Positive Vasoreactivity Testing in Pulmonary Arterial Hypertension: Therapeutic Consequences, Treatment Patterns, and Outcomes in the Modern Management Era. *Circulation* 2024; **149**(20): 1549-64.
48. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; **48**(5): 680-4.
49. Tudorache I, Sommer W, Kuhn C, et al. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension--awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling. *Transplantation* 2015; **99**(2): 451-8.
50. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* 2013; **14**: 104.
51. Gerhardt F, Dumitrescu D, Gartner C, et al. Oscillatory whole-body vibration improves exercise capacity and physical performance in pulmonary arterial hypertension: a randomised clinical study. *Heart* 2017; **103**(8): 592-8.
52. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; **114**(14): 1482-9.
53. Olsson KM, Halank M, Egenlauf B, et al. Decompensated right heart failure, intensive care and perioperative management in patients with pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; **272S**: 46-52.
54. Grunig E, Benjamin N, Kruger U, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; **272S**: 30-6.
55. Burns RM, Peacock AJ, Johnson MK, Church AC. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respir Med* 2013; **107**(2): 298-304.
56. Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **371**(9630): 2093-100.
57. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; **346**(12): 896-903.
58. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; **117**(23): 3010-9.
59. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; **369**(9): 809-18.
60. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; **119**(22): 2894-903.
61. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; **353**(20): 2148-57.
62. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; **369**(4): 330-40.
63. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; **334**(5): 296-301.
64. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; **347**(5): 322-9.

65. 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**(6): 800-4.
66. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, et al. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**(12): 1586-9.
67. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; **373**(26): 2522-33.
68. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; **373**(9): 834-44.
69. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; **43**(6): 1691-7.
70. McLaughlin VV, Vachieri JL, Oudiz RJ, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 2019; **38**(12): 1286-95.
71. Olschewski H, Behr J, Bremer H, et al. Pulmonary hypertension due to lung diseases: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; **272S**: 63-8.
72. Leuchte HH, Ten Freyhaus H, Gall H, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; **272S**: 20-9.
73. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009; **84**(7): 586-92.
74. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; **114**(13): 1417-31.
75. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; **39**(3): 589-96.
76. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013; **144**(1): 160-8.
77. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**(1): 111-7.
78. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007; **131**(2): 402-9.
79. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**(7): 744-50.
80. Cea LB. Natriuretic peptide family: new aspects. *Current medicinal chemistry Cardiovascular and hematological agents* 2005; **3**(2): 87-98.
81. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**(4): 780-8.
82. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; **25**(2): 244-9.
83. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; **122**(2): 164-72.
84. Kramer T, Nattmann P, Gerhardt F, et al. Impact of rapid sequential combination therapy on distinct haemodynamic measures in newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *ESC Heart Fail* 2024; **11**(3): 1540-52.
85. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023; **42**(1): 102-14.

86. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; **39**(47): 4175-81.
87. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; **32**(2): 503-12.
88. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; **50**(2).
89. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 2019.
90. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**(25 Suppl): D51-9.
91. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**(9): 1023-30.
92. Rosenkranz S, Dumitrescu D. Pulmonary Hypertension-Back to the Future. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; **70**(11): 901-4.
93. Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2022; **24**(1): 205-14.
94. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; **78**(14): 1393-403.
95. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022; **60**(1).
96. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022; **59**(6).
97. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 2020; **39**(12): 1435-44.
98. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(10): 937-48.
99. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(8): 790-6.
100. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017; **36**(9): 957-67.
101. Quezada Loaiza CA, Velazquez Martin MT, Jimenez Lopez-Guarch C, et al. Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; **70**(11): 915-23.
102. Gilead Sciences I. First-Line Combination of Ambrisentan and Tadalafil Reduces Risk of Clinical Failure Compared to Monotherapy in Pulmonary Arterial Hypertension Outcomes Study. 2014. <https://www.gilead.com/news/news-details/2014/first-line-combination-of-ambrisentan-and-tadalafil-reduces-risk-of-clinical-failure-compared-to-monotherapy-in-pulmonary-arterial-hypertension-outcomes-study> (accessed 20.10.2024).
103. Wissmuller M, Xanthouli P, Benjamin N, et al. Profiles and treatment patterns of patients with pulmonary arterial hypertension on monotherapy at experienced centres. *ESC Heart Fail* 2022; **9**(5): 2873-85.
104. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012; **40**(3): 604-11.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht des Gesamtkollektivs (N=212) und der prä-spezifizierten Analysen (Untersuchungszeitpunkte, jeweilige Vergleichsgruppen).....	31
Abbildung 2: Beispiel für Änderung der Behandlungsstrategie in zeitlichem Zusammenhang zum Datum der AMBITION-Studienvorstellung.....	32
Abbildung 3: Kardiopulmonale Hämodynamik bei Diagnose im Gruppenvergleich.	38
Abbildung 4: Absolute und relative Veränderung der WHO-Funktionsklasse beider Untersuchungsgruppen.....	43
Abbildung 5: Absolute und relative Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke beider Untersuchungsgruppen.....	45
Abbildung 6: Absolute und relative Veränderungen des NT-proBNP beider Untersuchungsgruppen.....	47
Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeiten.....	48
Abbildung 8: Absolute und relative Veränderungen der WHO-Funktionsklasse vom Baseline- zum Follow-up-Zeitpunkt im Gruppenvergleich.....	53
Abbildung 9: Absolute und relative Veränderungen der 6-Minuten Gehstrecke vom Baseline- zum Follow-up-Zeitpunkt im Gruppenvergleich.....	55
Abbildung 10: Absolute und relative Veränderungen des NT-proBNP vom Baseline- zum Follow-up-Zeitpunkt im Gruppenvergleich.....	57
Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeiten der Monotherapie-Gruppe (rot) und der Kombinationstherapie-Gruppe (blau)	58

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Einteilung der pulmonalen Hypertonie*	13
Tabelle 2: Nizza-Klassifikation aus den 2016 ESC/ERS Guidelines ¹	14
Tabelle 3: Retrospektiv erhobene Parameter.....	25
Tabelle 4: Berechnete Parameter	26
Tabelle 5: WHO-FC (World Health Organization-Functional Classification) ^{2,74}	28
Tabelle 6: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	34
Tabelle 7: Prävalenz relevanter Komorbiditäten	35
Tabelle 8: Messwerte der initialen Rechtsherzkatheter Untersuchung	36
Tabelle 9: Anzahl der jeweiligen Therapien zum Follow-up-Zeitpunkt.....	39
Tabelle 10: Gezielte PAH-Therapien und Behandlungsstrategien unter Berücksichtigung der Substanzklassen	39
Tabelle 11: Langzeitsauerstoff-Behandlung.....	40

Tabelle 12: WHO-FC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Baseline)	41
Tabelle 13: WHO-FC während Follow-up	42
Tabelle 14: 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline und Follow-up.....	44
Tabelle 15: NT-proBNP zu Baseline und Follow-up.....	46
Tabelle 16: Patienten-Charakteristika und deskriptive Statistik der Monotherapie- und Kombinationstherapie-Gruppen	49
Tabelle 17: Alter und Krankheitsdauer – Monotherapie-Gruppe im Vergleich zur Kombinationstherapie-Gruppe	49
Tabelle 18: Hämodynamische Messwerte der initialen Rechtsherzkatheteruntersuchung....	50
Tabelle 19: Deskriptive Statistik der Komorbiditäten.....	51
Tabelle 20: WHO-FC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Baseline)	52
Tabelle 21: WHO-FC zum Follow-up	52
Tabelle 22: 6-Minuten-Gehstrecke zu Baseline und Follow-up.....	54
Tabelle 23: NT-proBNP zu Baseline und Follow-up.....	56