

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

**Effekte einer früh-sequenziellen dualen
Kombinationstherapie auf die pulmonale
Hämodynamik und Risikostratifizierung bei Patienten
mit neu diagnostizierter pulmonal arterieller
Hypertonie**

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

vorgelegt von
Phillip Nattmann
aus Siegen

promoviert am 22. Dezember 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. S. Rosenkranz
2. Gutachter: Privatdozent Dr. rer. nat. R. Stehle

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit 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 keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung 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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik & Poliklinik für Innere Medizin III der Universität zu Köln ermittelt.

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 22.12.2022



Unterschrift: Phillip Nattmann

In tiefer Dankbarkeit gewidmet Herrn Stabsfeldwebel Gunther Bender,
ohne den dies vielleicht niemals möglich geworden wäre.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 7 |
| 1 ZUSAMMENFASSUNG | 9 |
| 2 EINLEITUNG | 11 |
| 2.1 Definition und geschichtlicher Hintergrund | 11 |
| 2.2 Klassifikation und Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie | 13 |
| 2.3 Typische PAH und PAH mit Komorbiditäten | 16 |
| 2.4 Klinische Symptome der PAH | 16 |
| 2.5 Medikamentöse Therapie der PAH | 17 |
| 2.5.1 Phosphodiesterase-5-Hemmer | 17 |
| 2.5.2 Stimulatoren der löslichen Guanylatzyclase | 18 |
| 2.5.3 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten | 19 |
| 2.5.4 Prostazyklin-Analoga und Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten | 19 |
| 2.5.5 Gezielte Kombinationstherapien | 20 |
| 2.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit | 21 |
| 3 MATERIAL UND METHODEN | 22 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 22 |
| 3.2 Diagnostische Tests der pulmonalen Hypertonie | 24 |
| 3.2.1 Elektrokardiogramm | 25 |
| 3.2.2 Röntgen-Thorax | 26 |
| 3.2.3 Laborparameter | 26 |
| 3.2.4 6-Minuten-Gehtest | 27 |
| 3.2.5 Transthorakale Echokardiographie | 28 |
| 3.2.6 Rechtsherzkatheter | 29 |
| 3.3 Risikostratifikation | 30 |
| 3.4 Zeitlicher Ablauf der Untersuchung | 32 |
| 3.5 Statistische Auswertung | 34 |
| 4 ERGEBNISSE | 35 |
| 4.1 Patienten-Charakteristika | 35 |
| 4.2 Veränderungen hämodynamischer Parameter | 38 |
| 4.2.1 Pulmonal arterieller Mitteldruck (mPAP) | 38 |

| | | |
|-------|--|-----------|
| 4.2.2 | Pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) | 39 |
| 4.2.3 | Rechts-atrialer Druck (RAP) | 40 |
| 4.2.4 | Herz-Zeit-Volumen (HZV) und Herz-Index (CI) | 41 |
| 4.2.5 | Schlagvolumenindex (SVI) | 42 |
| 4.2.6 | Pulmonal-arterielle Compliance (PAC) | 42 |
| 4.3 | Effekte auf echokardiographische Parameter | 44 |
| 4.4 | 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) | 45 |
| 4.5 | Laborparameter | 46 |
| 4.6 | Risikostratifizierung & Prognosebeurteilung | 49 |
| 4.6.1 | Risikostratifizierung nach FPHN | 49 |
| 4.6.2 | Einfluss von Patientenalter und Komorbiditäten auf die Risikoentwicklung bei PAH | 55 |
| 5 | DISKUSSION | 58 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 65 |
| 7 | ANHANG | 75 |
| 7.1 | Abbildungsverzeichnis | 75 |
| 7.2 | Tabellenverzeichnis | 76 |
| 7.3 | Detaillauswertung | 77 |

Abkürzungsverzeichnis

BMI: Body-Mass-Index

BMPR2: Bone morphogenetic protein receptor 2

BNP: B-Typ natriuretisches Peptid

BPA: interventionelle Ballon-Angioplastie

cAMP: zyklisches Adenosinmonophosphat

cGMP: zyklisches Guanosinmonophosphat

CI: Herzindex (*Cardiac index*)

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CRP: C-reaktives Protein

CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

dPAP: diastolischer pulmonal-arterieller Druck

EKG: Elektrokardiogramm/-grafie

ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist

ERS: European Respiratory Society

ESC: European Society of Cardiology

FAC: fractional area change

GFR: glomeruläre Filtrationsrate

HFpEF: Heart Failure with preserved Ejection Fraction

HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction

HIV: human immunodeficiency virus

HPAH: hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie

IPAH: idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie

IP-Rezeptor: Prostazyklin-Rezeptor

IPF: idiopathische pulmonale Fibrose

KHK: koronare Herzkrankheit

LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck

mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule

mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck

NO: Stickstoffmonoxid

NTproBNP: n-terminal pro brain natriuretic peptide

PAC: pulmonal arterielle Compliance

PAH: pulmonal arterielle Hypertonie

PAWP: pulmonal arterieller Wedge-Druck

PDE-5: Phosphodiesterase-5

PEA: pulmonale Endarteriektomie

PH: pulmonale Hypertonie

PH-LHD: mit Linksherzerkrankungen assoziierte pulmonale Hypertonie

PRA: Prostazyklin Rezeptor-Agonist

PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand

RHK: Rechtsherzkatheter

RVEDD: rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

sGC: lösliche Guanylatzyklase

sPAP/PASP: systolischer pulmonal arterieller Druck

SVI: Schlagvolumenindex

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

TPG: transpulmonaler Druckgradient

WU: Wood-Einheiten (*Wood units*)

1 Zusammenfassung

Die Therapie-Strategien bei pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) haben sich während der letzten Jahre deutlich gewandelt. Anhand verschiedener multizentrischer Studien, wie beispielsweise der AMBITION-Studie, konnte die Überlegenheit einer initialen, dualen Kombinationstherapie mit Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE5i) und Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) gegenüber einer Monotherapie mit einer dieser Substanzklassen bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH im Hinblick auf eine Verringerung von Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen belegt werden. Jedoch wurden hämodynamische Parameter und deren Verlauf zur Beurteilung des Therapieansprechens in diesen Studien bisher nicht erfasst. Goldstandard zur Messung der kardiopulmonalen Hämodynamik bei Patienten mit PAH ist die Rechtsherzkatheter-Untersuchung (RHK). Die zusätzliche Erfassung weiterer klinischer Verlaufsparemeter lässt zudem eine Risikoklassifizierung innerhalb der frühen Nachsorge zu.

Ausgangspunkt der folgenden Auswertung sind 50 Patienten des Zentrums für pulmonale Hypertonie der Uniklinik Köln im Zeitraum von 2012 bis 2019. In das Patientenkollektiv wurden nur jene Patienten eingeschlossen, bei welchen eine PAH (Gruppe 1 der Nizza-Klassifikation) neu diagnostiziert wurde, die bis dato keinerlei gezielte medikamentöse PAH-Therapie erhalten hatten und die anschließend mit einer früh-sequenziellen Kombinationstherapie aus PDE5i oder sGC-Stimulator (sGC-S) und ERA therapiert wurden. Die Diagnose PAH wurde gemäß aktuellen Leitlinien bei allen Patienten invasiv per RHK bestätigt, und bei allen Patienten wurde zur Reevaluation der kardiopulmonalen Hämodynamik ein Verlauf-RHK durchgeführt. Ziel der Untersuchung war es, Änderungen der hämodynamischen Parameter nach Therapieeinleitung zu erfassen und mit klinischen Parametern und dem Risikostatus zu korrelieren.

Bei Diagnosestellung betrug das mittlere Alter der 50 Patienten $54,6 \pm 19,0$ Jahre, und 33 (66%) waren weiblichen Geschlechts. Anhand der invasiv per RHK gemessenen Werte konnten sechs bis acht Monate nach Therapiebeginn deutlich verbesserte Werte hämodynamischer Parameter aufgezeigt werden. So konnte eine Reduktion des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (mPAP) von zuvor $52,2 \pm 13,5$ mmHg auf $39,0 \pm 10,6$ mmHg (-25,3%) belegt werden. Zusätzlich zeigte sich eine deutliche Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) von $12,1 \pm 5,7$ auf $5,8 \pm 3,1$ WU (-52,1%) sowie ein Anstieg des Herzindex von $2,1 \pm 0,4$ auf $2,7 \pm 0,7$ ml/min/m² (+32,2%) (alle

p<0,05). In Übereinstimmung mit den verbesserten hämodynamischen Parametern zeigte sich auch ein Benefit hinsichtlich klinischer und echokardiographischer Verlaufsparemeter. So nahm die 6-Minuten-Gehstrecke von 336 m auf 389 m zu (+15,8%). Laborchemisch zeigte sich eine Abnahme des NTproBNP-Serumspiegels von $1.712 \pm 2.024,5$ ng/ml auf $506 \pm 549,9$ ng/ml (-70,4%), was eine deutliche Entlastung der rechten Herzanteile durch eine verminderte Nachlast widerspiegelt (p<0.05).

Innerhalb des untersuchten Kollektivs wurde je nach Vorhandensein kardiovaskulärer Komorbiditäten, welche die Pathogenese und den Krankheitsverlauf der PAH beeinflussen können (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Body-Mass-Index [BMI] >30 kg/m², koronare Herzkrankheit), zwischen „typischer PAH“ (<3 Komorbiditäten; n=37) und „PAH mit Komorbiditäten“ (≥3; n=13) unterschieden. Der Vergleich beider Gruppen im Hinblick auf das hämodynamische Ansprechen auf die gezielte PAH-Therapie zeigte innerhalb der Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“ eine geringere Ausprägung der Reduktion der untersuchten Verlaufsparemeter.

Zusammenfassend führt eine initiale, duale Kombinationstherapie mit PDE5i/sGC-S und ERA zu substanziellen Verbesserungen der kardiopulmonalen Hämodynamik sowie klinischer und echokardiographischer Parameter, resultierend in einem verbesserten Risikostatus. Dies zeigte sich sowohl bei Patienten mit „typischer PAH“ als auch in geringerem Ausmaß bei solchen mit „PAH mit Komorbiditäten“.

2 Einleitung

2.1 Definition und geschichtlicher Hintergrund

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronisch-progrediente Erkrankung mit konsekutiv erhöhtem pulmonal arteriellem Druck, einhergehend mit chronischer Rechtsherzbelastung und erhöhter Sterblichkeit. Häodynamisch ist die PH definiert durch eine Erhöhung des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (mPAP) auf Werte ≥ 25 mmHg in Ruhe (Normalwert 14 ± 3 mmHg) (Kovacs et al., 2018). Ein erhöhter PAP und gesteigerter pulmonaler Gefäßwiderstand erzeugen eine chronische Belastungssituation für das rechte Herz, welche über die Dauer durch eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate einhergeht. In der Endstrecke führt die Erkrankung meist über ein Versagen des rechten Herzens zum Tod (Ewert, 2014).

In Abhängigkeit des pulmonal arteriellen Wedge-Drucks (PAWP) wird häodynamisch zwischen prä- (≤ 15 mmHg) und post-kapillärer PH (>15 mmHg) unterschieden. Erstere ist zusätzlich durch einen gesteigerten pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) auf >3 WU charakterisiert. Ursächlich für eine Erhöhung des Pulmonalendrucks können chronische Linksherz- oder Lungenerkrankungen, sowie krankhafte Veränderungen oder Obstruktionen der Lungengefäße sein. Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist gekennzeichnet durch funktionelle und strukturelle, krankhafte Veränderungen der kleinen Widerstandsgefäße in der Lunge und führt häodynamisch zu einer präkapillären PH.

Als ursächlich für die Entstehung und Progression der PAH wird eine zunehmende Obliteration der Pulmonalarterien angesehen. Hierbei kommt es zu funktionellen (Vasokonstriktion) und strukturellen (Remodeling) Veränderungen mit zunehmender Verdickung der Gefäßwand und Reduktion des luminalen Gefäßdurchmessers der betroffenen, meist distal gelegenen Pulmonalarterien bzw. -arteriolen, mit konsekutiver Druck- bzw. Widerstandserhöhung. Entstehen kann dies auf dem Boden vasoproliferativer Prozesse mit endothelialer Dysfunktion und Überexpression von proliferativen und vasokonstriktorisches Substanzen wie Wachstumsfaktoren oder Endothelin-1 (Rubin et al., 2002) sowie einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin in der Gefäßwand. Die Reduktion des Gefäßdurchmessers resultiert entsprechend des physikalischen Gesetzes von Hagen-Poiseuille in einem erhöhten Druckaufwand für das rechte Herz. Zunächst kann der

Herzmuskel sich der steigenden Druckanforderung mit Größenzunahme und Vernetzung der Herzmuskelzellen anpassen. Mit steigenden Druckverhältnissen nimmt die Anpassungsfähigkeit des rechten Herzens jedoch ab und der erforderliche Druck kann gegen den erhöhten Gefäßwiderstand nicht länger aufrechterhalten werden. Resultierend aus der beschriebenen Pathogenese zeigt sich eine verminderte Sauerstoffaufnahme in der Lunge, bedingt durch die zunehmende Überlastung des rechten Herzens, sowie damit einhergehend eine reduzierte Pumpfunktion.

Die PH gilt bis heute als nicht heilbare Erkrankung. Als Erstbeschreiber der heute als idiopathische PAH bezeichneten Erkrankung gilt Julius Kolb. Dieser beschrieb im Jahr 1865, damals unter dem Begriff der „Endarteriitis pulmonalis deformans“, eine Veränderung der Lungengefäßwand und deren Verengung durch Zellproliferation (Olschewski et al., 2011). Oscar Brenner beschrieb im Jahr 1935 erstmalig für ein größeres Patientenklientel von an PH erkrankten Menschen die pathologische Veränderung der pulmonalen Gefäße mit der Proliferation und Hypertrophie der verschiedenen Gefäßwandschichten Tunica intima, media und adventitia (Brenner, 1935). In der Folge konnten in den frühen 1950er Jahren im Rahmen nun möglicher, standardisierter Katheteruntersuchungen Referenzwerte für die Druckverhältnisse des kleinen Kreislaufs und damit der pulmonalen Strombahn festgelegt werden. Die Definition der PH ergab sich schließlich erstmalig aus einer von der WHO einberufenen Expertenkonferenz im Jahr 1961 (Ewert, 2014). Seither wurden Fortschritte, Definitionen und Klassifikation der PH in größeren zeitlichen Abständen auf „Welt-Symposien zur pulmonalen Hypertonie“, zuletzt 2018 in Nizza, erarbeitet.

Mit Epoprostenol, einem Prostazyklin-Analogen, erhielt erst 1995 erstmalig ein Medikament die Zulassung für den Einsatz im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie. Auf Grund der intravenösen Darreichungsform gestaltete sich diese Therapie jedoch schwierig. Seither wurden Substanzen aus mehreren Wirkstoffklassen zur gezielten Therapie der PAH zugelassen (s. Kapitel 1.5), welche die Behandelbarkeit dieser Erkrankung deutlich verbessert haben (Ewert, 2014). Lag die mediane Überlebenszeit vor der Etablierung moderner Therapiemethoden bei lediglich 2,8 Jahren, so konnte durch die Entwicklung und Zulassung der spezifischen Wirkstoffe die 3-Jahres-Überlebensrate auf heute 70-80% gesteigert werden (Lücke et al., 2019). Die weitere Untersuchung der Wirksamkeit dieser Substanzklassen sowie evidenzbasierte Belege für die günstigsten Applikations- und Kombinationsformen sind daher im Rahmen der Erforschung dieser Erkrankung von aktuellem Interesse.

2.2 Klassifikation und Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie

Auf Grundlage ihrer jeweiligen Pathogenese wird die PH in verschiedene Untergruppen untergliedert. Im Rahmen des sechsten Weltsymposiums zur PH im Jahre 2018 entstand die aktuelle Nizza-Klassifikation der PH, bei der fünf Untergruppen der Erkrankung unterschieden werden (Simonneau et al., 2019) (Abb. 1). Diese Untergliederung ist klinisch relevant, da sich die Therapiestrategien der einzelnen Untergruppen fundamental unterscheiden.

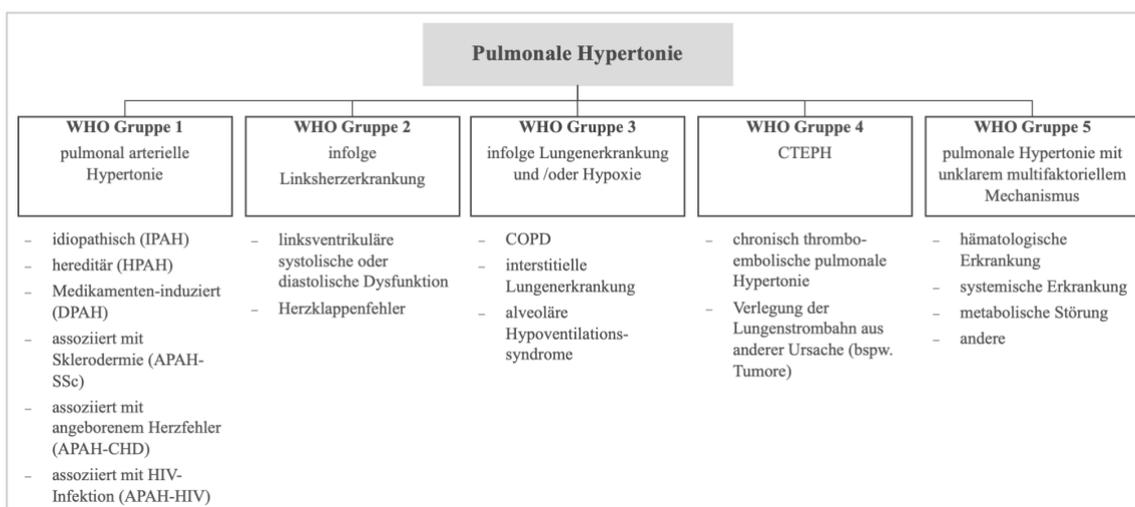


Abbildung 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Eigene Darstellung in Anlehnung an Hoeper et al., 2017)

Während die PH in ihrer Gesamtheit keine seltene Erkrankung darstellt und ca. 1% der globalen Bevölkerung betrifft, ist die PAH mit einer Inzidenz von 3,9 pro 1 Million Erwachsener pro Jahr und einer Prävalenz von 25,9 pro 1 Million Erwachsener eine seltene Entität (Hoeper et al., 2016). Häufigste Ursachen für eine PH stellen Linksherzerkrankungen (Gruppe 2 der Nizza-Klassifikation) wie Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) sowie linksseitige Klappenerkrankungen oder chronische Lungenerkrankungen (Gruppe 3 der Nizza-Klassifikation) wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Lungenfibrose dar. Obgleich eine begleitend zur Grunderkrankung auftretende PH einen wichtigen Prädiktor der Mortalitätsrate darstellt, liegen für diese Gruppen bislang keine evidenzbasierten Daten zu Einsatz und Wirksamkeit spezifischer Medikation zur Behandlung einer PH vor (Halank, 2014).

Die PH Gruppe 4 beschreibt die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), die mit einer Inzidenz von 4 pro 1 Millionen Erwachsene eine ähnliche Häufigkeit aufweist wie die PAH (Hoeper et al., 2016). In Folge einer Lungenembolie

entwickeln 1-9% der Patienten eine CTEPH. Die CTEPH gilt auf Grund ihrer Genese als potenziell heilbare Form der PH. Therapiestrategien reichen in Abhängigkeit der Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen von der operativen pulmonalen Endarteriektomie (PEA) über die interventionelle Ballon-Angioplastie (BPA) bis zur gezielten medikamentösen Therapie. Für den sGC-Stimulator Riociguat konnte bei Patienten mit inoperabler CTEPH oder persistierender PH nach PEA eine klinische Verbesserung sowie eine Reduktion des PVR belegt werden (Ghofrani et al., 2013).

Die Gruppe 5 der Nizza-Klassifikation umfasst eine inhomogene Gruppe von Erkrankungen, welche auf Grund zumeist unklarer multifaktorieller Mechanismen mit einer PH einhergehen können. Beispiele sind hämatologische bzw. myeloproliferative Erkrankungen oder metabolische Systemerkrankungen (Klose, 2016). Eine evidenzbasierte Therapie liegt für diese Gruppe aktuell nicht vor (Hoepfer et al., 2016).

Die vorliegende Arbeit fokussiert auf die Gruppe 1 der Nizza-Klassifikation, die pulmonal arterielle Hypertonie. Die PAH ist hämodynamisch durch eine präkapilläre PH charakterisiert ($mPAP \geq 25$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg, $PVR >3$ WU) und wird anhand verschiedener Ausprägungen weiter untergliedert in eine idiopathische Form (IPAH), welche sich nicht durch bestehende Begleiterkrankungen oder etwaige Medikamenteneinnahmen erklären lässt, eine hereditäre Form (HPAH), bei der es aufgrund genetischer Veränderungen (z.B. Mutation im *BMPR2*-Gen [Bone morphogenetic protein receptor]; Kontrolle der vaskulären Zellproliferation gestört) (Amin et al., 2020) zur Ausprägung der Erkrankung kommt, eine Medikamenten-induzierte Form („*drug or toxin induced PAH*“; DPAH) und sogenannte assoziierte Formen der PAH (Hoepfer et al., 2017a). Im Kontext der HPAH konnte für Fälle mit familiärer Häufung zu 75% die vorliegende Genmutation nachgewiesen werden. Für weitere 5% der PAH-Fälle mit familiärer Häufung konnten seltenere Mutationen in anderen Genen beschrieben werden. Bei den verbliebenen 20% der Fälle konnten bislang keine ursächlichen genetischen Veränderungen beschrieben werden (Klose, 2016; Simonneau et al., 2013). Anhand von Registerdaten ist der HPAH eine geringe Inzidenz zu attestieren, wohingegen die IPAH mit ca. 60% den größten Anteil der Patienten mit PAH ausmacht (Hoepfer et al., 2016). Die DPAH umfasst sämtliche Fälle einer PAH, welche auf den Konsum bestimmter Wirkstoffe zurückzuführen sind. Anhand nationaler wie auch internationaler Registerdaten konnten hier Korrelationen zwischen der Einnahme bestimmter Substanzen und dem Auftreten PAH-spezifischer Symptome nachgewiesen werden. Ein Beispiel hierfür ist das Amphetamin

Fenfluramin, welches auf Grund seiner appetithemmenden Eigenschaften in Folge einer erhöhten Serotoninausschüttung lange zur Behandlung von Übergewicht und Adipositas eingesetzt wurde. Der Wirkstoff wurde auf Grund seines schweren kardio-vaskulären Nebenwirkungsprofils im Jahr 1998 vom europäischen Markt genommen. Einzig Frankreich setzte den Wirkstoff bis in das Jahr 2009 weiter ein. Aus den Daten des französischen PAH-Registers konnten schließlich in einer retrospektiven Auswertung 85 Fälle von PAH in Zusammenhang mit der Einnahme von Fenfluramin nachgewiesen werden (Savale et al., 2012). Die assoziierten Formen der PAH (APAH) machen unter den PAH-Patienten einen Anteil von ca. 25-30% aus und stellen damit die zweitgrößte Unterkategorie dar (Hoepfer et al., 2016). Eine zwar insgesamt seltene, bei Auftreten aber häufig mit einer PAH vergesellschaftete Erkrankung, ist die systemische Sklerodermie. Bei bis zu 19% der an einer Sklerodermie erkrankten Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zur Entwicklung einer PAH. Abzugrenzen ist im Rahmen dieser Genese der Pathomechanismus der resultierenden Symptomatik. So kann es im Rahmen von entzündlichen Prozessen im Bereich der Lungengefäße zu einer Wandverdickung mit entsprechender Widerstandserhöhung kommen, welche der Nizza-Klasse 1 zuzuordnen wäre. Eine durch die systemische Sklerodermie verursachte Lungenfibrose mit eingeschränkter Compliance und entsprechend reduzierter Sauerstoffaufnahme kann ebenfalls eine PH bedingen. Diese Form wäre der Nizza-Klasse 3 zuzuschreiben. Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit einer Sklerodermie-assoziierten PAH signifikant schlechter als für vergleichbare PAH-Subgruppen. Die 1-Jahres-Mortalität beläuft sich mit circa 30% auf das Doppelte (circa 15%) der zuvor beschriebenen Subgruppen (Olschewski, 2018; Simonneau et al., 2013). Eine weitere assoziierte Erkrankung stellt die Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) dar. Insgesamt erkranken rund 0,5% der HIV-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung auch an PAH (Sitbon et al., 2008). Auf Grund der Tatsache, dass die antiretrovirale Therapie zur Behandlung einer HIV-Infektion im Verlauf der letzten Jahrzehnte deutlich weiterentwickelt wurde, zeigen sich aktuell jedoch kaum noch schwere Verläufe einer kombinierten HIV und PAH-Erkrankung (Simonneau et al., 2013). Weitere 10% der PAH-Erkrankungen treten im Kontext anderer Entitäten auf. Hierzu gehören die portale Hypertension und angeborene Fehlbildung des Herzens, meist in Form eines persistierenden Shunts zwischen Lungen- und Körperkreislauf. Im Rahmen einer Eisenmenger-Reaktion kann es bei persistierendem Links-Rechts-Shunt zu einer

irreversiblen Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands mit Shuntumkehr und konsekutivem Rechts-Links-Shunt kommen (Simonneau et al., 2013).

2.3 Typische PAH und PAH mit Komorbiditäten

Nachdem die PAH ursprünglich als Erkrankung galt, die vorwiegend jüngere Menschen betraf, ist der Altersdurchschnitt der in Deutschland mit PAH diagnostizierten Patienten im Verlauf der letzten Jahre kontinuierlich angestiegen und liegt nach Registerdaten aktuell bei circa 65 Jahren (Hoepfer and Gibbs, 2014). Im Rahmen der Phänotypisierung innerhalb der Gruppe 1 PH (PAH) wird mittlerweile je nach Vorhandensein kardiovaskulärer Komorbiditäten, welche die Pathogenese und den Krankheitsverlauf der PAH beeinflussen können (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Body-Mass-Index [BMI] >30 kg/m², koronare Herzkrankheit), zwischen „typischer PAH“ (<3 Komorbiditäten) und „PAH mit Komorbiditäten“ (≥ 3 Komorbiditäten) unterschieden (Hoepfer et al., 2017a). Diese Unterscheidung kann im Hinblick auf die spezifische Behandlung relevant sein, da die Evidenz für die medikamentöse Therapie der PAH im Wesentlichen auf Patienten mit „typischer PAH“ beschränkt ist (Hoepfer et al., 2018).

Eine post hoc-Analyse der AMBITION-Studie zeigte jedoch, dass auch eine Subgruppe von Patienten mit „PAH mit Komorbiditäten“ von einer initialen, dualen Kombinationstherapie profitieren können. Das im Vergleich zu der Gruppe der Patienten mit „typischer PAH“ geringere Therapieansprechen lässt sich maßgeblich aus dem älteren und durch die bereits vorbestehenden Grunderkrankungen eingeschränkten Patientenkontext herleiten (McLaughlin et al., 2019).

2.4 Klinische Symptome der PAH

Nach einer initialen, oft asymptomatischen Phase der Krankheitsentstehung treten im Rahmen aller genannten Formen der PH zunächst unspezifische Symptome auf. Meist bemerken Betroffene zunächst eine progrediente Belastungsdyspnoe. Begleitend werden Müdigkeit und Abgeschlagenheit angegeben (Hoepfer et al., 2010). Bei Voranschreiten der Krankheit kann es gehäuft zu synkopalen Ereignissen kommen, welche zumeist unmittelbar nach einer körperlichen Belastung auftreten oder zumindest mit einer solchen in zeitlichem Zusammenhang stehen. Das Auftreten von Synkopen

auch bei geringer körperlicher Belastung gilt als deutlicher Hinweis auf eine potentiell lebensbedrohliche Funktionseinschränkung des kardiopulmonalen Systems im Zusammenhang mit einer PAH (Frost et al., 2019). Infolge einer zunehmenden Funktionseinschränkung des rechten Herzens kann es zu einer Rechtsherzinsuffizienz mit typischen klinischen Zeichen wie peripheren Ödemen sowie einer oberen und unteren Einflusstauung kommen. Zusätzlich kann eine zumeist belastungsabhängige periphere oder zentrale Zyanose imponieren. Durch die druckbedingt erhöhte Nachlast des rechten Herzens kann es zu einer funktionellen Insuffizienz der Trikuspidalklappe mit entsprechenden auskultatorischen Befunden kommen (Hoepfer et al., 2017a). Spezifische Symptome zur frühen Erkennung einer PH existieren nicht (Rosenkranz, 2007). Bei Vorliegen einer zunächst unspezifischen Symptomkonstellation sollte das Krankheitsbild einer PH in Erwägung gezogen werden und eine entsprechende diagnostische Abklärung erfolgen (Lücke et al., 2019).

2.5 Medikamentöse Therapie der PAH

Für die medikamentöse Behandlung der PAH stehen verschiedene Wirkstoffklassen zur Auswahl. Zum besseren Verständnis einer angestrebten Kombinationstherapie zweier Wirkstoffklassen sind im Folgenden die Wirkungsweisen der einzelnen Wirkstoffklassen beschrieben.

2.5.1 Phosphodiesterase-5-Hemmer

Die Wirkstoffklasse der PDE5i beeinflussen den NO-sGC-cGMP-Signalweg und vermitteln vasodilatative Eigenschaften. Therapeutisch zu Nutze macht man sich dabei die spezifische Enzymhemmung der PDE5, welche physiologisch den Abbau von intrazellulär vorhandenem zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert. cGMP fungiert als intrazellulärer Transmitterstoff und vermittelt so die Wirkung des vasodilatierenden Stickstoffmonoxid (NO). Durch eine medikamentöse Hemmung der PDE5, wie sie durch die Wirkstoffe Sildenafil und Tadalafil erzeugt wird, kann somit der intrazelluläre Abbau von cGMP verlangsamt werden (Arif and Poon, 2011). Die Wirkung von NO an der Gefäßwand wird verlängert und in ihrer Ausprägung effektiver, was zu einer verstärkten Gefäßerweiterung führt und den Widerstand des Gefäßsystems reduziert (Galiè et al., 2009; Lüllmann et al., 2003). Auf Grund der Ergebnisse der

SUPER-1 und PHIRST-Studien wurden Sildenafil und Tadalafil zur Behandlung der PAH zugelassen (Galiè et al., 2009, 2005).

Wegen der Gefahr einer kreislaufdepressiven Wirkung mit konsekutiver Hypotonie ist die Verwendung von PDE5i unter gleichzeitiger Nutzung von Glyceroltrinitrat oder anderer NO-Donatoren sowie mit sGC-Stimulatoren absolut kontraindiziert (Karow and Lang-Roth, 2019).

2.5.2 Stimulatoren der löslichen Guanylatzycylase

Mit dem Wirkstoff Riociguat wurde im Jahr 2013 der erste Vertreter der Arzneimittelgruppe der Stimulatoren der löslichen Guanylatzycylase (sGC) zugelassen. Seine Hauptwirkung zielt ebenfalls auf eine gefäßerweiternde Widerstandssenkung im kleinen Kreislauf ab. Ähnlich wie die PDE5i adressiert Riociguat den NO-sGC-cGMP Signalweg, indem es unabhängig von NO die sGC stimuliert und so zur vermehrten Bildung von vasodilatativ wirkendem cGMP veranlasst. Die Unabhängigkeit von der endogenen NO-Produktion ist dabei der entscheidende Unterschied im Vergleich zur Substanzklasse der PDE5i. Da die Bioverfügbarkeit von NO bei PAH oft verringert ist und im Verlauf der Erkrankung abnimmt, stellt die NO-unabhängige Bildung von cGMP einen sinnvollen Therapieansatz dar (Evgenov et al., 2006).

Auf Grund des ähnlichen molekularen Ablaufs und der daraus resultierenden Gefahr einer lebensbedrohlichen Hypotonie ist eine kombinierte Verabreichung von Riociguat mit PDE5i kontraindiziert. Eine Kombination mit ERA ist hingegen möglich und aktuell Gegenstand weiterer Forschung (Said, 2014).

Der Therapieeffekt von Riociguat konnte in der randomisierten, kontrollierten PATENT-Studie belegt werden. Es zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn um 36 Meter (Ghofrani et al., 2013). Auch weitere klinische Verlaufsp Parameter wie etwa NTproBNP, die WHO-FC oder der Borg-Dyspnoe-Score zeigten signifikante Verbesserungen (Ghofrani et al., 2013).

Auf Grund des ähnlichen Wirkspektrums und der für PDE5i umfänglicheren Studienlage fand Riociguat in den letzten Jahren vornehmlich bei Unverträglichkeiten gegenüber PDE5i Anwendung in der Therapie der PAH. Aktuelle Studien (RESPITE, REPLACE) zeigten jedoch die Möglichkeit einer klinischen Verbesserung durch einen Wechsel von PDE5i auf Riociguat bei solchen Patienten mit PAH, die unter PDE5i ihre Therapieziele nicht erreichen konnten (Hoepfer et al., 2021, 2017b).

2.5.3 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Das im Jahr 1980 entdeckte Peptid Endothelin-1, welches hauptsächlich von endothelialen Zellen der Gefäßwand produziert und freigesetzt wird, gilt bis heute als potenter Vasokonstriktor. Zudem wurde eine proinflammatorische Wirkung gezeigt, welche eine Proliferation von Gefäßen und Muskelzellen der Atemwege begünstigt (Davenport and Maguire, 2006). Eine Überaktivierung der Endothelin-1 Freisetzung kann durch eine vermehrte Vasokonstriktion die Progression einer PAH propagieren. Während glatte Gefäßmuskelzellen sowohl ET_A- als auch ET_B-Rezeptoren exprimieren, deren Stimulation zu einer vasokonstriktiven Wirkung führen, finden sich auf Endothelzellen lediglich ET_B-Rezeptoren. Die Aktivierung der ET_B-Rezeptoren führt zu einer Freisetzung vasodilatierender Mediatoren wie NO und Prostazyklin (Freissmuth et al., 2012). Basierend auf dem biologischen Effekt von Endothelin-1, machte man sich die medikamentöse Antagonisierung am Endothelin A- sowie B-Rezeptor zu Nutze, um die vermittelte vasokonstriktive Wirkung zu beschränken und so den pulmonalen Gefäßwiderstand zu senken. Ein Eingriff in diesen Signalweg ist daher ein effizienter medikamentöser Ansatzpunkt zur Therapie der PAH (Galie, 2004).

Nach der Zulassung des ersten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan im Jahr 2002 folgten in den Jahren 2008 und 2014 die Zulassungen der Wirkstoffe Ambrisentan (ARIES-Studien) und Macitentan (SERAPHIN-Studie). Diese drei auf dem deutschen Markt aktuell zugelassenen ERA zeigen klinisch relevante Unterschiede in Bezug auf Interaktionen und Langzeitwirkungen (Hoepfer et al., 2018). Insbesondere weisen Ambrisentan und Macitentan ein deutlich geringeres Risiko für Interaktionen mit anderen PAH-Medikamenten wie PDE5i auf. Zudem konnte unter Therapie mit Bosentan eine Hepatotoxizität durch Erhöhung der Aminotransferasen auf das Dreifache des Ausgangswertes bei 21,8% der behandelten Patienten beobachtet werden. Die SERAPHIN-Studie konnte für Macitentan belegen, dass im Vergleich zu Placebo kein signifikanter Transaminasenanstieg zu beobachten war (Jansa and Pulido, 2018; Pulido et al., 2013). Gleiches zeigte sich in den ARIES-1/2-Studien für Ambrisentan (Galiè et al., 2008).

2.5.4 Prostazyklin-Analoga und Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten

Eine medikamenteninduzierte Beeinflussung des Prostazyklin-Rezeptors (IP-Rezeptor) stellt eine weitere Therapiemöglichkeit der pulmonalen Hypertonie dar (McLaughlin and Palevsky, 2013). Mit den Prostazyklin-Analoga Epoprostenol, Iloprost und

Treprostinil sowie dem Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten (PRA) Selexipag stehen verschiedene Wirkstoffe für diesen Therapieansatz zur Verfügung. Gemeinsam haben beide Präparate die Wirkung am IP-Rezeptor, der als selektiver Rezeptor die Wirkung des Gewebshormons Prostazyklin zellmembranständig vermittelt. Der IP-Rezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, welcher nach Bindung des Botenstoffes den intrazellulären cAMP-Spiegel erhöht und eine Senkung der Calciumkonzentration induziert, was zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führt (Skoro-Sajer and Lang, 2014).

Die erzielte Wirkung ist neben einer Hemmung der Thrombozytenaggregation auch eine Abnahme der Kontraktilität glatter Gefäßmuskelzellen mit konsekutiver Vasodilatation (Barnes et al., 2019). Zusätzlich konnte eine antiproliferative Wirkung im Bereich der Pulmonalarterien belegt werden (Picken et al., 2019). Ein Unterschied der Wirkstoffe ist die Applikationsform. Nachdem die Verabreichung von Iloprost oder Treprostinil nur intravenös, subkutan oder inhalativ erfolgen kann und für die Anwender daher regelhaft zu einem deutlichen Mehraufwand führte, steht nun mit Selexipag ein in Tablettenform verfügbares Medikament mit ähnlichem Wirkprinzip zur Verfügung. Der Beleg der Wirksamkeit des PRA Selexipag bei Patienten mit PAH wurde im Jahr 2015 erbracht (Sitbon et al., 2015). Vergleiche mit der hier beschriebenen Kombinationstherapie aus PDE5i und ERA liegen aktuell nicht vor, weshalb eine Evidenz für Selexipag als Erstlinienoption fehlt (Panagiotidou et al., 2021).

Ein möglicher Benefit einer initialen, oralen Triple-Therapie unter Kombination des PDE5i Tadalafil, des ERA Macitentan und des PRA Selexipag konnte nach jüngsten Veröffentlichungen nicht belegt werden. Im Vergleich zu der in dieser Arbeit thematisierten initialen, dualen Kombinationstherapie konnte kein signifikanter Unterschied in Anbetracht primärer Endpunkte belegt werden (Chin et al., 2021).

2.5.5 Gezielte Kombinationstherapien

Die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen zur Behandlung der PAH bietet prinzipiell die Möglichkeit additiver Medikamenten-Wirkungen und somit einer effektiveren Therapie. Initial wurde dabei die Strategie verfolgt, die Medikation um eine zweite Wirkstoffklasse zu ergänzen, wenn die betroffenen Patienten unter der zunächst als Monotherapie verordneten Medikation erneut eine Verschlechterung der klinischen Verlaufparameter aufwiesen (Hoepfer, 2004). Parallel dazu erfolgten

Untersuchungen zu additiven Effekten bei Kombination verschiedener Substanzklassen auf hämodynamische Parameter. So konnten beispielsweise Ghofrani et al. eine verbesserte Reduktion des PVR und eine Steigerung des Herz-Index für Patienten unter Kombination von Sildenafil und inhalativ verabreichtem Iloprost im Vergleich zur isolierten Gabe der jeweiligen Einzelsubstanzen belegen (Ghofrani et al., 2002). Im Verlauf der Jahre wurden verschiedenste Studien zur Kombination zweier Wirkstoffklassen veröffentlicht, und aus Subgruppenanalysen randomisierter, kontrollierter Studien zu gezielten PAH-Therapien wurden weitere Erkenntnisse zur Effektivität von Kombinationstherapien gewonnen. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 untersuchte alle relevanten zwischen den Jahren 1990 und 2015 veröffentlichten Studien zur sequenziellen Kombinationstherapie bei PAH. Letztendlich betrachtet wurden hierbei 17 Studien mit insgesamt mehr als 4000 Patienten. Insgesamt konnte diese Meta-Analyse die Überlegenheit von Kombinationstherapien gegenüber einer Monotherapie im Sinne einer signifikanten Reduktion der Verschlechterung klinisch relevanter Verlaufsparemeter zeigen (Lajoie et al., 2016). Eine wegweisende Studie zur Bedeutung der initialen Kombinationstherapie bei neu erkrankten Patienten mit PAH ist die AMBITION-Studie, in der die Effektivität einer dualen oralen Kombinationstherapie mit PDE5i (Tadalafil) und ERA (Ambrisentan) im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie plus Placebo untersucht wurde. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion eines kombinierten Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunktes (Tod, Hospitalisierung aufgrund PAH, klinische Verschlechterung, unbefriedigendes Therapieansprechen) (HR 0.50; 95% CI 0.348-0.724; p=0.0002) (Galiè et al., 2015). Das eindeutig positive Studienergebnis hatte Einfluss auf die Therapiestrategien und -empfehlungen bei PAH. Jedoch wurde in dieser klinischen Outcome-Studie der Einfluss der untersuchten PAH-Therapie auf hämodynamische Parameter nicht erfasst.

2.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Therapiemöglichkeiten und -strategien der PAH haben sich während der letzten Jahre stetig weiterentwickelt. Randomisierte klinische Studien konnten eine Überlegenheit der initialen Kombinationstherapie mit PDE5i und ERA im Vergleich zur Monotherapie mit einer dieser Substanzen im Hinblick auf die Verhinderung von Morbiditäts-/Mortalitätsereignissen bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH zeigen. Jedoch fehlen bis dato belastbare Ergebnisse, die eine Aussage über die Entwicklung

invasiv erhobener hämodynamischer Verlaufsparemeter unter initiiert initialer Kombinationstherapie mit PDE5i und ERA möglich machen. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Evaluation der Auswirkungen einer früh-sequenziellen Kombinationstherapie auf die invasiv gemessene kardiopulmonale Hämodynamik, welche durch wiederholte RHK erfasst wurden. Zusätzlich sollten klinische Verlaufsparemeter, welche über die Einteilung in verschiedene Risikoklassen einen individuellen Risiko-Score zum Zeitpunkt der Untersuchung ermöglichen, zur Überprüfung des Therapieeffektes regelmäßig evaluiert werden. Durch diese Erhebungen sollte eine Aussage zur Risikoabschätzung im Rahmen der frühen Nachsorge getroffen werden. Die Erstellung einer individuellen Risikobeurteilung und deren Veränderung im Verlauf der Therapie stellen einen wichtigen Prognosefaktor für die Wirksamkeit der PAH-Therapie dar. Die Therapieeffekte sollten in Abhängigkeit des Vorliegens von Komorbiditäten bei Patienten mit „typischer PAH“ und solchen mit „PAH mit Komorbiditäten“ beurteilt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für die durchgeführte retrospektive Studie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, bei denen während des Zeitraums 2012 bis 2019 im Zentrum für pulmonale Hypertonie der Uniklinik Köln eine PAH neu diagnostiziert wurde, und welche zuvor noch keiner gezielten PAH-Therapie zugeführt worden waren. Zudem war die Diagnosestellung einer PAH bei allen Patienten invasiv per RHK und Leitlinien-gerechter diagnostischer Abklärung bestätigt worden. Die Patienten wurden einer früh-sequenziellen (Zugabe der zweiten Wirkstoffklasse innerhalb von 4±2 Wochen) oralen Kombinationstherapie mit einem PDE5i (Sildenafil 20 mg dreimal täglich oder Tadalafil 40 mg einmal täglich) oder einem sGC-Stimulator (Riociguat 1,5-2,5 mg dreimal täglich) und einem ERA (Macitentan 10 mg einmal täglich; Ambrisentan 5 oder 10 mg einmal täglich) zugeführt. Die Rationale für die zeitliche Latenz der Verabreichung der zwei Wirkstoffklassen erklärt sich dabei aus der besseren Beurteilbarkeit eines Therapieansprechens auf einzelne Wirkstoffe sowie von möglichen unerwünschten Medikamentennebenwirkungen. Final eingeschlossen werden konnten nur Patienten, welche die medikamentöse Kombinationstherapie aus

PDE5i/sGC-S und ERA über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr ohne Unterbrechung tolerierten, sowie die geplante Kontroll-RHK wahrgenommen hatten. Initial berücksichtigt wurden insgesamt 82 Patienten, aus denen sich das spätere Kollektiv von 50 Patienten rekrutierte, die alle Kriterien einer standardisierten Nachverfolgbarkeit von einem Jahr unter kontinuierlicher Einnahme der verordneten Kombinationstherapie und erfolgtem Kontroll-RHK erfüllten (Abb. 2). Ausgeschlossen wurden Patienten, welche auf Grund einer Unverträglichkeit oder Symptomverschlechterung nach Medikamentenverordnung keiner dauerhaften Kombinationstherapie ausgesetzt werden konnten (n = 13). Bei acht weiteren Patienten konnte die Eskalation der Therapie im Sinne der Ergänzung der zweiten Wirkstoffklasse nicht innerhalb der vorgegebenen Zeit von 4±2 Wochen erfolgen; drei Patienten erhielten nach Maßgabe des Behandlers keinen zweiten Wirkstoff im Verlauf. Insgesamt drei Patienten konnten über ein Jahr verfolgt werden, erhielten aber keine Kontroll-RHK. Zwei initial berücksichtigte Patienten stellten sich nicht erneut im Zentrum für pulmonale Hypertonie vor und machten somit eine Auswertung der Verlaufsdaten unmöglich. Insgesamt drei Patienten verstarben während des ersten Jahres nach Therapiebeginn. In keinem dieser Fälle konnte die Todesursache auf eine rein kardiopulmonale Ursache zurückgeführt werden.

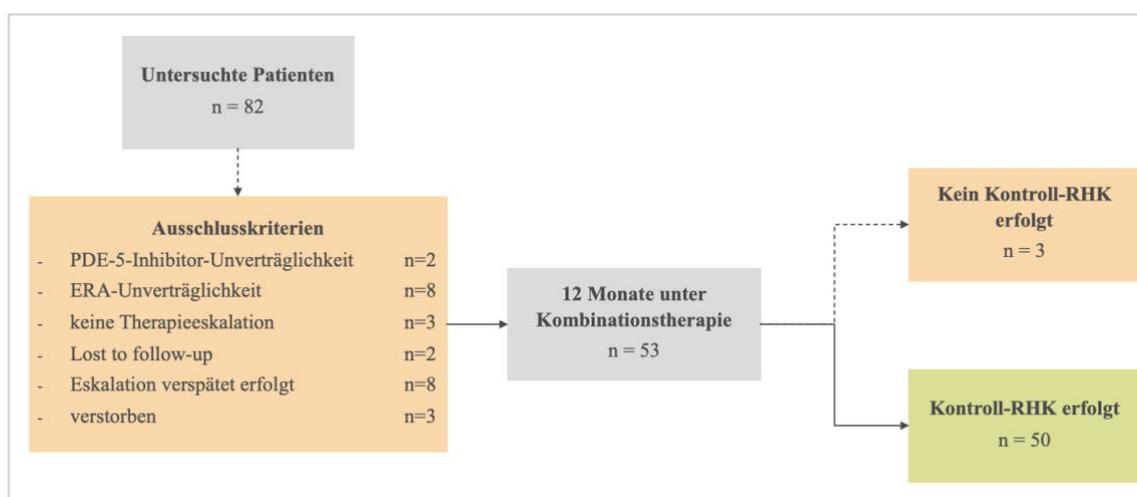


Abbildung 2: Verlaufsdiagramm zur Rekrutierung der ausgewerteten Patienten (Eigene Darstellung)

Im Hinblick auf die Phänotypisierung wurde das Patientenkollektiv basierend auf dem Vorliegen kardiovaskulärer Komorbiditäten, welche die Pathogenese und den Krankheitsverlauf der PAH beeinflussen können, untergliedert. Hierbei wurden folgende Komorbiditäten berücksichtigt: Essentielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas (BMI >30 kg/m²), eine in der Vorgeschichte beschriebene koronare

Herzkrankheit sowie eine Dyslipoproteinämie (Galiè et al., 2015) (Hoepfer et al., 2018; Opitz et al., 2016). Entsprechend der in der AMBITION-Studie verwendeten Kriterien wurden die Patienten in solche mit „typischer PAH“ (<3 Komorbiditäten) und solche mit „PAH mit Komorbiditäten“ (≥ 3 Komorbiditäten) untergliedert. Die Unterteilung der Studiengruppe macht eine spätere Aussage über das Therapieansprechen der behandelten Patienten unter der genannten Kombinationstherapie in Abhängigkeit der Komorbiditäten möglich.

3.2 Diagnostische Tests der pulmonalen Hypertonie

Bis zur Diagnose einer PH, beziehungsweise einer PAH, durchlaufen Betroffene meist eine Vielzahl von Untersuchungen. Die diagnostische Strategie verfolgt dabei das Ziel, eine PH bzw. PAH zuverlässig zu diagnostizieren und zu klassifizieren, und dabei zugrunde liegende Ursachen und/oder Komorbiditäten zu erfassen. Das diagnostische Vorgehen und der Ablauf der Diagnostik erfolgten daher unter Berücksichtigung der von den Fachgesellschaften bzw. Expertengremien empfohlenen diagnostischen Algorithmen, welche im Sinne eines standardisierten Verfahrens zur Diagnose einer PAH und deren entsprechender Klassifikation führen sollen (vgl. Abb. 3).

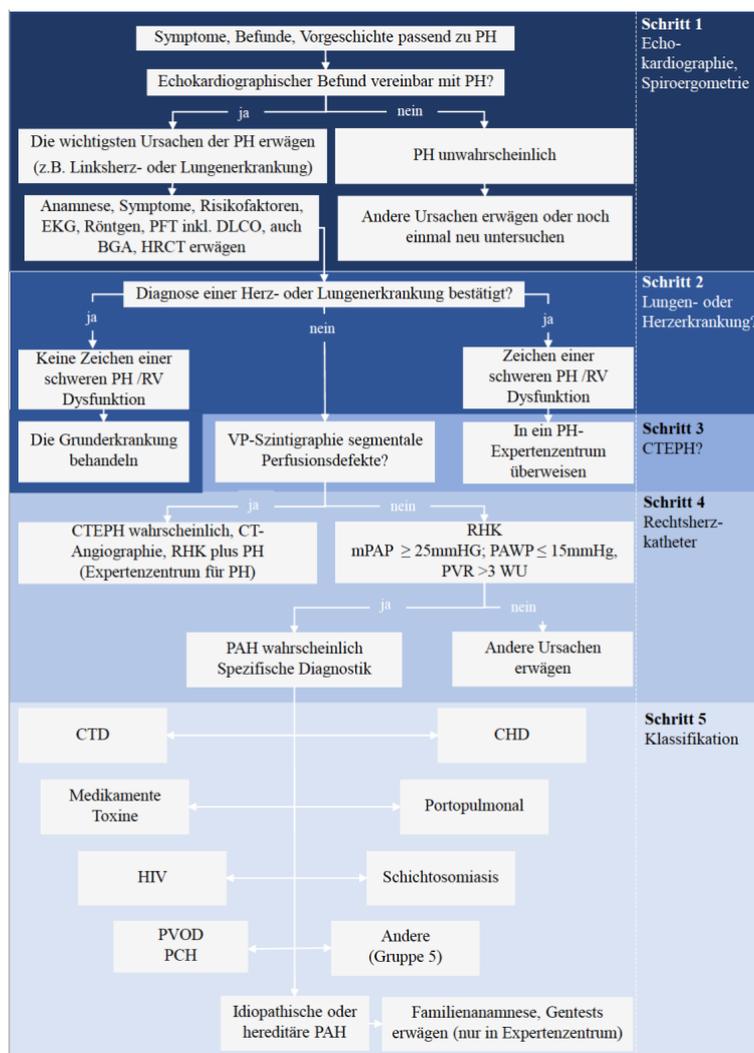


Abbildung 3: Diagnostikalgorithmus bei pulmonaler Hypertonie (Eigene Darstellung in Anlehnung an Hoepfer et al., 2018)

Im Rahmen der Basisdiagnostik erfolgten bei allen Patienten eine Elektrokardiographie (EKG), eine Laboruntersuchung inklusive NTproBNP, ein Röntgen-Thorax und eine transthorakale Echokardiographie. Die Diagnosesicherung, hämodynamische Charakterisierung und Klassifikation der PAH erfolgt dann invasiv per RHK-Diagnostik (Halank, 2014).

Im Folgenden werden die einzelnen Untersuchungsverfahren beschrieben.

3.2.1 Elektrokardiogramm

Das EKG kann Hinweise auf eine Belastung des rechten Herzens im Rahmen einer PAH liefern (Lange et al., 2020). Als eines der zentralen Kriterien ist die Lagebestimmung der Herzachse zu nennen. Eine Abweichung der Herzachse nach rechts ($\geq 110^\circ$) im Sinne eines Rechtslagetyps kann Anzeichen einer erhöhten Belastung des rechten Herzens sein. Anzuführen ist allerdings, dass das Fehlen einer

Lagetyperänderung kein Ausschlusskriterium für eine PAH liefert (Kovacs et al., 2016). Weitere EKG-Zeichen, die auf eine PAH hinweisen können, sind Zeichen der RV-Hypertrophie, ein P-pulmonale, ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock und Zeichen der Rechtsherzbelastung mit entsprechenden Erregungsrückbildungsstörungen.

3.2.2 Röntgen-Thorax

Auch die radiologische Darstellung des Thorax mittels Röntgenaufnahme kann Hinweise auf vorliegende Pathologien liefern. Alle Patienten erhielten daher zum Zeitpunkt der PH-Diagnostik eine entsprechende Röntgen-Untersuchung. Als Anzeichen für das Vorliegen einer PH dienten eine sichtbare Erweiterung der zentralen Pulmonalarterien sowie eine Hypertrophie des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofs und damit eine rechtsbetont verbreiterte Herzsilhouette. Bei der idiopathischen PAH liegt keine Veränderung des Lungengewebes vor. Für andere Gruppen der Nizza-Klassifikation, insbesondere die Gruppe 3, lassen sich häufig bildmorphologische Korrelate für vorbestehende Pathologien der Gewebsarchitektur beschreiben (Frost et al., 2019).

3.2.3 Laborparameter

Der laborchemische Nachweis einer P(A)H ist nicht unmittelbar möglich. Spezielles Augenmerk wurde bei der laborchemischen Untersuchung auf die Bestimmung des Brain Natriuretic Peptide (BNP) bzw. dessen Spaltprodukt, NTproBNP, gelegt.

Das von Kardiomyozyten sezernierte Prohormon proBNP wird durch enzymatische Spaltung in seine aktive Form BNP und dessen inaktives N-terminales Fragment NTproBNP gespalten (Christ and Mueller, 2008). BNP besitzt in seiner aktiven Form eine Halbwertszeit von circa 22 Minuten. NTproBNP ist mit einer Halbwertszeit von 60 bis 120 Minuten deutlich länger nachweisbar und zeichnet sich zudem durch eine größere ex vivo Stabilität aus (Silver et al., 2004). Auf Grund dessen wurde für die folgende Auswertung die Bestimmung des NTproBNP-Spiegels als diagnostischer Marker ausgewählt. Die Messung des NTproBNP erfolgte nach Standard-Methoden mittels des Elecsys proBNP II Tests (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) im Institut für Klinische Chemie der Uniklinik Köln.

Bei der Interpretation der entsprechenden Serumwerte ist zu beachten, dass die Normwerte sich innerhalb verschiedener Altersklassen und bei Vorliegen einer

Einschränkung der Nierenfunktion stark unterscheiden können (Lange et al., 2020). Als günstiger prädiktiver Wert und damit als für unsere Untersuchung angestrebte Größe wird ein NTproBNP-Serumspiegel von <300 ng/ml angestrebt (Galiè et al., 2016).

Neben ihrer diagnostischen Funktion eignet sich die Verlaufsmessung von NTproBNP als prognostisch relevanter Faktor. Eine Korrelation zwischen dem Serumspiegel von NTproBNP und der Mortalitätsrate der an PAH erkrankten Patienten gilt als gesichert (Chin et al., 2019). In Ergänzung zu den NTproBNP Messungen wurden laborchemische Aussagen über Hämatologie, Leber- und Nierenfunktion, HIV-Serologie sowie autoimmunogene Antikörper in Rahmen der initialen Diagnostik zur Differenzierung der Ätiologie der PH berücksichtigt (Kovacs et al., 2018).

3.2.4 6-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest dient nach den Richtlinien der American Thoracic Society als standardisierte Methode zur Überprüfung der körperlichen Belastbarkeit (“ATS Statement,” 2002). Die Belastung sollte dabei unterhalb der anaeroben Schwelle verbleiben (Hien and Morr, 2002). Allen Patienten wurde der Testverlauf vor der Untersuchung beschrieben. Zudem fand eine Begleitung durch medizinisches Fachpersonal während der gesamten Durchführung statt. Ziel der Untersuchung ist es, im Zeitraum von sechs Minuten die individuell maximal mögliche Strecke auf ebenem Untergrund fußläufig zurückzulegen. Pausen waren während der Durchführung erlaubt. Als Testergebnis wird die nach sechs Minuten zurückgelegte Gehstrecke in Metern dokumentiert.

Der Test eignet sich als standardisierter Verlaufsparemeter bei der therapeutischen Behandlung von kardiovaskulären oder pulmonalen Grunderkrankungen (Haass et al., 2000). Ein entsprechendes therapeutisches Ansprechen auf eine verordnete medikamentöse Therapie sollte sich daher in einer steigenden körperlichen Leistungsfähigkeit und der Zunahme der Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten widerspiegeln.

Zusätzlich zu der erfassten Gehstrecke wird das Ausmaß der während des Gehtests empfundenen Atemnot anhand der standardisierten BORG-CR-Skala erfasst. Diese erlaubt über die Einteilung in Dezimalstufen von null bis zehn die subjektive Beurteilung von Dyspnoe und Erschöpfung im Testverlauf (Noble, 1982).

Abbruchkriterien für den 6-Minuten-Gehtest sind pektanginöse Beschwerden, Schwindelsymptome, Schmerzen, schwere Dyspnoe oder einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 85% („ATS Statement,” 2002).

3.2.5 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wird als wertvolle Untersuchungsmethode im Diagnoseprozess einer PH betrachtet.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit einem Philips iE 33 System (Philips GmbH, Hamburg, Germany) durchgeführt, ausgestattet mit einem 2,5 MHz Schallkopf. Die spezifische Erfassung der Rechtsherz-Morphologie und -funktion umfasste die Messung folgender Parameter: Vergrößerung der rechten Herzhöhlen durch Messung der rechtsatriale Fläche (RA-area) und des rechtsventrikulären enddiastolischen Diameters (RVEDD); Die RA-Fläche wurde in cm^2 gemessen und sollte physiologisch unter einem Grenzwert von 18 cm^2 liegen. Die aktuellen Leitlinien der ESC bescheinigen bei Vorliegen einer RA-Fläche $>26 \text{ cm}^2$ ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (Galiè et al., 2016). Eine Vorwölbung des Ventrikelseptums in Richtung des linken Ventrikels (D-Shape) konnte als begleitendes Zeichen für eine chronisch erhöhte Mehrbelastung des rechten Herzens detektiert werden (Halank, 2014). Als Marker der rechtsventrikulären Funktion wurden die „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) durch Messung der longitudinalen Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus sowie die „RV fractional area change“ (FAC) als Relation der systolischen versus diastolischen Fläche des RV gemessen. Bei einer Abnahme der TAPSE auf Werte $<18 \text{ mm}$ ist von einer signifikanten rechtsventrikulären Dysfunktion auszugehen, welche mit einer erhöhten Mortalitätsrate korreliert (Forfia et al., 2006). Ausgehend von der Regurgitationsgeschwindigkeit der Trikuspidalklappe (TRV) wurde über die modifizierte Bernoulli-Gleichung der systolische transtrikuspidale Druckgradient (ΔP_{maxTV}) errechnet, und durch Hinzusaddition des rechtsatrialen Drucks näherungsweise der systolische pulmonal arterielle Druck (PASP) bestimmt. Zusätzlich wurde als nicht-invasiver Index des RV/PA-Coupling der TAPSE/PASP-Quotient berechnet. Ebenso wurde das Vorliegen eines Perikardergusses als prognostisch ungünstiges Zeichen bei PAH erfasst. Im Rahmen der Differenzialdiagnostik der PH wurde eine signifikante Linksherzerkrankung inklusive Herzinsuffizienz oder linksseitige Klappenerkrankung mit Hilfe der (Doppler-) Echokardiographie

ausgeschlossen. Alle Messungen wurden gemäß aktueller Leitlinien durchgeführt (Rudski et al., 2010).

3.2.6 Rechtsherzkatheter

Der RHK gilt als Goldstandard für die hämodynamische Evaluation im Rahmen der Diagnostik der PH bzw. PAH (Hoepfer et al., 2017a; Rosenkranz et al., 2016).

Als größter Vorteil dieser Untersuchungsmethode gilt die direkte Messbarkeit der Druckverhältnisse im Bereich des rechten Herzens sowie des Lungenkreislaufs (Halank, 2014). In Einrichtungen mit entsprechenden Fallzahlen und damit verbundener Expertise der Durchführenden gilt der RHK trotz seines invasiven Charakters als komplikationsarm (Hoepfer et al., 2006). Im Rahmen der RHK wurde ein für die Druckaufnahme geeigneter Swan Ganz-Katheter über die Femoralvene der Patienten eingeführt und durch die untere Hohlvene bis zum rechten Vorhof und durch Passage der Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel vorgeschoben. Das Aufblasen eines kleinen Ballons an der Katheterspitze ermöglicht dabei dessen Einschwemmung in physiologischer Stromrichtung des zirkulierenden Blutvolumens in die Pulmonalarterien. An verschiedenen Stellen dieser Strecke wurden hämodynamische Messungen vorgenommen (Chokkalingam Mani and Chaudhari, 2020). Die Untersuchung wurde stets in Rückenlage durchgeführt. Der Druckaufnehmer wurde auf Höhe der mittleren Axillarlinie positioniert (Kovacs et al., 2013). Während der Messung sollten die Patienten nicht sprechen und ihr normales Atemmuster fortsetzen.

Im Rahmen der RHK wurden sämtliche für die Diagnose PAH relevante Parameter gemessen: Systolischer (sPAP) und diastolischer pulmonal arterieller Druck (dPAP); mittlerer pulmonal arterieller Druck (mPAP); pulmonal arterieller Wedge-Druck (PAWP). Durch die Messung dieses Druckwertes in der Pulmonalarterie (distal eines den Blutfluss unterbindenden Ballons) kann indirekt der enddiastolische Druck im linken Ventrikel (LVEDP) ermittelt werden. Für die Diagnose einer PAH mit definitionsgemäß präkapillärer Ätiopathogenese sind Werte ≤ 15 mmHg Voraussetzung (Lücke et al., 2019).

Als Messgrößen der Herzleistung wurden das Herz-Zeit-Volumen (HZV, oder auch cardiac output [CO]) sowie der Herzindex (HI, oder auch cardiac index [CI]) gemessen. Die Messung erfolgte mittels Thermodilutionstechnik oder Fick'schem Prinzip. Während das HZV ein Produkt der Herzfrequenz und des ausgeworfenen Schlagvolumens des Herzens pro Minute darstellt, wird bei der Berechnung des

Herzindex dieser Wert ergänzend ins Verhältnis zur Körperoberfläche des jeweiligen Patienten gestellt und in der Einheit l/min/m² angegeben.

Weitere gemessene Druckwerte beinhalteten den rechtsventrikulären Druck (RVP) und den rechtsatrialen Druck (RAP). In den aktuellen Leitlinien wird bereits eine Steigerung des RAP auf Werte > 8 mmHg als negativer prädisponierender Faktor beschrieben. Ziel einer spezifischen Therapie sollte die dauerhafte Reduktion des RAP unter 8 mmHg sein (Galiè et al., 2016).

Neben dem mPAP und dem PAWP gilt als dritte determinierende Größe für die Diagnose einer präkapillären PH der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR). Bei Vorliegen einer PAH sehen die Diagnosekriterien entsprechend der aktuellen Leitlinien eine Erhöhung des PVR auf ≥ 3 Wood-Einheiten vor (Galiè et al., 2019b). Der pulmonale Gefäßwiderstand ist jene Größe, die das rechte Herz überwinden muss, um Blut in den Lungenkreislauf weiter zu transportieren. Die für die Bestimmung üblicherweise genutzten Wood-Einheiten gehen auf den englischen Kardiologen Paul Wood zurück und berechnen sich als Quotient der Druckdifferenz des pulmonalen Stromgebiets durch Subtraktion des Mitteldrucks im linken Herzvorhof vom mPAP mit anschließender Teilung durch das insgesamt geförderte HZV. Als weitere berechnete Parameter wurden der Schlagvolumenindex (SVI) in ml/m² und die pulmonal arterielle Compliance (PAC = SV/PAPs-PAPd) in ml/mmHg erfasst.

Jeder Patient wurde im Rahmen der Ausgangsuntersuchung zudem einer Vasoreagibilitätstestung unterzogen. Dafür wurde den Patienten inhalatives Iloprost verabreicht und die unmittelbare Auswirkung auf hämodynamische Parameter erfasst. Eine Reduktion des mPAP um ≥ 10 mmHg vom Ausgangswert und auf ≤ 40 mmHg entspricht dabei einem positiven Ansprechverhalten. Für positiv getestete Patienten (Vasoresponder) gilt eine Empfehlung zur Therapie mit einem Kalziumantagonisten. Diese kamen für die vorliegende Untersuchung jedoch nicht in Betracht. Keiner der 82 initial untersuchten Patienten zeigte einen positiven Vasoreagibilitätstest.

3.3 Risikostratifikation

Zur Untersuchung der Auswirkungen der gezielten PAH-Therapie auf das individuelle Risikoprofil der ausgewerteten Patienten wurden die in den ESC/ERS-Leitlinien vorgeschlagenen Referenzwerte zur Risikobewertung angewandt (Galiè et al., 2016). Die erhobenen Daten konnten im Anschluss anhand zweier verschiedener

Analysemethoden ausgewertet werden. Die Bewertung bezieht sich im Folgenden auf das relative Risiko einer klinischen Verschlechterung oder dem Eintreten des Todes des betroffenen Patienten binnen eines Jahres.

Die Klassifizierung der Messwerte WHO-FC, 6MWD, NTproBNP, Fläche des rechten Vorhofs (RA-area), mittlerer rechter Vorhofdruck (RAP), Perikarderguss, CI und SvO₂ wurde anhand der genannten Leitlinien in die Kategorien "niedriger", "mittlerer" und "hoher" Risikostatus vorgenommen (siehe Abb. 4).

| Determinants of prognosis | Low risk | Intermediate risk | High risk |
|----------------------------|---|---|--|
| WHO functional class | I, II | III | IV |
| 6MWD | >440 m | 165–440 m | <165 m |
| NT-proBNP levels | <300 ng/L | 300–1400 ng/L | >1400 ng/L |
| Imaging (echocardiography) | RA area <18 cm ² No pericardial effusion | RA area 18–26 cm ² No or minimal pericardial effusion | RA area >26 cm ² Pericardial effusion |
| Haemodynamics | RAP <8 mmHg CI ≥ 2.5 L/min/m ² SvO ₂ >65% | RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SvO ₂ 60–65% | RAP >14 mmHg CI < 2.0 L/min/m ² SvO ₂ <60% |

Abbildung 4: Risikoklassifizierung der wichtigsten Verlaufsparameter (übernommen aus dem Risikobewertungsinstrument der ESC/ERS-Leitlinien 2015 für die Diagnose und Behandlung von PH nach Galie` et al., 2016)

Ein niedriger Risikostatus entspricht einer erwarteten 1-Jahres-Sterblichkeit von weniger als 5%. Ein intermediärer Risikostatus liegt bei einer erwarteten Mortalitätsrate von 5-10%, während eine Hochrisiko Klassifikation das Risiko binnen eines Jahres zu versterben von mehr als 10% ausdrückt.

Die zwei zur Auswertung angewandten Methoden ermöglichen damit eine Gesamtrisikobewertung ("geringes", "mittleres" und "hohes" Risiko). Die Patienten wurden dafür anhand der in den ESC/ERS-Leitlinien definierten Cut-off-Werte für die genannten Parameter in die verschiedenen Risikoklassen eingestuft.

Die erste Methode basiert auf Untersuchungen des French pulmonary hypertension registry. Grundlage ist die Identifizierung des "Niedrigrisikostatus" anhand der Anzahl der vorhandenen Niedrigrisikokriterien. Niedrigrisikokriterien wurden definiert als NYHA/WHO-FC I oder II, 6MWD >440 m, rechtsatrialer Druck (RAP) <8 mmHg, Herzindex ≥2,5 l/min*m² und NTproBNP <300 ng/l. Der 4-Kriterien-Ansatz umfasste NYHA/WHO-FC, 6MWD, RAP und CI, und der 3-Kriterien-Ansatz (nicht-invasiv) umfasste NYHA/WHO-FC, 6MWD und NTproBNP. Im Anschluss kann eine grafische Darstellung zur gruppenübergreifenden Risikoentwicklung die Therapierfolge darstellen.

Die Auswertung der zweiten Methode erfolgte mit Daten des schwedischen PAH-Registers. Dafür wurden fünf der fünf für den Krankheitsverlauf der PAH

prognosedeterminierenden Werte in die von den Fachgesellschaften herausgestellten Risikoklassen eingeteilt (vgl. Abb. 4). Bei den untersuchten Parametern handelte es sich um die WHO-Funktionsklasse, die absolvierte 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), den Druck im rechten Vorhof (RAP), den Herz-Index (CI), den NTproBNP-Serumspiegel sowie die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂).

Jede Variable wird mit 1 bis 3 Punkten eingestuft. Dabei entspricht „1“ einem niedrigen Risiko, „2“ einem mittleren Risiko und „3“ einem hohen Risiko für die Mortalität der Erkrankung binnen eines Jahres. Wenn ein 6-Minuten-Gehtest als unterbrochen registriert wurde, erhielt er die Bewertung 3. Die Division der Summe aller zugeordneten Werte durch die Anzahl der verfügbaren Variablen für jeden Patienten ergibt einen gemittelten Score, welcher zur Definition der Risikogruppe des jeweiligen Patienten verwendet wird. Ein Wert zwischen 1 und 1,4 führt zu einer Einordnung in die Subgruppe mit niedrigem Risiko, für erreichte Werte von 1,5 bis 2,4 wird eine Einstufung in den mittleren Risikobereich vorgenommen und Werte ab 2,5 führen zu einer hohen Risikobewertung. Die Klassifizierung der genannten Verlaufsparemeter und der daraus errechnete Score macht eine anschließende Visualisierung der Klassenwechsel innerhalb der Risikobereiche möglich (Hjalmarsson et al., 2018).

Die Risikobewertung wurde für beide Methoden zu Beginn (d. h. zum Zeitpunkt der PAH-Diagnose) und zum Zeitpunkt der Reevaluation durchgeführt.

3.4 Zeitlicher Ablauf der Untersuchung

Für alle Patienten, welche in die folgende Untersuchung aufgenommen wurden, galt die Voraussetzung einer bisherigen Therapienaivität (d.h. keiner der Untersuchten hatte zuvor für die Behandlung der PAH geeignete Medikamente erhalten). Ziel war die Messung der klinischen sowie hämodynamischen Behandlungseffekte einer frühsequenziellen, dualen Kombinationstherapie mittels PDE5i oder sGC-S und ERA. Alle Patienten wurden am Zentrum für pulmonale Hypertonie der Uniklinik Köln diagnostiziert und therapiert. Nach abgeschlossener Diagnostik entsprechend des beschriebenen Diagnosealgorithmus (vgl. Abb. 3) wurden alle Patienten der Nizza-Gruppe 1 zugeordnet.

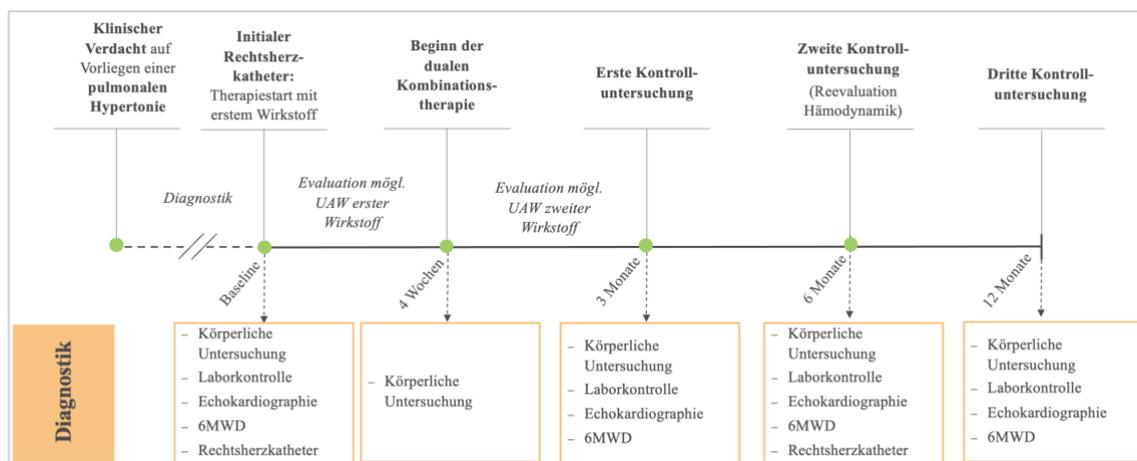


Abbildung 5: Darstellung der berücksichtigten Untersuchungen und Verlaufskontrollen (Eigene Darstellung)

Bei allen Patienten wurde vor Initiierung einer gezielten PAH-Therapie eine initiale RHK, eine Echokardiographie, eine laborchemische Untersuchung und ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Weitere für die Diagnosefindung relevante Untersuchungen, wie ein EKG, einer Röntgendarstellung des Thorax sowie einer Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie zum Ausschluss chronisch rezidivierender Lungenembolien hatten individuell zuvor bereits stattgefunden und die Diagnosestellung PAH ermöglicht. Nach Bestätigung der Diagnose erfolgte der Beginn einer gezielten Therapie. Hierzu wurde den Patienten zunächst ein Wirkstoff verabreicht (vgl. Abb. 5). Die standardisierte Eskalation der Therapie um einen weiteren Wirkstoff war dabei bereits für den Zeitpunkt 4 (± 2) Wochen nach der Erstverordnung terminiert. Rationale für die zeitliche Latenz zwischen der Verabreichung des ersten und zweiten Wirkstoffes der Kombinationstherapie ist die Detektion möglicher medikamenten-induzierter Nebenwirkungen. Traten 4 Wochen nach Erstgabe keine unerwünschten Reaktionen auf, so war von einer generellen Verträglichkeit dieses Medikaments für den Patienten auszugehen. Im Rahmen der Vorstellung zur Verordnung des zweiten Präparates erfolgte daher ausschließlich die Abfrage möglicher therapielimitierender Nebenwirkungen. War dies für den Patienten subjektiv sowie nach körperlicher Untersuchung nicht der Fall, erfolgte die Installation der Kombinationstherapie.

Die erste Evaluation des Therapieansprechens erfolgte leitliniengerecht circa drei Monate nach Beginn der Medikation mit dem ersten spezifischen Wirkstoff. Im Rahmen dieser Vorstellung wurden erneut eine echokardiographische Untersuchung, eine laborchemische Kontrolle sowie ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Anhand dieser Parameter konnte eine erste Aussage zum Therapieerfolg getroffen werden.

Ebenfalls reevaluiert wurden mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Rahmen einer körperlichen Untersuchung sowie eines Patientengesprächs.

Eine komplette Reevaluation inklusive RHK erfolgte routinemäßig und im Einklang mit Leitlinien-Empfehlungen sechs bis acht Monate nach Beginn der spezifischen Therapie. Kernstück der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse der neuerlichen invasiven RHK zur Erhebung hämodynamischer Verlaufsparemeter, wie in den aktuell gültigen Leitlinien der Fachgesellschaften aus dem Jahr 2015 empfohlen (Galiè et al., 2016).

| Vorschlag für Beurteilungen und Zeitplan für die Nachbeobachtung von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie | | | | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|---|
| | Ausgangs- untersuchung | Alle 3-6 Monate | Alle 6-12 Monate | 3-6 Monate nach Änderung der Therapie | Im Falle einer klinischen Verschlechterung |
| Klinische Beurteilung und Bestimmung der Funktionsklasse | + | + | + | + | + |
| EKG | + | + | + | + | + |
| 6MWD | + | + | + | + | + |
| Echo | + | | + | | + |
| Laboruntersuchung | + | + | + | + | + |
| Rechtsherzkatheter | + | | + | + | + |

Tabelle 1: Vorschlag für Beurteilung und Zeitplan für die Nachbeobachtung von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie nach Vorlage der ESC/ERS-Leitlinien von 2015 (Galiè et al., 2016) (Eigene Darstellung)

Begleitend zur invasiven Reevaluation wurde nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) auch die nicht-invasive Diagnostik wiederholt, um ein umfassenderes klinisches Bild des Krankheitsverlaufs zeichnen zu können (siehe Tabelle 1). Eine erneute nicht-invasive Reevaluation der Patienten erfolgte 12 Monate nach Therapiebeginn. Erkrankte, die im Verlauf der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn auf Grund von Unverträglichkeitsreaktionen oder sonstiger Umstände die Kombinationstherapie nicht ohne Unterbrechung fortsetzen konnten, wurden aus der Erhebung ausgeschlossen.

3.5 Statistische Auswertung

Qualitative Variablen wurden mit Zählung und Prozentsatz, quantitative Variablen mit Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) zusammengefasst. Bei fehlenden Werten wurde die letzte durchgeführte Untersuchung (LOCF) verwendet. Veränderungen der Werte

quantitativer Variablen (d. h. vor und nach der Behandlung) wurden durch Mittelwerte \pm Standardfehler (SEM) beschrieben und mit dem gepaarten t-Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % getestet. P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen, wobei keine Anpassung für Mehrfachtests vorgenommen wurde. Die Berechnungen wurden in Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA) und SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten-Charakteristika

Für den Einschluss in die vorliegende Untersuchung wurden die Eingangsuntersuchungen von insgesamt 82 Patienten mit neu aufgetretener PAH analysiert, deren Diagnose mittels RHK bestätigt wurde. Basierend auf den beschriebenen Einschlusskriterien qualifizierten sich 50 Patienten für die Auswertung, da sie eine früh-sequenzielle, duale Kombinationstherapie mit PDE5i/sGC-S und ERA für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten toleriert hatten und die entsprechenden Kontrolluntersuchungen inklusive Verlaufs-RHK im angestrebten Intervall durchgeführt worden waren. Die Patienten-Charakteristika dieser 50 Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

| | Alle Patienten (n=50) | Typische PAH (n=37) | PAH mit Komorbiditäten (n=13) |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---|
| Patientencharakteristika: | | | |
| Alter, Jahre | 54,6 \pm 19,0 | 50,3 \pm 19,2 | 68,0 \pm 10,6 |
| Geschlecht, m/w (%) | 34/66 | 30/70 | 46/54 |
| PAH-Klassifikation: | | | |
| idiopathisch (IPAH), n (%) | 38 (76,0%) | 27 (73,0%) | 11 (84,6%) |
| hereditary (HPAH), n (%) | 2 (4,0%) | 2 (5,1%) | 0 (0,0%) |
| Medikamenten-induziert, n (%) | 2 (4,0%) | 1 (2,6%) | 1 (9,1%) |
| APA-H-Bindegewebserkrankung, n (%) | 7 (14,0%) | 6 (15,4%) | 1 (9,1%) |
| APA-H-angeborener Herzfehler, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

| | | | |
|------------------------------------|----------|------------|------------|
| APAH-HIV, n (%) | 1 (2,0%) | 1 (2,6%) | 0 (0,0%) |
| andere, n (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| Komorbiditäten: | | | |
| Arterieller Hypertonus, n (%) | 29 (58%) | 17 (46,0%) | 12 (92,3%) |
| Diabetes mellitus, n (%) | 12 (24%) | 3 (8,1%) | 9 (69,2%) |
| Dyslipoproteinämie, n (%) | 9 (18%) | 3 (8,1%) | 6 (46,2%) |
| KHK, n (%) | 7 (14%) | 2 (5,4%) | 5 (38,5%) |
| BMI > 30 kg/m ² , n (%) | 17 (34%) | 8 (20,5%) | 9 (69,2%) |

Tabelle 2: Darstellung der Patienten-Charakteristika der Studiengruppe mit Subklassifizierung PAH (Eigene Darstellung); APAH = assoziierte Form der PAH

Im Mittel waren die Patienten $54,6 \pm 19$ Jahre alt. Dabei waren Patienten mit „typischer PAH“ mit $50,3 \pm 19,2$ Jahren deutlich jünger als solche mit „PAH mit Komorbiditäten“ mit $68 \pm 10,6$ Jahren.

Innerhalb der Patientengruppe zeigte sich zudem eine zahlenmäßige Überlegenheit an weiblichen Erkrankten. Im Rahmen der Gesamtauswertung ließen sich zwei Drittel der Untersuchten dem weiblichen Geschlecht zuordnen. Bei Betrachtung der Subgruppen zeigt sich im Bereich der „typischen PAH“ eine deutliche weibliche Prädominanz (weibliche Geschlecht 70%), während die Geschlechterverteilung in der Subgruppe der „PAH mit Komorbiditäten“ mit 54% weiblichem im Vergleich zu 46% männlichem Patientenanteil gleichmäßig ausfiel. Anhand dieser Kennzahlen lassen sich in der vorliegenden Untersuchung die epidemiologischen Eigenschaften einer PAH nachvollziehen. Im Kern sind vor allem jüngere, nicht vorerkrankte, weibliche Personen betroffen. Mit steigendem Alter und dem damit verbundenen erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren scheint sich das Geschlechterverhältnis anzupassen (Lau et al., 2017).

Ebenfalls betrachtet wurde die zugrundeliegende Ätiopathogenese der Erkrankung und die damit verbundene Einteilung in die Nizza-Klassifikation bzw. die WHO-Gruppe der PAH. Anhand des Studienansatzes und entsprechend stattgehabten Voruntersuchungen sind alle 50 eingeschlossenen Patienten der Nizza-Gruppe 1 und damit der PAH zuzuordnen. Im Rahmen der weiteren Differenzierung wiesen 38 Patienten (76%) eine idiopathische PAH auf, jeweils zwei Patienten (je 4%) konnten einer hereditären bzw. Medikamenten-induzierten PAH zugeordnet werden. Sieben Patienten (14%) wiesen

eine assoziierte Form bei systemischer Bindegewebserkrankung – hier vor allem der systemischen Sklerodermie – auf. Ein Patient wurde als HIV-assoziierte PAH klassifiziert.

Bei Einzelbetrachtung der Subgruppen fällt eine genaue Differenzierung auf Grund des durch die Subklassifizierung kleinen Patientenkollektivs schwer. Herauszustellen ist hier, dass Patienten mit hereditärer, Sklerodermie-assoziiierter oder HIV-assoziiierter Genese nahezu vollständig der „typischen PAH“ zuzuordnen sind.

Bezüglich der Subklassifizierung anhand der Anzahl relevanter Komorbiditäten ließen sich 37/50 Patienten (74%) als „typische PAH“ und 13/50 Patienten (26%) als „PAH mit Komorbiditäten“ klassifizieren.

Zur Differenzierung der Subgruppen wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten berücksichtigt. 29 Patienten (58%) hatten einen systemischen arteriellen Hypertonus (17/37 [46%] in der Subgruppe der „typischen PAH“, 12/13 [92,3%] in der Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“).

Bei 12 der 50 Patienten (24%) zeigte sich ein Diabetes mellitus (3/37 [8,1%] in die Subgruppe der „typischen PAH“, 9/13 [69,2%] in der Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“). Eine Dyslipoproteinämie konnte bei 9 von 50 Patienten (18%) diagnostiziert werden (3/37 [8,1%] in der Subgruppe der „typischen PAH“, 6/13 [46,2%] in der Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“). Eine koronare Herzkrankheit wiesen 7 der 50 Patienten (14%) auf (2/37 [5,4%] in der Subgruppe der „typischen PAH“, 5/13 [38,5%] in der Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“).

Als letzter betrachteter Risikofaktor wurde das Gewicht der Patienten analysiert. Ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ gilt als adipöser Ernährungszustand und ist ebenfalls mit dem erhöhten Auftreten kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsereignisse vergesellschaftet (Lenz et al., 2009). Im untersuchten Patientenkollektiv ließ sich bei 17 der 50 Patienten (34%) ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ beschreiben (8/37 [20,5%] in der Subgruppe der „typischen PAH“, 9/13 [69,2%] in der Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die genannten Risikofaktoren naturgemäß mit deutlicher Diskrepanz in Auftreten und Häufigkeit die beiden Subgruppen voneinander unterscheiden. Deutlich wird, dass die Gruppe der „typischen PAH“ aus vorwiegend eher geringfügig systemisch vorerkrankten Menschen besteht. Dieses Erkenntnis korreliert mit dem im Mittel deutlich jüngeren Patientenalter. Im Vergleich dazu besteht die Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“ aus im Mittel deutlich älteren Patienten, welche verschiedene und häufig in Kombination auftretende kardiovaskuläre

Risikofaktoren und Komorbiditäten aufwiesen. Die Kenntnis der so entstandenen Subgruppendifferenzierung ist für die Beurteilung der folgenden Untersuchungsergebnisse von elementarer Bedeutung.

4.2 Veränderungen hämodynamischer Parameter

Die invasive hämodynamische Verlaufsdagnostik fungiert als zentrales Instrument der vorliegenden Untersuchung. Die Veränderungen der relevantesten hämodynamischen Variablen sind im Folgenden detailliert dargestellt.

4.2.1 Pulmonal arterieller Mitteldruck (mPAP)

Der mPAP stellt einen zentralen Parameter bei PAH dar, da die Erkrankung durch diesen Messwert definiert ist. Betrachtet wurden für die folgende Auswertung die initiale RHK vor Beginn der gezielten PAH-Therapie sowie die Kontroll-RHK sechs bis acht Monate nach Therapiestart.

Für das Gesamtkollektiv ergab sich ein Ausgangswert für den mPAP von $52,2 \pm 13,5$ mmHg, so dass sich unter Berücksichtigung einer definitionsgemäßen Erhöhung des mPAP ≥ 25 mmHg zur Diagnosestellung einer PAH ein deutlich vorangeschrittener Krankheitsverlauf bei der Erstvorstellung der Patienten zeigte. Anhand der Ausgangswerte des mPAP wird ersichtlich, dass Patienten mit „typischer PAH“ vor Therapiebeginn einen höheren mPAP ($53,6 \pm 13,7$ mmHg) aufwiesen als solche mit „PAH mit Komorbiditäten“ ($48,3 \pm 12,6$ mmHg) (vgl. Abb. 6).

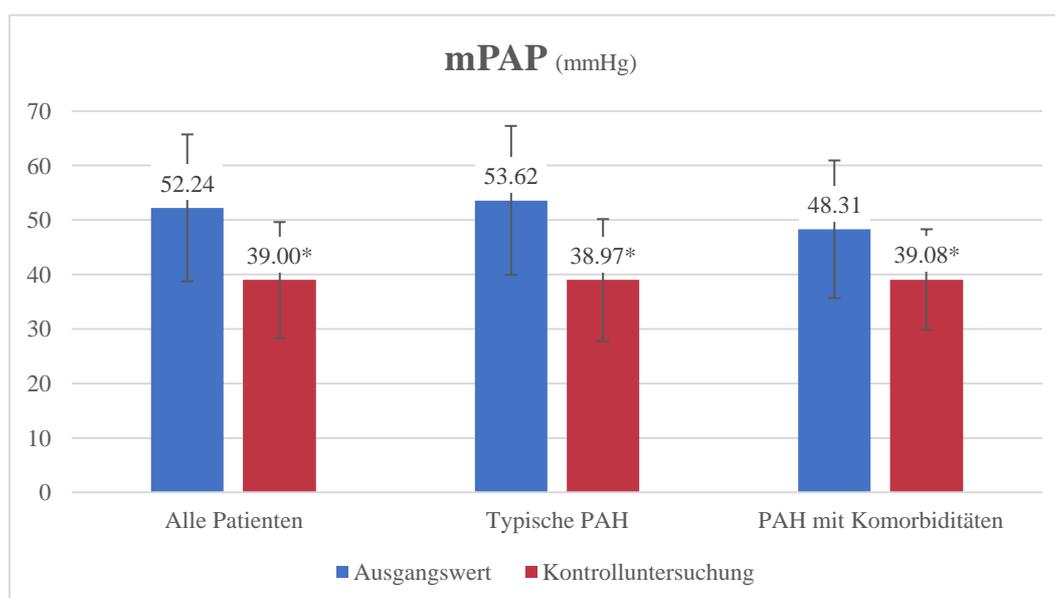


Abbildung 6: Entwicklung pulmonal arterieller Mitteldruck (mPAP), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

Durch die nach Erhebung der Ausgangswerte etablierte Therapie konnte eine deutliche Reduktion des mPAP von $52,2 \pm 13,5$ mmHg auf $39,0 \pm 10,6$ mmHg (-25,3%) zum Zeitpunkt des Kontroll-RHK nach sechs bis acht Monaten beobachtet werden. Interessanterweise konnte trotz des geringeren Ausgangswertes für Patienten der Subgruppe der PAH mit Komorbiditäten von $48,3 \pm 12,6$ mmHg nur eine Reduktion um 19,1% und damit auf $39,1 \pm 9,2$ mmHg erreicht werden. Erkrankte der Subgruppe der typischen PAH konnten durch die Therapie mit einer Reduktion um 27,4% von ihrem zunächst hohen Ausgangswert von $53,6 \pm 13,7$ mmHg auf nun $39,0 \pm 11,2$ mmHg reduziert werden (alle $p < 0,05$). Auch wenn der mPAP keine unmittelbare Aussage über die Überlebensrate bei PAH zulässt, unterstreicht seine signifikante Reduktion im Rahmen der frühen Nachsorge das Ansprechen der Patienten auf die verabreichte Therapie.

4.2.2 Pulmonale Gefäßwiderstand (PVR)

Der PVR gilt definitionsgemäß als diagnostischer Faktor für das Vorliegen einer präkapillären PH (Galiè et al., 2019a). Unter physiologischen Umständen liegt der PVR < 3 Wood-Einheiten.

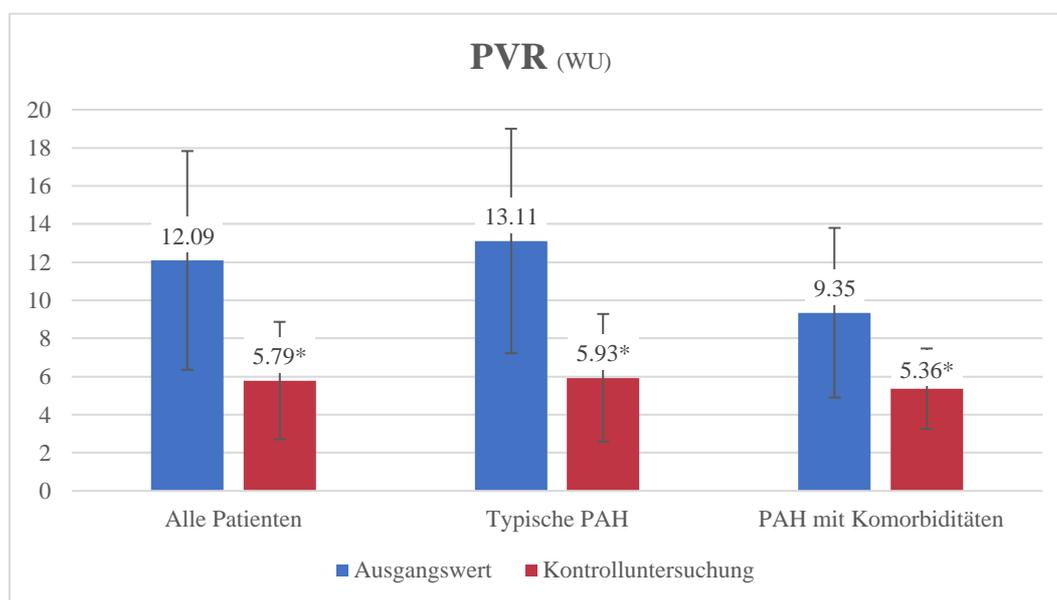


Abbildung 7: Entwicklung pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

Für die Gesamtpopulation ergab sich ein deutlich erhöhter Ausgangswert von $12,1 \pm 5,7$ WU, welcher im Rahmen der gezielten Therapie auf $5,8 \pm 3,1$ WU (-52,1%) reduziert wurde (Abb. 7). Für die Subgruppe der „typischen PAH“ zeigten sich im Vergleich zur „PAH mit Komorbiditäten“ vor Therapiebeginn höhere Ausgangswerte

($13,1 \pm 5,9$ WU versus $9,4 \pm 4,4$ WU) und eine deutlich ausgeprägtere Reduktion nach Therapieeinleitung ($-54,8\%$ versus $-42,7\%$) (alle $p < 0,05$). Binnen weniger Monate der initialen, dualen Kombinationstherapie konnte der PVR somit um circa die Hälfte reduziert werden. Bei einem niedrigeren Ausgangswert für Patienten mit Komorbiditäten konnte auch für den PVR eine prozentual geringfügigere, jedoch substantielle Reduktion beschrieben werden.

4.2.3 Rechts-atrialer Druck (RAP)

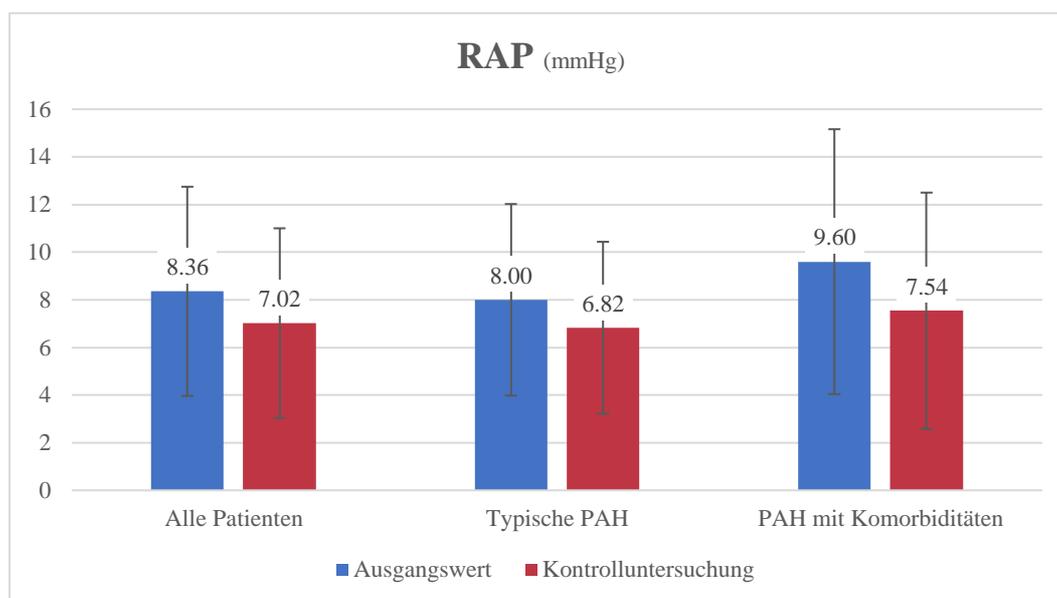


Abbildung 8: Entwicklung des Drucks im rechten Vorhof (RAP), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

Für die untersuchte Patientengruppe ließ sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit $8,4 \pm 4,4$ mmHg ein moderat erhöhter RAP dokumentieren. Dieser überstieg den in den aktuellen Leitlinien empfohlenen Grenzwert von 8 mmHg. Auf Grund der starken Korrelation dieses Parameters mit dem Auftreten von Morbiditäts- sowie Mortalitätsereignissen und der Gesamtsterblichkeit (Weatherald et al. 2018a) ist ein Ziel der spezifischen Therapie, den RAP unter den empfohlenen Grenzwert zu senken. Die Ergebnisse der Kontroll-RHK zeigen, dass dies für das Gesamtkollektiv erreicht werden konnte (Abb. 8). Durch eine Reduktion um 16,3% ließ sich eine Absenkung des RAP auf $7,0 \pm 4,0$ mmHg in der Gesamtgruppe erzielen. Für die Gruppe der „typischen PAH“, welche bei Diagnosestellung einen deutlich geringeren Ausgangswert aufwies als die Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“ ($8,0 \pm 4,0$ mmHg vs. $9,6 \pm 5,6$ mmHg), konnte eine Reduktion um 14,8% auf $6,8 \pm 3,6$ mmHg erreicht werden. Die Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“ zeigte nach Therapieeinleitung mit einer Reduktion um

21,5% ein relativ gesehen höheres Therapieansprechen. Beide Subgruppen konnten somit durch die verabreichte Kombinationstherapie den gewünschten Effekt im Hinblick auf die Reduktion des RAP erreichen. Das angestrebte Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde dabei nicht erreicht.

4.2.4 Herz-Zeit-Volumen (HZV) und Herz-Index (CI)

Das Herz-Zeit-Volumen (HZV) und der Herz-Index (CI) bilden die Leistungsfähigkeit des Herzens unter basalen Messbedingungen sowie unter Einbeziehung der individuellen Konstitution ab. Da PAH-Patienten zumeist an einer Rechtsherzinsuffizienz auf Grund der durch die Widerstandssteigerung chronisch erhöhten RV Nachlast leiden, gelten Parameter der Herzfunktion wie HZV und CI als wichtige prognostische Parameter. Vergesellschaftet mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeitsrate sind nach den aktuellen Leitlinien Werte für den $CI < 2 \text{ l/min/m}^2$. Entsprechend dieser Korrelation wird der empfohlene Zielwert auf $\geq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ definiert (Galiè et al., 2016; Weatherald et al., 2018).

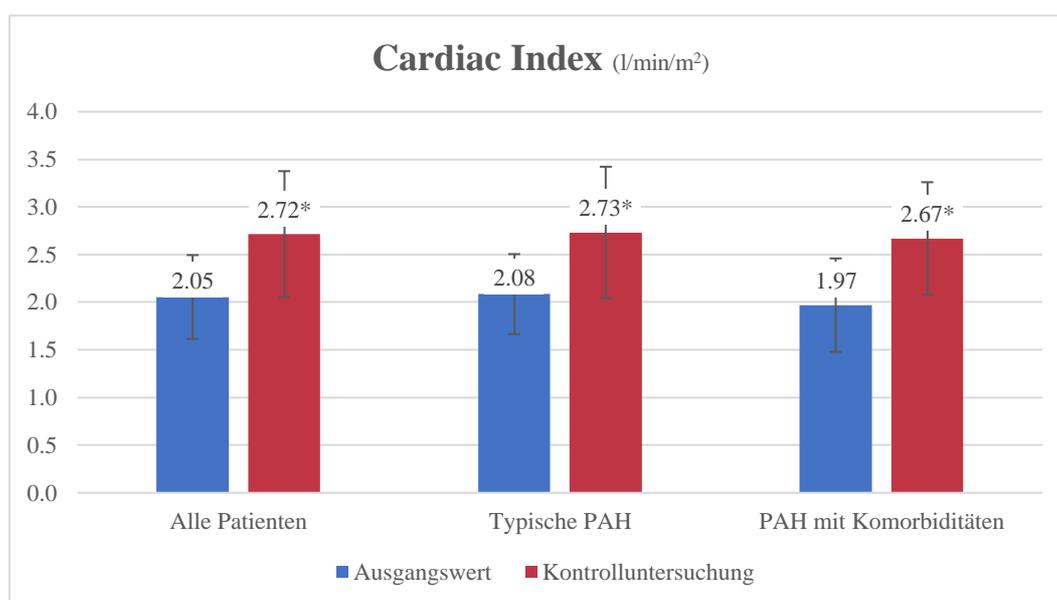


Abbildung 9: Entwicklung Cardiac Index (CI), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

Bei dem untersuchten Kollektiv wurden HZV und der daraus resultierende CI invasiv im Rahmen der RHK per Thermodilution oder nach dem Fick'schen Prinzip gemessen. In der untersuchten Patientengruppe betrug der Basiswert des CI vor Therapieeinleitung $2,05 \pm 0,4 \text{ l/min/m}^2$ (Abb. 9). Zwischen den beiden Subgruppen bestanden hierbei nur geringfügige Unterschiede ($2,08 \pm 0,4 \text{ l/min/m}^2$ bei „typischer PAH“ vs. $1,97 \pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$ bei „PAH mit Komorbiditäten“). In beiden Subgruppen konnte durch die

verabreichte Therapie eine vergleichbare Steigerung um 31,3% für die Subgruppe der „typischen PAH“ (auf $2,73 \pm 0,7$ l/min/m²) und um 35,5% für die „PAH mit Komorbiditäten“ (auf $2,67 \pm 0,6$ l/min/m²) erzielt werden. Im Mittel entsprach dies im gesamten Untersuchungskollektiv einer Steigerung des Herz-Index um 32,7% auf $2,72 \pm 0,7$ l/min/m² (alle $p < 0,05$).

4.2.5 Schlagvolumenindex (SVI)

Der Schlagvolumenindex bzw. „Stroke-Volume-Index“ (SVI) wird zunehmend als prognostisch wichtiger hämodynamischer Parameter bei Patienten mit PAH angesehen (Weatherald et al., 2018a). Beim SVI handelt es sich um das vom Herzen ausgeworfene Volumen in ml pro Herzschlag in Bezug zu der Körperoberfläche des Patienten in m². Physiologisch beträgt der SVI 30-65 ml/m².

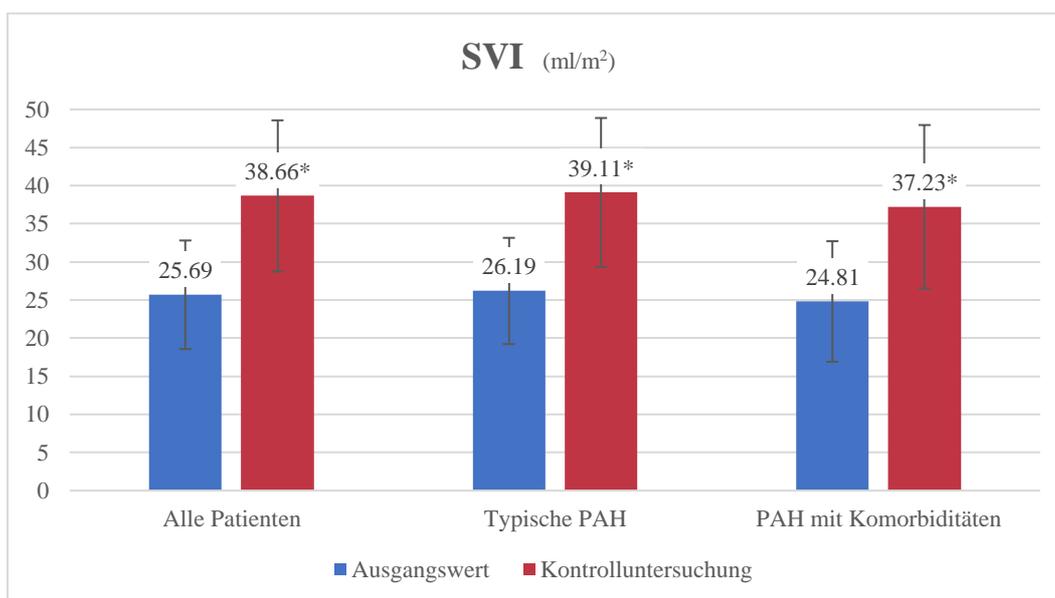


Abbildung 10: Entwicklung Schlagvolumenindex (SVI), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

Zeigte sich bei der Basisuntersuchung im Gesamtkollektiv ein unter die physiologische Norm reduzierter SVI von $25,7 \pm 7,1$ ml/m², so konnte dieser binnen weniger Monate der dualen Kombinationstherapie um 50,6% auf $38,7 \pm 9,9$ ml/m² gesteigert werden. Die Verbesserung verlief bei Patienten mit „typischer PAH“ und solchen mit „PAH mit Komorbiditäten“ auf vergleichbarem Niveau (alle $p < 0,05$).

4.2.6 Pulmonal-arterielle Compliance (PAC)

Die pulmonal-arterielle Compliance (PAC) beschreibt die Dehnbarkeit der Lungenarterien. Eine Abnahme der PAC zeigt einen progredienten Umbau der

Gefäßmatrix an. Der pulmonale Kreislauf ist als Niedrigdrucksystem auf eine erhaltene Dehnbarkeit der Gefäße angewiesen.

Bei gesunden Probanden liegt die PAC bei $> 3,8$ ml/mmHg. Bei Vorliegen einer PH ist je nach Krankheitsstadium mit einer deutlichen Einschränkung der PAC zu rechnen. Eine Reduktion der PAC ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate bei Patienten mit PAH assoziiert (Thenappan et al., 2016).

Neben dem Ausgangswert konnte eine prognostische Wertigkeit vor allem für die Veränderung nach Initiierung einer gezielten Therapie gezeigt werden und erwies sich in einigen Analysen sowohl dem CI als auch dem PVR überlegen (Ghio et al., 2017).

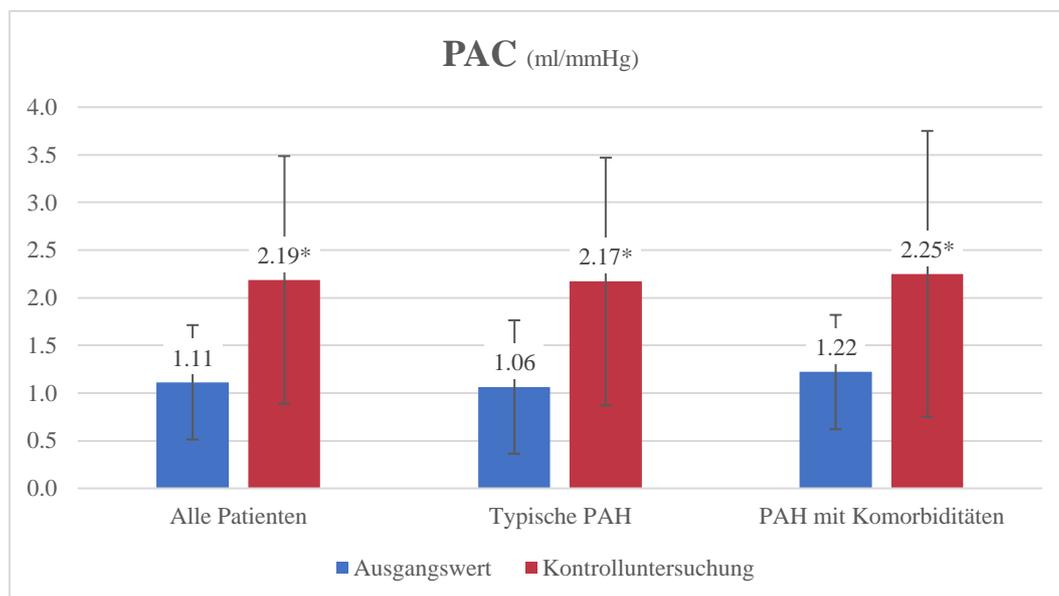


Abbildung 11: Entwicklung pulmonal-arterielle Compliance (PAC), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

Erwartungsgemäß zeigte sich in der hier untersuchten Gruppe von PAH Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit $1,11 \pm 0,6$ ml/mmHg eine deutlich reduzierte PAC (Abb. 11). Im Rahmen der hämodynamischen Reevaluation sechs bis acht Monate nach Therapiebeginn zeigte sich eine signifikante Verbesserung der PAC um 97,2% auf $2,19 \pm 1,3$ ml/mmHg. Interessanterweise wiesen Patienten mit „typischer PAH“ und solche mit „PAH mit Komorbiditäten“ eine vergleichbare, signifikante Verbesserung der PAC nach Therapieeinleitung mit Erreichen eines ähnlichen Zielwertes auf (Abb. 11) (alle $p < 0,05$).

Zusammenfassend zeigten die invasive hämodynamische Charakterisierung bei Diagnosestellung und die nach sechs bis acht Monaten durchgeführte RHK-Wiederholung, dass nach Behandlungsbeginn eine deutliche Verbesserung der

kardiopulmonalen Hämodynamik im Vergleich zu den Ausgangswerten zu verzeichnen war (vgl. Anhang, S. XXIV). Interessanterweise war bei Berücksichtigung der hämodynamischen Variablen, die das Überleben bei behandelten PAH-Patienten am stärksten vorhersagen, wie dem CI, RAP, SVI und PAC, das Ansprechen auf die Behandlung bei Patienten mit "typischer PAH" und solchen mit "PAH mit Komorbiditäten" nahezu identisch.

4.3 Effekte auf echokardiographische Parameter

Die Echokardiographie stellt einen zentralen Aspekt der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung bei PAH dar und wurde bei den hier untersuchten Patienten im Rahmen jeder standardisierten Kontrolluntersuchung durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse der gesamten Studienpopulation sind Tabelle 3 zu entnehmen.

| Alle (n=50) | Ausgangswert | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| RA-area, cm ² | 22,6 ± 7,3 | 22,7 ± 7,2 | 21,7 ± 7,5 | 20,9 ± 7,8 |
| RVEDD, mm | 44,3 ± 8,6 | 43,9 ± 8,3 | 42,3 ± 7,8 | 42,7 ± 8,9 |
| sPAP, mmHg | 83,9 ± 21,5 | 69,7 ± 20,5* | 61,3 ± 17,7* | 59,8 ± 20,2* |
| TAPSE, mm | 19,1 ± 5,3 | 20,6 ± 5,4 | 20,5 ± 5,0 | 21,3 ± 4,3* |
| LVEDD, mm | 40,1 ± 5,7 | 42,5 ± 5,5* | 42,4 ± 5,7 | 42,6 ± 6,2* |
| LVEF, % | 62,3 ± 11,4 | 62,0 ± 11,1 | 61,7 ± 11,0 | 61,3 ± 10,8 |
| TAPSE/sPAP-Ratio, mm/mmHg | 0,26 ± 0,11 | 0,34 ± 0,15* | 0,37 ± 0,16* | 0,42 ± 0,23* |

Tabelle 3: Echokardiographische Verlaufsparemeter der gesamten Studiengruppe, Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

Nach Therapieeinleitung zeigte sich tendenziell eine Verkleinerung der initial vergrößerten rechten Herzhöhlen. So nahm die RA-Fläche nach 12 Monaten um 7,7% ab, und der RVEDD verringerte sich um 3,7%.

Im Rahmen der Subgruppenauswertung fällt auf, dass vor allem bei Patienten mit „typischer PAH“ eine Reduktion des RVEDD erreicht werden konnte (siehe Subgruppenanalyse Tabelle 1 im Anhang).

Der sPAP nahm nach Einleitung der gezielten PAH-Therapie substantiell ab, wobei die größte Reduktion innerhalb der ersten 3 Monate zu verzeichnen war (vgl. Tabelle 3)

($p < 0,05$). Erwartungsgemäß zeigten sich demgegenüber keine umfassenden Änderungen der Linksherzparameter, LVEDD und LVEF.

Die TAPSE gilt als indirektes Maß für die rechtsventrikuläre Funktion. Hier zeigte sich in dem untersuchten Kollektiv eine signifikante Verbesserung von $19,1 \pm 5,3$ mm vor Beginn der Therapie auf $21,3 \pm 4,3$ mm zum Zeitpunkt 12 Monate (+11,6%) ($p < 0,05$).

Die TAPSE/sPAP-Ratio integriert rechtventrikuläre Funktion und Nachlast und wird als Parameter des RV/PA-Coupling angesehen. In jüngsten Veröffentlichungen wird diesem Wert eine prognostische Aussagekraft bescheinigt (Tello et al., 2018). Bei der Auswertung von hämodynamischen, echokardiographischen und klinisch-funktionellen Untersuchungsdaten zeigten Patienten mit einer Ratio von unter 0,19 mm/mmHg einen deutlich reduzierten Allgemeinstatus (Tello et al., 2018).

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde initial eine TAPSE/sPAP-Ratio von $0,26 \pm 0,11$ mm/mmHg berechnet. Über den Behandlungsverlauf konnte eine kontinuierliche, hoch signifikante Steigerung auf $0,42 \pm 0,23$ mm/mmHg erreicht werden, welche als klinisch relevant einzustufen ist ($p < 0,05$).

4.4 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD)

Während des Studienverlaufs wurden die eingeschlossenen Patienten im Rahmen der regelmäßigen klinischen Kontrolluntersuchungen wiederholt einem 6-Minuten-Gehtest unterzogen. Die Patienten wurden vor Beginn der medikamentösen Therapie, sowie insgesamt drei, sechs und zwölf Monate nach Therapiestart zur Durchführung des Tests unter fachkundiger Begleitung angehalten.

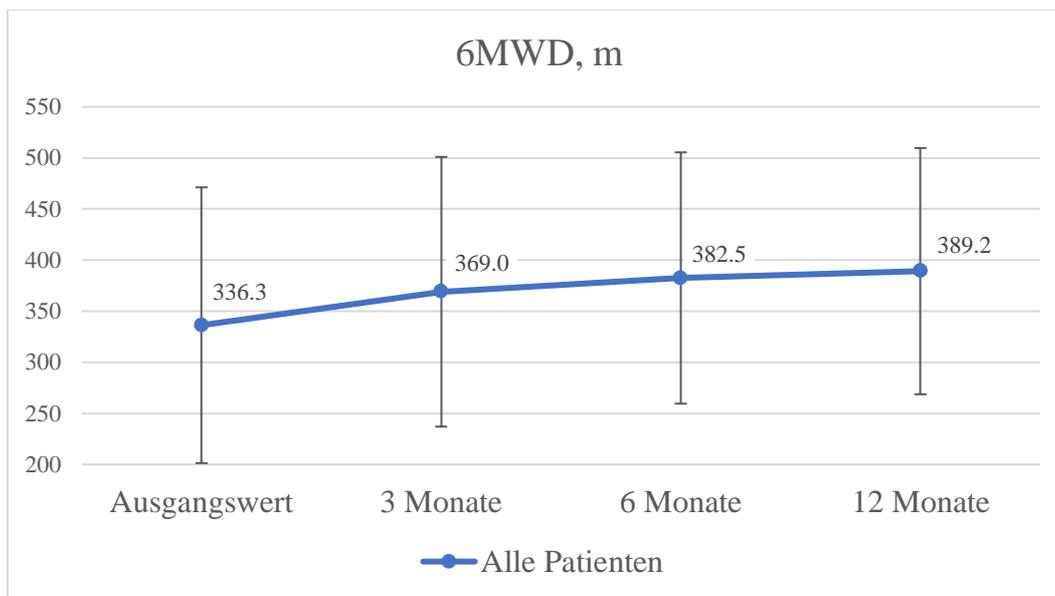


Abbildung 12: Entwicklung 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

Die 50 Patienten der untersuchten Studiengruppe wiesen vor Beginn der Therapie eine 6MWD von $336,3 \pm 134,8$ m auf. Im Rahmen der regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen konnte eine deutliche Zunahme der Gehstrecke auf $389,2 \pm 120,5$ Meter binnen 12 Monaten verzeichnet werden (+15,7%). Wie in Abbildung 12 dargestellt, konnte die größte Zunahme innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der gezielten Therapie verzeichnet werden. Beim Vergleich der beiden Subgruppen fällt auf, dass Patienten mit „typischer PAH“ vor Therapiebeginn mit $361,6 \pm 139,2$ m eine deutlich längere 6MWD aufwiesen als Patienten mit „PAH mit Komorbiditäten“ ($268,8 \pm 93,4$ m). Nach Therapieeinleitung konnte in beiden Gruppen eine deutliche Steigerung der Gehstrecke verzeichnet werden. Trotz der im Vergleich beider Gruppen deutlich reduzierten Gehstrecke für Patienten mit Komorbiditäten, war die erreichte Verbesserung der Gehstrecke signifikant. Patienten mit „typischer PAH“ konnten die 6MWD um 14,8% auf $414,0 \pm 128,5$ m steigern, die Patientengruppe mit „PAH mit“ Komorbiditäten“ um 19,7% auf $322,4 \pm 54,8$ m ($p < 0,05$).

4.5 Laborparameter

Neben dem wichtigen Referenzwert zur Beurteilung einer vorliegenden Rechtsherzbelastung bei PAH, dem NTproBNP, wurden auch Leber- und Nierenfunktionsparameter, Hämoglobinwert, Harnsäure und C-reaktives Protein (CRP) seriell gemessen (Tabelle 4). Die Messung erfolgte nach Standardmethoden im Institut für klinische Chemie der Uniklinik Köln.

| Alle (n=50) | Baseline | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| NTproBNP, ng/ml | 1712 ± 2024,5 | 963 ± 1206,0* | 465 ± 469,4* | 506 ± 549,9* |
| Kreatinin, mg/dl | 0,98 ± 0,28 | 1,00 ± 0,34 | 1,03 ± 0,34 | 1,05 ± 0,29 |
| Hämoglobin, g/dl | 14,0 ± 2,2 | 13,2 ± 2,1 | 13,1 ± 2,1 | 13,4 ± 2,1 |
| GOT, U/I | 34,7 ± 20,5 | 26,4 ± 8,5* | 23,9 ± 7,8* | 25,5 ± 12,9* |
| GPT, U/I | 29,6 ± 22,1 | 20,0 ± 14,2* | 17,6 ± 12,3* | 19,4 ± 15,4* |
| Harnsäure, mg/dl | 7,8 ± 2,5 | 6,9 ± 2,4 | 6,5 ± 2,2* | 6,6 ± 2,3* |
| GFR, mL/min/1,73m ² | 75,9 ± 27,8 | 77,7 ± 29,1 | 79,3 ± 30,0 | 76,2 ± 29,3 |
| CRP, mg/L | 6,9 ± 8,23 | 5,7 ± 8,2 | 4,8 ± 6,9 | 6,7 ± 10,9 |

*Tabelle 4: Laborchemische Verlaufsparemeter bei 50 Patienten mit neu diagnostizierter PAH und deren Entwicklung im Verlauf der Therapie nach 3,6 und 12 Monaten, Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung).*

Der derzeit bedeutsamste Laborparameter bei Patienten mit PAH, der sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch insbesondere während des Verlaufs der Erkrankung unter Therapie prognostische Bedeutung besitzt, ist das NTproBNP. Während der NTproBNP-Wert zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung mit $1712,0 \pm 2024,5$ ng/ml deutlich erhöht war und den in aktuellen Leitlinien empfohlene Grenzwert von 300 ng/ml damit um ein Vielfaches überschritt, zeigte sich nach Beginn der frühsequenziellen, dualen Kombinationstherapie mit PDE5i/sGC-S und ERA eine substanzielle und nachhaltige Reduktion der gemessenen Serumspiegel (Abb. 13) ($p < 0,05$).

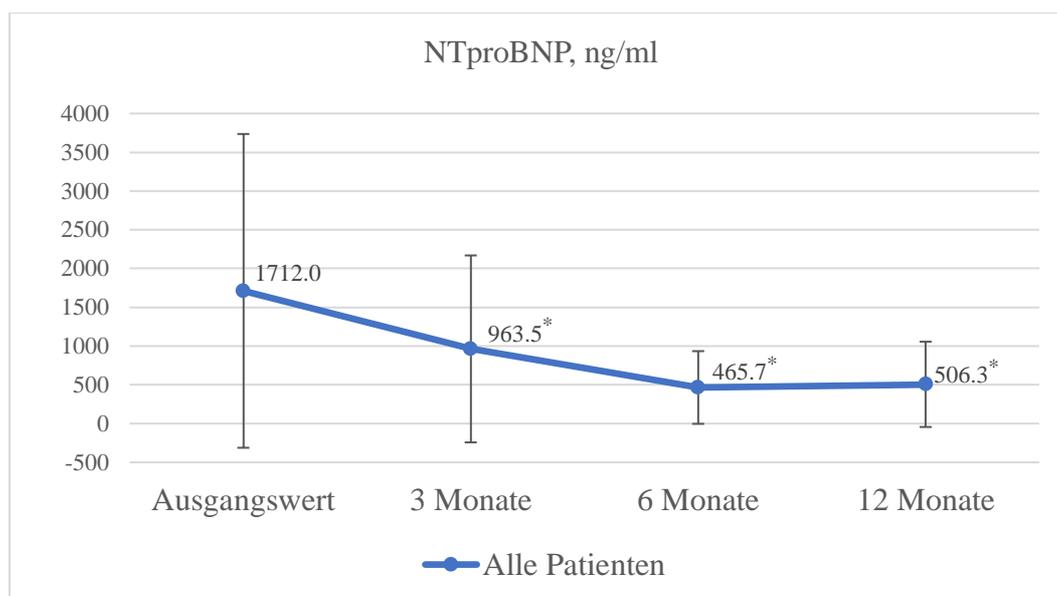


Abbildung 13: Entwicklung NTproBNP-Serumspiegel, Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung)

In der Subgruppenauswertung fiel auf, dass Patienten mit „typischer PAH“ unter der verabreichten Therapie eine etwas deutlichere Reduktion des NTproBNP-Spiegels (-73,8% nach 12 Monaten) erreichten als Patienten mit „PAH mit Komorbiditäten“ (-60,5%) (alle $p < 0,05$).

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) sowie die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sind zu den Transaminasen gehörige Enzyme, welche Marker für die Leberfunktion darstellen. Der laborchemische Nachweis einer Erhöhung ohne Anzeichen für sonstige Leberpathologien könnte Hinweise auf eine durch die applizierten Medikamente ausgelöste Leberfunktionsstörung liefern. Alternativ kann eine Erhöhung auch im Rahmen einer PAH-bedingten und durch Rechtsherzinsuffizienz getriggerten Leberstauung auftreten. In der vorliegenden Untersuchungspopulation zeigte sich für beide Transaminasen im Verlauf kein Anstieg; im Gegenteil zeigten sich im Verlauf der Therapie tendenziell regrediente Werte innerhalb des Referenzbereichs (alle $p < 0,05$). Für eine Therapie-assoziierte Lebertoxizität ergab sich kein Anhalt.

Als Verlaufsparemeter der renalen Leistungsfähigkeit sind der Serumkreatininspiegel sowie die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) klinisch relevant. Beide Parameter zeigten unter der verabreichten Medikamentenkombination keine signifikanten Abweichungen vom Ausgangswert. Auch andere der erfassten Parameter wie Hämoglobin und CRP zeigten keine signifikanten Veränderungen in dem erfassten Zeitraum. Für den ebenfalls erhobenen Parameter der Harnsäure als möglichen

zusätzlichen Indikator einer renalen Funktionseinschränkung konnte sogar eine signifikante Reduktion nach 12 Monaten beschrieben werden ($p < 0,05$).

4.6 Risikostratifizierung & Prognosebeurteilung

Die erhobenen hämodynamischen und klinischen Daten wurden integrativ zu der von den ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH vorgeschlagene Risikostratifizierung herangezogen. Dabei kamen zwei unterschiedliche Auswertemethoden zur Anwendung (s. Kapitel 3.3).

4.6.1 Risikostratifizierung nach FPHN

Unter Anwendung der Methode des French Pulmonary Hypertension Network (FPHN) wurde nur die Anzahl der Niedrig-Risiko-Parameter in einem 3-Kriterien und einem 4-Kriterien-Ansatz berücksichtigt (Boucly et al., 2017). Für diese Anwendung der Risikostratifizierung konnte der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Niedrig-Risiko-Kriterien und der Langzeitprognose der PAH hergestellt werden.

Die Analyse nach dem FPHN wurde nach zwei verschiedenen Ansätzen vorgenommen. Der 4-Kriterien-Ansatz umfasst die Werte der WHO-Funktionsklasse (I/II), der 6MWD (>440 m), des RAP (<8 mmHg) und des CI ($\geq 2,5$ l/min/m²) vor Therapiebeginn und im Rahmen der Reevaluation nach circa sechs Monaten. Der alternativ verwendete 3-Kriterien-Ansatz basiert auf einer rein nicht-invasiven Verlaufsdokumentation und lässt die hämodynamischen Parameter außer Acht. Für den RAP und den CI wird der Verlaufswert des NTproBNP-Serumspiegels (<300 ng/ml) in die Auswertung aufgenommen. Dies ermöglicht eine zusätzliche Auswertung der Entwicklung zwölf Monate nach Therapiebeginn, für die gemäß Nachbeobachtungsschema keine neuerliche invasive hämodynamische Erhebung berücksichtigt wurde.

Für jeden Untersuchungszeitpunkt wurde die Anzahl der individuell im Niedrig-Risiko-Bereich erhobenen Parameter berücksichtigt. In den folgenden Darstellungen werden dementsprechend die erreichte Anzahl der oben genannten Kriterien im Niedrig-Risiko-Bereich zu Beginn und im Rahmen der Kontrolluntersuchung aufgetragen. Zunächst wird die Auswertung des 4-Kriterien-Ansatz dargestellt.

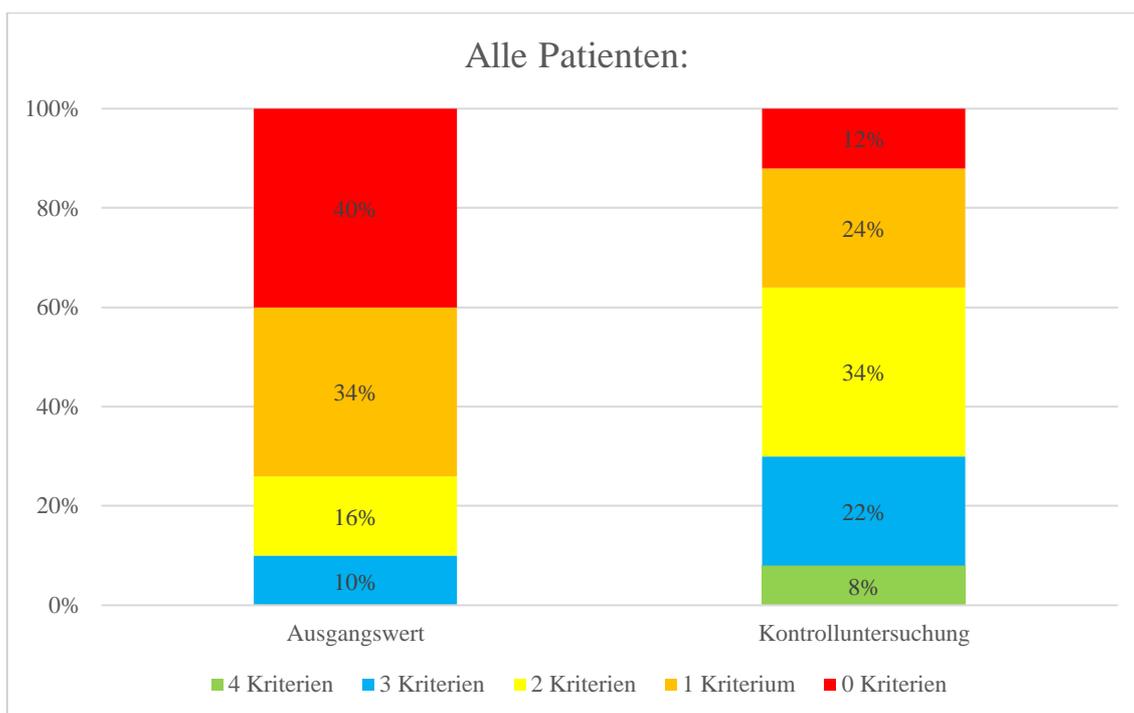


Abbildung 14: Risikoentwicklung 4-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die gesamte Studiengruppe in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung)

Vor Beginn der initialen, dualen Kombinationstherapie konnte keiner der 50 Patienten alle vier genannten Kriterien im Niedrig-Risiko-Bereich vereinen.

Lediglich 10% der Patienten zeigten mit drei Kriterien ein mit einer guten 5-Jahres-Überlebensrate vereinbares Ergebnis. 90% der Patienten lagen dementsprechend unter den angestrebten 3 Kriterien. 6 Monate nach Therapiebeginn wiesen 30% der Patienten drei oder vier Kriterien im Niedrig-Risiko-Bereich auf, während die Anzahl der Patienten mit nur einem oder keinem der genannten Werte im Niedrig-Risiko-Bereich deutlich zurück ging (Abb. 14).

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass vor allem Patienten mit „typischer PAH“ eine Steigerung der Niedrig-Risiko-Parameter erzielen konnten (Abb. 15), während dies bei Patienten mit „PAH mit Komorbiditäten“ sehr viel weniger gelang (Abb. 16).

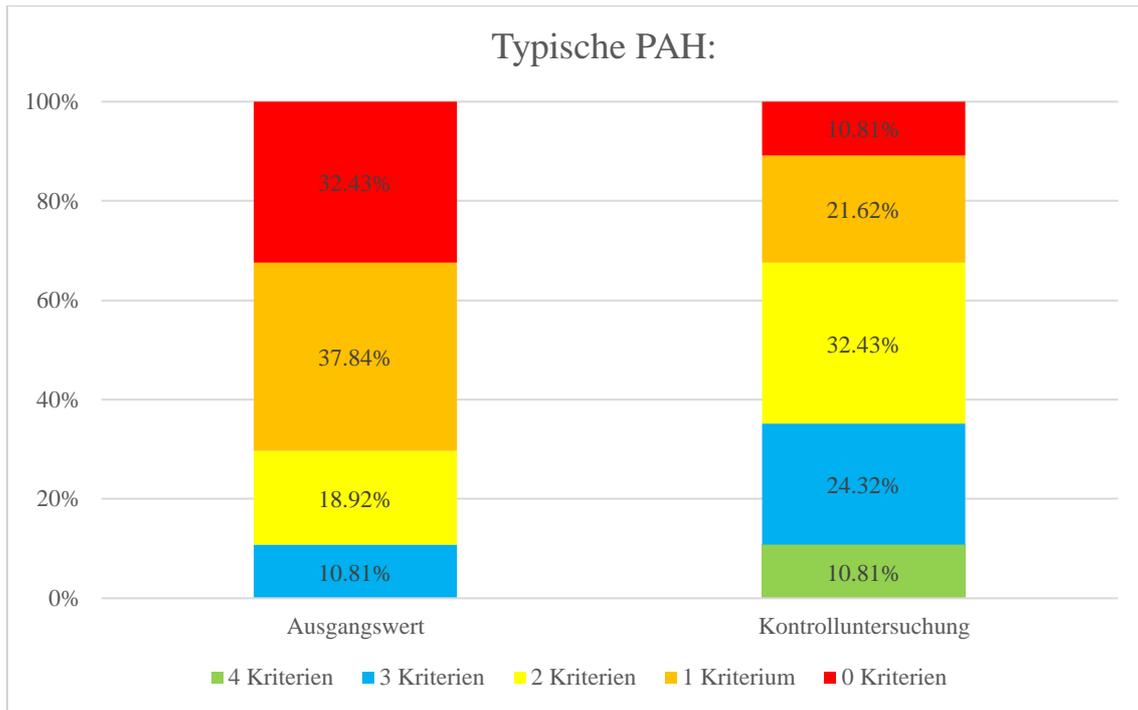


Abbildung 15: Risikoentwicklung 4-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die Subgruppe der typischen PAH in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung)

Letztere Patienten wiesen bereits vor Therapiebeginn ein insgesamt deutlich höheres Risikoprofil auf (84,6% der Erkrankten wiesen maximal eins der genannten Kriterien im Niedrig-Risiko-Bereich auf). Während keiner der 13 in dieser Gruppe geführten Patienten alle 4 genannten Kriterien in den Bereich eines niedrigen Risikos verschieben konnte, nahm die Zahl der Patienten mit keinem oder einem Kriterium im Niedrig-Risiko-Bereich jedoch substanziell ab (Abb. 16).

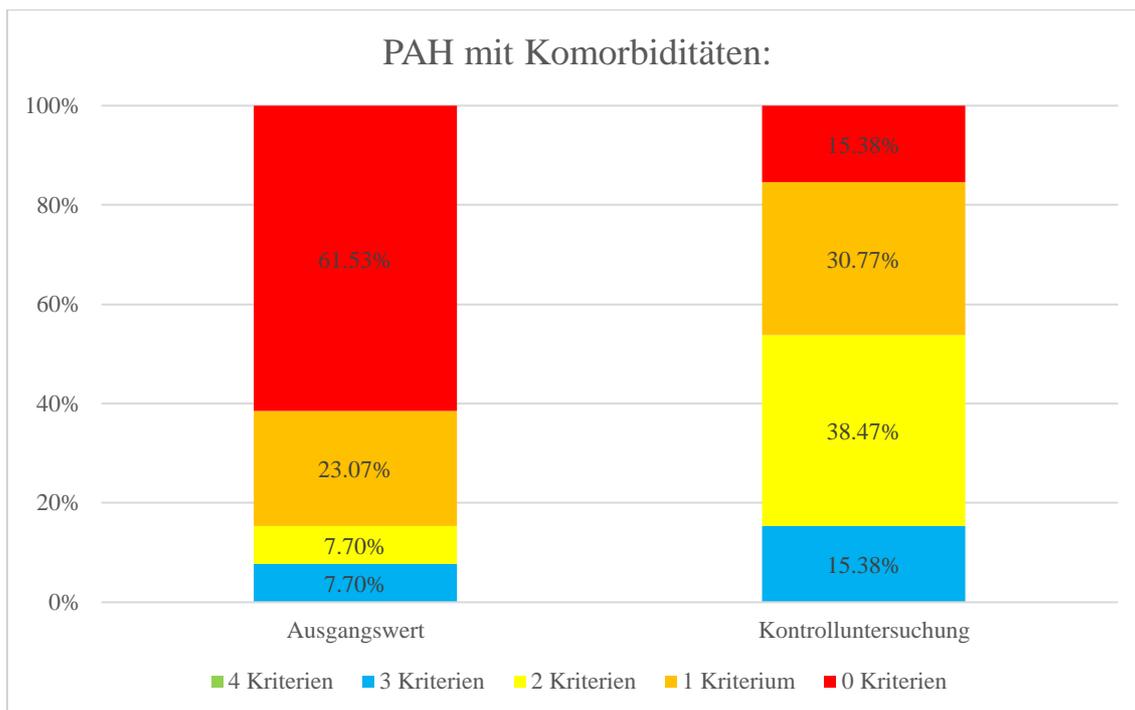


Abbildung 16: Risikoentwicklung 4-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die Subgruppe der PAH mit Komorbiditäten in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung)

Für den 3-Kriterien-Ansatz stellen sich nach Auswertung der Untersuchungszeitpunkte ‘Ausgangswert’, ‘sechs Monate nach Therapiebeginn’ und ‘12 Monate nach Therapiebeginn’ drei Messpunkte dar.

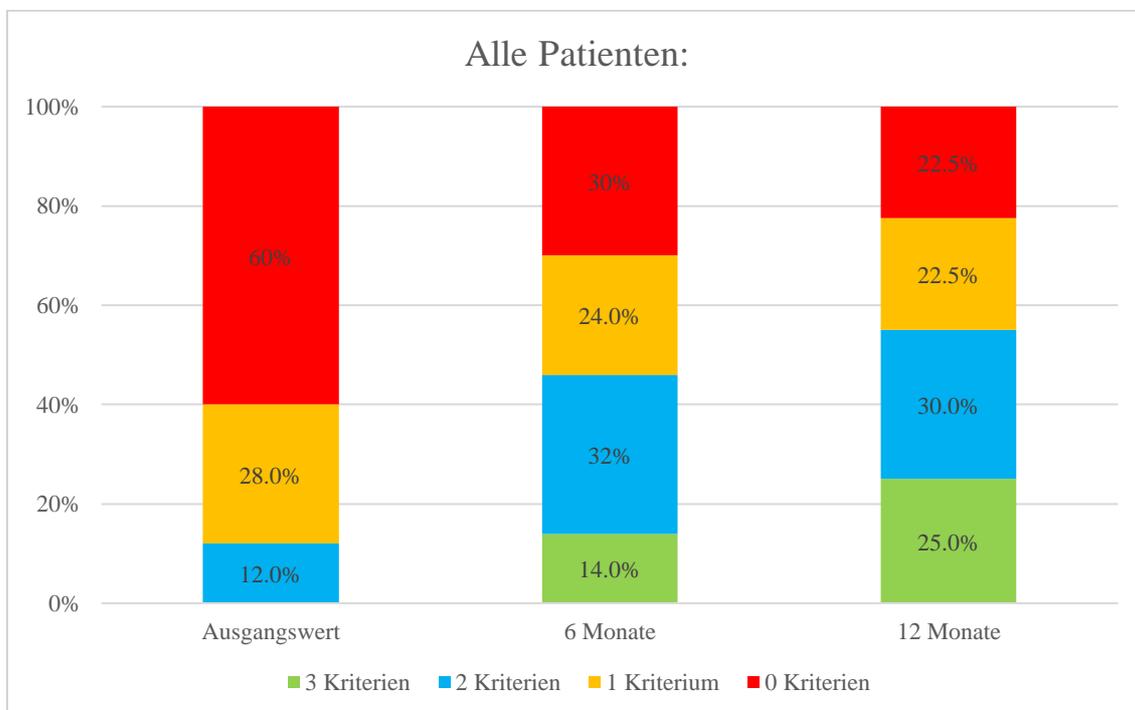


Abbildung 17: Risikoentwicklung 3-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die gesamte Studiengruppe in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung)

Insgesamt spiegelt auch die 3-Kriterien-Analyse das Therapieansprechen und die damit verbundene Minimierung des Risikostatus durch Verbesserung der zuvor benannten

Parameter wider. Nach Etablierung der Therapie nahm der prozentuale Anteil der Patienten mit 2 oder 3 Kriterien im Niedrig-Risiko-Bereich nach 6 und 12 Monaten deutlich zu (Abb. 17).

In der Subgruppenanalyse fällt erneut das deutlich bessere Therapieansprechen der Patienten mit „typischer PAH“ auf (Abb. 18).

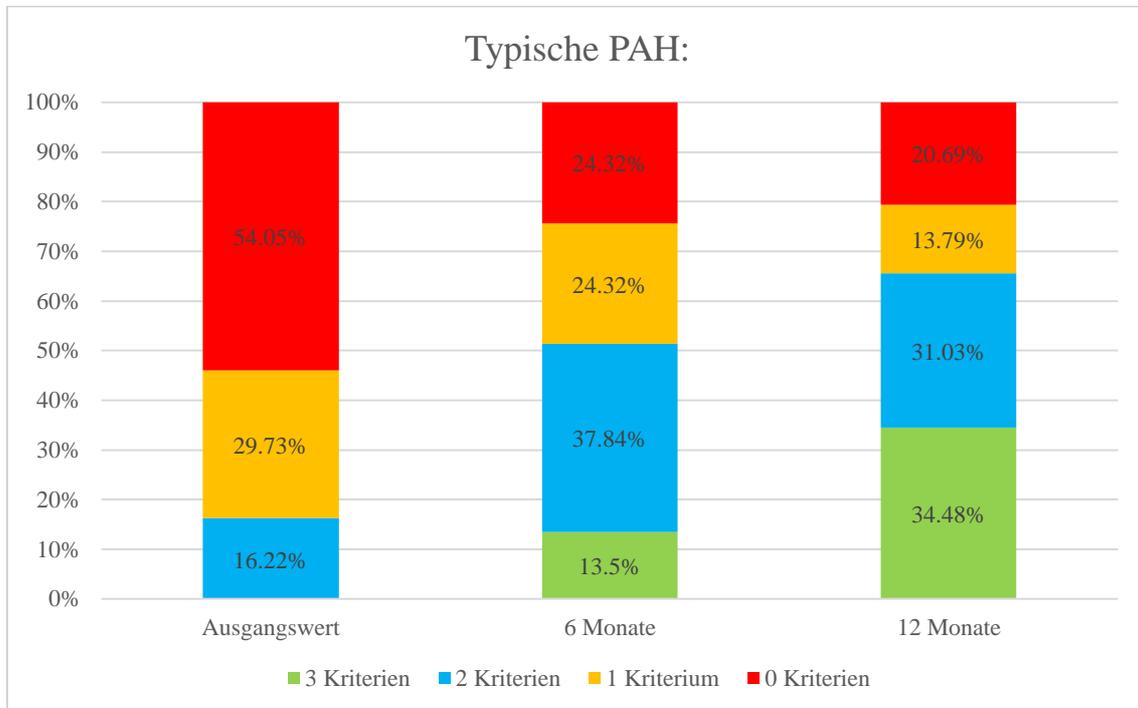


Abbildung 18: Risikoentwicklung 3-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die Subgruppe der typischen PAH in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung)

Insgesamt 65,5% der Patienten erreichten nach 12 Monaten einen Status mit zwei oder drei Kriterien im Zielbereich.

In der Gruppe der vorerkrankten PAH-Patienten mit multiplen Komorbiditäten konnte im Vergleich nur eine geringere Risikoreduktion erreicht werden (Abb. 19).

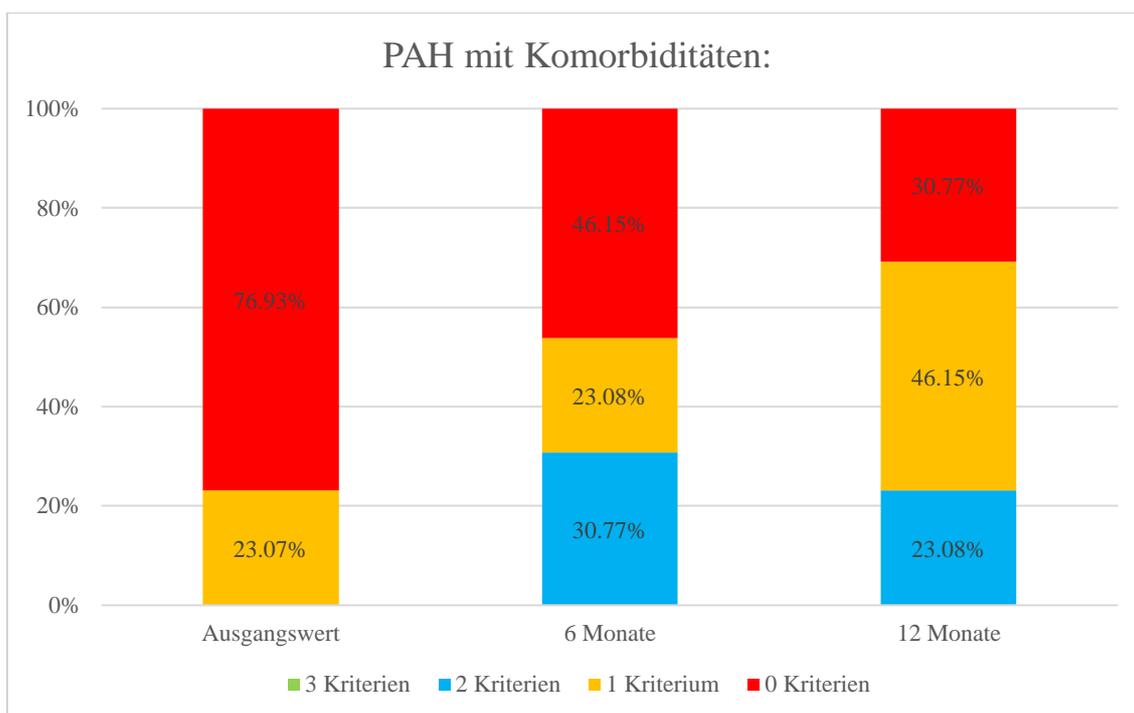


Abbildung 19: Risikoentwicklung 3-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die Subgruppe der PAH mit Komorbiditäten in Anlehnung an (Boucly et al., 2017)

In dieser Gruppe konnte keiner der nachverfolgten Patienten alle genannten Parameter in den Niedrig-Risiko-Bereich verbessern. Dennoch zeigte sich auch in dieser Gruppe eine positive Entwicklung der erhobenen Verlaufswerte.

Insgesamt ergibt die Auswertung der von den ESC/ERS-Leitlinien herausgestellten, geeigneten Verlaufsparemeter eine signifikante Risikoreduktion für die an PAH erkrankten Patienten unter der verordneten früh-sequenziellen, dualen Kombinationstherapie. Sowohl der 4-Kriterien-Ansatz, der eine Wiederholung des RHK erfordert, als auch der 3-Kriterien-Ansatz, der nur nicht-invasive Maßnahmen berücksichtigt (WHO-FC, 6MWD, NTproBNP), zeigten eine Verbesserung des Risikostatus in der Gesamtkohorte und in beiden Untergruppen. Patienten der Subgruppe "PAH mit Komorbiditäten" erreichten jedoch mit geringerer Wahrscheinlichkeit die Schwellenwerte, die ein "niedriges Risiko" definieren (vgl. Abb. 16 & 19). Bemerkenswert ist, dass 57% der Patienten mit „typischer PAH“ und 54% der Patientengruppe „PAH mit Komorbiditäten“ den in den ESC/ERS-Richtlinien für die invasive Hämodynamik ausgeschriebenen "Niedrigrisiko"-Grenzwerte für CI ($\geq 2,5$ l/min/m²) erreichen ($p < 0,05$). Auch den entsprechenden Zielwert für den RAP (< 8 mmHg) erreichten 54% (typische PAH) bzw. 46% (PAH mit Komorbiditäten) der Patienten.

4.6.2 Einfluss von Patientenalter und Komorbiditäten auf die Risikoentwicklung bei PAH

Zur Differenzierung der individuellen Risikoentwicklung in Abhängigkeit des Phänotyps und dem Vorhandensein von Komorbiditäten wurden die vorliegenden Daten einem weiteren Analyseverfahren unterzogen. Unter Verwendung der SPAHR-Methode (Hjalmarsson et al. 2018) wurden die Patienten auf dem Boden von fünf Variablen (WHO-FC, 6MWD, RAP, CI, NTproBNP, SvO₂) anhand der ESC/ERS Risikoklassifikation in Individuen mit niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko eingeteilt (vgl. Abb. 4).

Die Betrachtung des individuellen Risikoprofils erlaubt eine Beurteilung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, weshalb die folgende Analyse eine prognosebestimmende Auswertung der untersuchten Therapie für den individuellen Patienten darstellt. Während die Überlebensrate der Niedrigrisiko-Gruppe für die Nachbeobachtungszeiträume ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre 100, 98 und 89% betrug, konnten für die der Hochrisiko-Gruppe zugeordneten Patienten für die gleichen Nachbeobachtungszeiträume lediglich Überlebensraten von 70, 25 und 6% erhoben werden (Kylhammar et al., 2018).

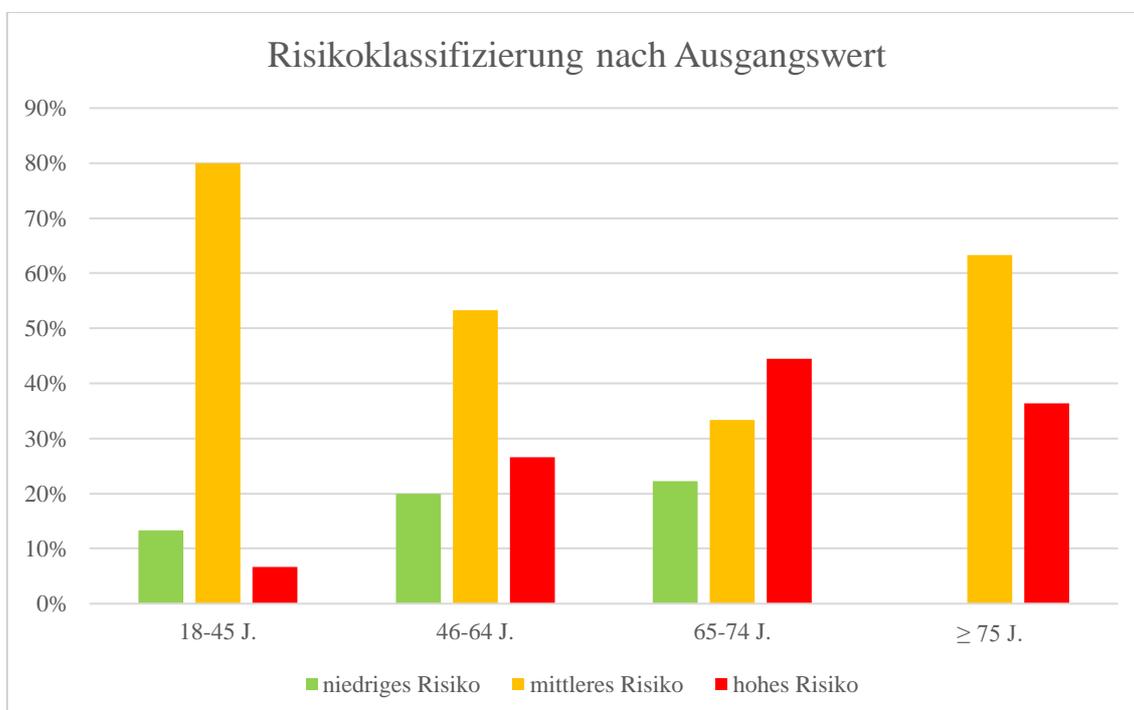


Abbildung 20: Risikostratifizierung nach Altersklassen: Anteil der Patienten mit niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko zum Zeitpunkt der Diagnosestellung; in Anlehnung an Hjalmarsson et al., 2018 (Eigene Darstellung)

In dem untersuchten Gesamtkollektiv waren vor Beginn der spezifischen Therapie nur wenige Patienten dem Niedrigrisiko-Bereich zuzuordnen. Stratifiziert man die Patienten

nach dem Lebensalter, so zeigte sich mit steigendem Patientenalter und dem damit verbundenen Auftreten vermehrter Komorbiditäten ein schlechterer Risikostatus (Abb. 20). Besonders herauszustellen ist, dass auch im jungen Patientenalter (Gruppe 18-45 Jahre) bei Diagnosestellung nur wenige Erkrankte einen Niedrig-Risikostatus aufwiesen, während über 85% der Patienten dieser Altersklasse der intermediären oder gar Hoch-Risikogruppe zuzuordnen waren. Zudem nimmt der Anteil an Patienten mit hohem Risiko mit dem Alter stetig zu.

Im Rahmen der frühen Reevaluation sechs bis acht Monate nach Therapiebeginn wurde eine erneute Risikostratifizierung durchgeführt. Wie in Abbildung 21 dargestellt, konnte binnen weniger Monate nach Beginn der spezifischen Therapie eine deutliche Verbesserung des Risikostatus erreicht werden. 80,0 % der Patienten in der Altersklasse zwischen 18 und 45 Jahren konnten nun einem niedrigen Risikoprofil zugeordnet werden (zuvor 13,3%). Auch in den Altersklassen von 46 bis 64 Jahren (53,3%; zuvor 20,0%) sowie von 65 bis 74 Jahren (55,6%; zuvor 22,2%) konnten jeweils mehr als die Hälfte der Patienten nach Therapieeinleitung einen Niedrig-Risikostatus erreichen. Demgegenüber gelang in der Altersklasse, welche Patienten ab 75 Jahren abbildet, bei lediglich 18% die Überführung in den Bereich eines niedrigen Mortalitätsrisikos. Jedoch wurden alle Patienten dieser Altersgruppe mit hohem Mortalitätsrisiko (initial 36,4%) in eine niedrigere Risikoklasse überführt (Abb. 21).

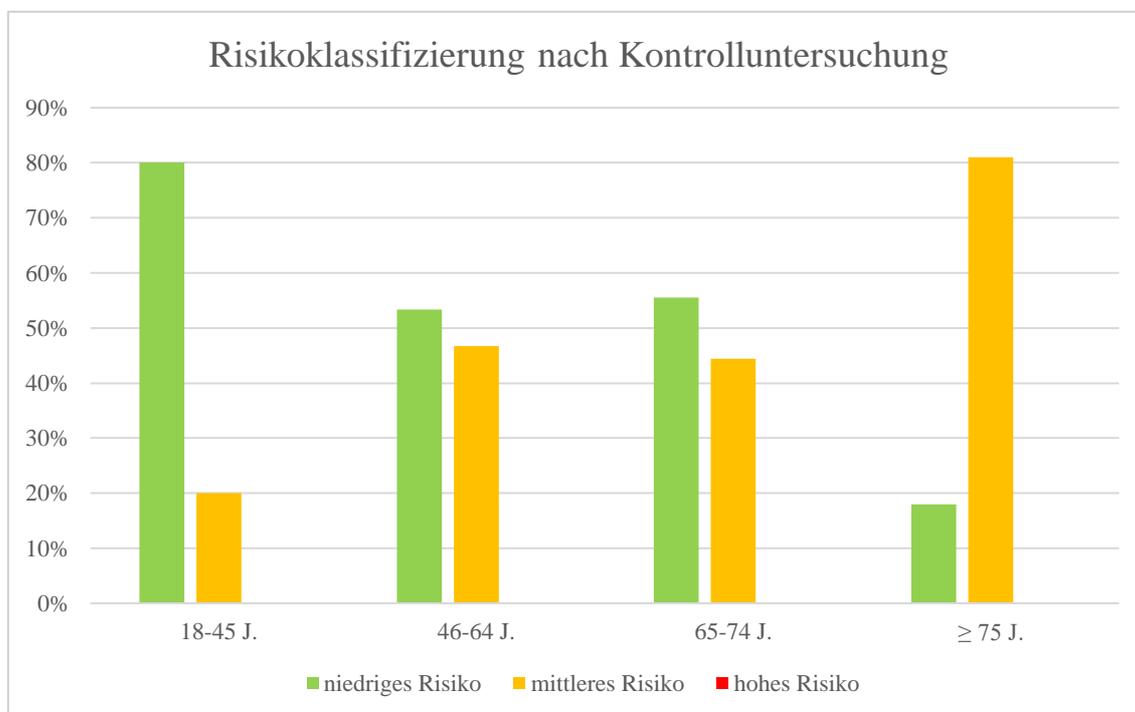


Abbildung 21: Risikostratifizierung nach Altersklassen anhand den Ergebnissen der Kontrolluntersuchung in Anlehnung an Hjalmarsson et al., 2018 (Eigene Darstellung)

Abbildung 22 stellt die individuelle Veränderung des Risikostatus von der Ausgangssituation vor Therapiebeginn im Vergleich zur frühen Verlaufskontrolle dar.

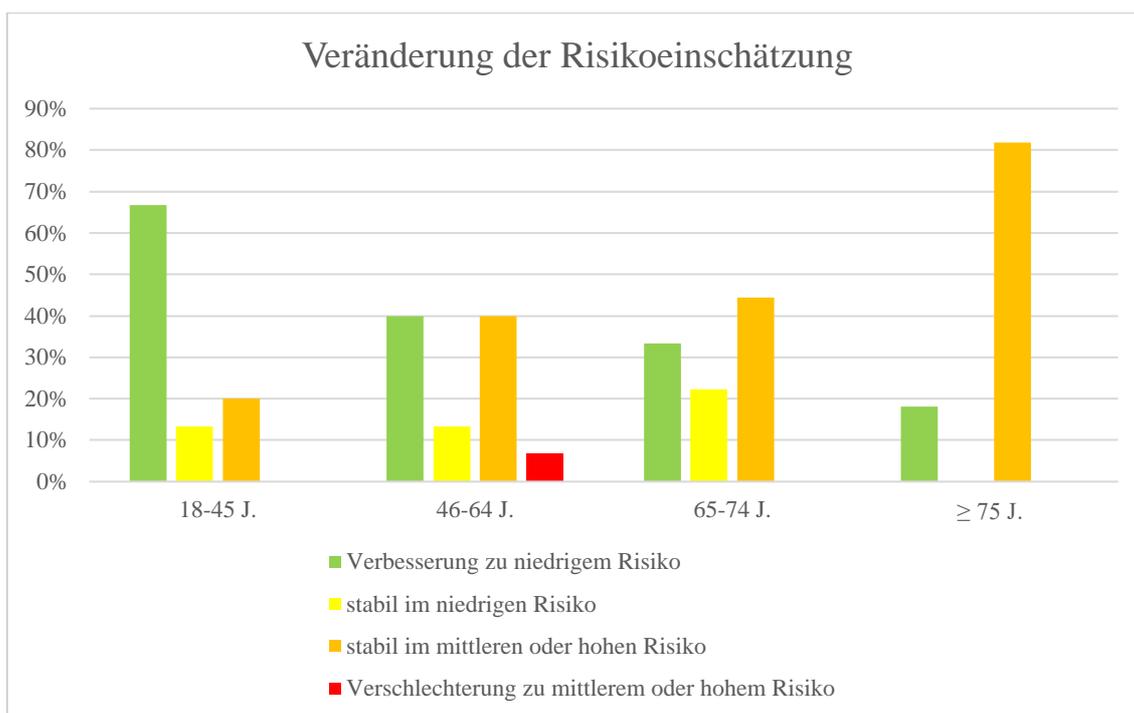


Abbildung 22: Veränderung der Risikobewertung nach Altersklassen in Anlehnung an Hjalmarsson et al., 2018 (Eigene Darstellung)

In der Gruppe der jüngeren Patienten (18-45 Jahre) konnten insgesamt 67% in einen niedrigen Risikobereich überführt werden. Bei den nachverfolgten Patienten zwischen 46 und 64 Jahren konnten zusätzlich 40% in den Zielbereich „niedriges Risiko“ verbessert werden. In Summation mit den bereits dort befindlichen 13 Prozent, kann für über die Hälfte der Patienten dieser Altersgruppe eine niedrige Risikoklasse erreicht werden. Lediglich ein Patient mit initial niedrigem Risikostatus zeigte im Verlauf eine Krankheitsverschlechterung und musste anhand der Verlaufsparameter nun einem intermediären Risikobereich zugeordnet werden. Ansonsten zeigte kein weiterer Patient im Nachbeobachtungszeitraum eine Krankheitsprogredienz anhand der entsprechend bestimmten Parameter.

Auch für einen Teil der Altersgruppen 65 bis 74 Jahre und ≥ 75 Jahre konnte eine Risikominimierung erfasst werden. Jedoch nahm der Anteil der Patienten, die einen Niedrigrisikostatus erreichten mit dem Lebensalter kontinuierlich ab (Abb. 22).

Zusammenfassend konnte durch die verordnete früh-sequenzielle, duale Kombinationstherapie entsprechend der beschriebenen Auswertung nach der SPAHR-Methode eine deutliche Reduktion des individuellen Mortalitätsrisikos binnen weniger Monate erreicht werden.

5 Diskussion

Bei PAH stellt die initiale, duale orale Kombinationstherapie den aktuellen Behandlungsstandard für die Mehrzahl der Patienten dar (Galiè et al., 2019a). Die frühe Kombinationstherapie mit dem PDE5i Tadalafil und dem ERA Ambrisentan erwies sich bei Patienten mit typischer PAH einer Monotherapie mit einer der beiden Substanzen als überlegen (Galiè et al., 2015).

Während die aktuellen Empfehlungen vor allem auf den Ergebnissen randomisiert-kontrollierter Studien basieren, welche kombinierte Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkte verwendeten, blieben die Auswirkungen auf die Entwicklung der kardiopulmonalen Hämodynamik bisher weitgehend unbekannt. Des Weiteren liegen bisher nur wenige Ergebnisse über den Therapieerfolg bei PAH-Patienten mit Komorbiditäten vor. Die Sinnhaftigkeit eines aggressiven Behandlungsansatzes für Erkrankte dieser Subgruppe galt entsprechend als fragwürdig (Hoepfer et al., 2018).

Die hier beschriebenen Untersuchungen sollten daher die Effekte einer frühsequenziellen, dualen Kombinationstherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH untersuchen und zudem den Einfluss auf klinische Parameter und die individuelle Risikoentwicklung der Behandelten erfassen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eindruckliche Verbesserungen der kardiopulmonalen Hämodynamik sowie weiterer klinischer Verlaufparameter bei bis dato therapienaiven Patienten.

Für die Erhebung sind alle eingeschlossenen Patienten zunächst einer umfassenden körperlichen, apparativen und invasiven Untersuchung zur Sicherung der Diagnose und zur Erhebung entsprechender Ausgangswerte unterzogen worden. Im Anschluss erfolgte die Verordnung einer gezielten medikamentösen Therapie. Diese bestand aus einer aufeinanderfolgenden Kombination mit einem PDE5i (zumeist Tadalafil) bzw. Riociguat als sGC-Stimulator und einem ERA (in der vorliegenden Untersuchung zumeist Macitentan). Nach Therapiebeginn wurden die bei der Auswertung berücksichtigten Patienten in standardisierten Intervallen gemäß ESC/ERS-Leitlinien-Empfehlungen zu Folgeuntersuchungen einbestellt. Als zentrales Beurteilungsinstrument diente die invasive Messung kardiopulmonaler hämodynamischer Parameter per RHK bei Diagnosestellung sowie sechs bis acht Monate nach Therapiebeginn.

Durch diesen Studienaufbau konnten erstmalig belegbare Aussagen zur Auswirkung der frühsequenziellen, dualen Kombinationstherapie bei PAH auf die kardiopulmonale

Hämodynamik getroffen werden. Die erhobenen Daten zeigten eine signifikante, positive Beeinflussung relevanter hämodynamischer und klinischer Parameter bei Patienten mit „typischer PAH“ und in etwas geringerem Ausmaß auch für Patienten mit „PAH mit Komorbiditäten“.

Während der erhöhte mPAP für die Erkrankung einer PAH definierend ist, konnte bisher keine direkte Korrelation mit der Mortalitätsrate belegt werden. In zuvor publizierten Studien zeigte sich allerdings, dass der mPAP unter einer Monotherapie oder einer sequenziellen Kombinationstherapie nur geringfügig reduziert wurde (Lajoie et al., 2016; McLaughlin et al., 2015). Demgegenüber zeigen die hier vorliegenden Daten bei früh-sequenzieller Kombinationstherapie unter Beeinflussung der NO- und Endothelin-Signalwege eine signifikante Reduktion des mPAP um mehr als 25% des Ausgangswertes.

Die im beschriebenen Patientenkollektiv beobachtete deutliche Verringerung des PVR durch die Kombinationstherapie um über 50% steht im Einklang mit einer publizierten retrospektiven Analyse von 19 Patienten mit schwerer und fortgeschrittener PAH, die zum Zeitpunkt der Diagnose als Hochrisikopatienten galten und dementsprechend eine Dreifach-Kombinationstherapie einschließlich eines parenteralen Prostanoids erhielten (Sitbon et al., 2014). Diese Daten deuten darauf hin, dass die Hämodynamik selbst bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung durch ein bereits anfänglich aggressives Behandlungsschema erheblich verbessert werden kann.

Auch die für die Prognose bedeutsamen Parameter RAP sowie der Cardiac Index (CI) zeigten bedeutsame Verbesserungen nach Einleitung der Therapie. Der Ausgangswert des RAP konnte um 16,3% reduziert und in den Zielbereich von <8 mmHg verschoben werden, während der Cardiac Index um 32,7% zulegte und damit den angestrebten Zielwert für eine niedrige Risikobewertung übertraf.

Durch Weatherald et al. wurde kürzlich belegt, dass die Entwicklung des SVI und des RAP die stärksten Prädiktoren für das transplantationsfreie Überleben bei behandelten PAH-Patienten unter regelmäßigen RHK-Kontrollen sind (Weatherald et al., 2018a). Zusätzlich konnte die Rolle der PAC als prognosebestimmender Faktor belegt werden (Thenappan et al., 2016). Durch den hier angewandten Behandlungsansatz konnte eine Steigerung des SVI um circa 50% erreicht werden. Die PAC konnte mit einer Steigerung um 97,2% nahezu verdoppelt werden. Für die pulmonal-arterielle Compliance konnte ein starker Vorhersagewert bereits belegt werden und zeigte sich dem Cardiac Index in einigen Analysen als prädiktiver Parameter überlegen (Ghio et al.,

2017). Besonders hervorzuheben ist, dass sich sowohl der SVI als auch die PAC in den beiden Subgruppen von Patienten mit „typischer PAH“ sowie „PAH mit Komorbiditäten“ nach Therapie-Initiierung nahezu identisch verbesserten.

In einer hämodynamischen Untersuchung der multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten SERAPHIN-Studie konnte für den in unserer Untersuchung hauptsächlich verabreichten ERA Macitentan unabhängig von der verordneten Hintergrundtherapie nach sechs Monaten eine Verbesserung von mPAP, CI und PVR belegt werden. Das Erreichen der hämodynamischen und NTproBNP-Schwellenwerte, die gemäß ESC/ERS-Richtlinien einen niedrigen Risikostatus definieren (CI $\geq 2,5$ L/min/m², RAP <8 mmHg, NTproBNP <300 ng/ml), war mit einem geringeren Risiko von Morbiditäts- beziehungsweise Mortalitätsereignissen assoziiert (Galiè et al., 2017). Der prädiktive Wert der NTproBNP-Verlaufsentwicklung konnte kürzlich in einer Analyse aus der GRIPHON-Studie unterstrichen werden (Chin et al., 2019).

In der vorliegenden Studie führte die Kombination der beschriebenen Wirkstoffklassen als initiales und aggressives Behandlungsschema einer spezifischen medikamentösen Therapie der PAH zu noch deutlicheren Verbesserungen der beschriebenen Variablen. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Eskalation während des initialen Krankheitsverlaufs von entscheidender Bedeutung sein kann. Bei fehlender positiver Beeinflussung des individuellen Risikoprofils nach Therapiebeginn sollte demnach das deutlich erhöhte Risiko einer Krankheitsprogression mit einer frühzeitigen Aufnahme in die Liste möglicher Transplantationskandidaten bedacht werden. In Abgrenzung zur hier untersuchten dualen Kombinationstherapie konnte für eine initiale, orale Triple-Therapie unter zusätzlicher Ergänzung des Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten Selexipag kein zusätzlicher Nutzen in Bezug auf die primären Endpunkte der Untersuchung festgestellt werden (Chin et al., 2021). Daraus lässt sich ein ausreichend aggressiver Therapieansatz in der primären Behandlung der neu aufgetretenen PAH mittels frühsequenzieller, dualen Kombinationstherapie ableiten.

Bei der Auswertung der echokardiographischen VerlaufsvARIABLEN zeigten sich – isoliert betrachtet – weniger eindruckliche Untersuchungsergebnisse. Für einzelne Messgrößen der rechtsventrikulären bzw. rechtsatrialen Morphologie konnten Verbesserungen von circa 10% beschrieben werden. Auch weitere Parameter wie TAPSE und sPAP zeigten isoliert betrachtet nur moderate Verbesserungen. Bei der Betrachtung der TAPSE/sPAP-Ratio, welcher als Index des rechtsventrikulären / pulmonal arteriellen „Coupling“ angesehen wird, fiel jedoch eine Steigerung um mehr als 60% auf. Die RV-

PA-Kopplung beschreibt den Bezug der rechtsventrikulären Funktion in Abhängigkeit der in den Pulmonalarterien vorherrschenden Druck- und Widerstandsverhältnisse. Eine Verbesserung der TAPSE/sPAP-Ratio korreliert demnach mit einer gesteigerten rechtsventrikulären Funktion bedingt durch eine Reduktion der nachgeschalteten pulmonal arteriellen Druckverhältnisse (Guazzi et al., 2017). Für die TAPSE/sPAP-Ratio konnten aktuelle Untersuchungen einen unabhängigen Zusammenhang mit der Gesamtmortalität im Patientenkollektiv belegen. Zusätzlich wurde die prognostische Bedeutung dieses nicht-invasiven Parameters herausgestellt, indem gezeigt werden konnte, dass ein signifikant höheres Gesamtüberleben mit einem TAPSE/sPAP-Ratio von $>0,19$ mm/mmHg korrelierte (Tello et al., 2018). Anhand der von Tello et al. postulierten Abbildbarkeit des Patientenstatus im Krankheitsverlauf durch Bestimmung der TAPSE/sPAP-Ratio ist von einer deutlich verbesserten Allgemeinsituation des Individuums unter initialer, dualer Kombinationstherapie auszugehen. Zusammenfassend lassen sich so durch Integration echokardiographischer Verlaufsparemeter eindeutige, positive Therapieeffekte der früh-sequenziellen, dualen Kombinationstherapie detektieren.

In der vorliegenden Untersuchung konnte trotz eindeutiger Verbesserung hämodynamischer und echokardiographischer Verlaufsparemeter keine signifikante Erhöhung der 6-Minuten-Gehstrecke nachgewiesen werden. Zwar konnte eine Zunahme der zurückgelegten Wegstrecke im Gesamtkollektiv um 15,7% nach einem Jahr erreicht werden, jedoch blieb diese unter dem angestrebten Signifikanzniveau zurück ($p=0,052$). Positiv hervorzuheben ist, dass die subjektiv empfundene Dyspnoe-Symptomatik im gleichen Untersuchungszeitraum signifikant reduziert werden konnte und somit den klinischen Benefit der verordneten Therapie belegbar macht. Die WHO-Funktionsklasse reduzierte sich binnen 12 Monaten entsprechend signifikant von anfänglich $3,0 \pm 0,5$ auf $2,3 \pm 0,5$ ($p<0,05$).

Die vorliegende Arbeit erfasste neben den isolierten, hämodynamischen und klinischen Veränderungen der verordneten Kombinationstherapie auch die Entwicklung des individuellen Risikostatus der Patienten in Bezug auf die Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres. Nach Vorbild einer Auswertung des schwedischen PAH-Registers (SPAHR) konnten somit erstmalig die Effekte der früh-sequenziellen, dualen Kombinationstherapie und die dadurch beeinflusste Risikoklassifizierung dargestellt werden. Die beschriebene Auswertung des SPAHR zeigte, dass Verbesserungen des Risikostatus nach Therapieeinleitung bei PAH mit einer verbesserten Überlebensrate

einhergehen (Kylhammar et al., 2018). Ein aggressiver Behandlungsansatz und eine damit verbundene schnellstmögliche Verbesserung des individuellen Risikoprofils in den „Niedrigrisiko“-Bereich war demnach mit einer signifikant höheren 5-Jahres-Überlebensrate korreliert (Kylhammar et al., 2018). Eine weitere SPAHR-Analyse implizierte, dass die Therapie nur Einfluss auf den Risikostatus jüngerer Patienten entsprechend der Gruppe der „typischen PAH“ hatte. Demgegenüber konnte bei PAH-Patienten mit Komorbiditäten keine Verbesserung in den Niedrig-Risikostatus gezeigt werden (Hjalmarsson et al., 2018). Diese Ergebnisse verweisen auf die eingangs in Frage gestellte Sinnhaftigkeit der initialen, dualen Kombinationstherapie für Patienten mit multiplen Komorbiditäten. Im Gegensatz zu dieser Aussage steht eine Auswertung des COMPERA-Registers, eines prospektiven internationalen Registers für Patienten mit PH verschiedener Ätiologie und Phänotypen. Hier konnten auch für insgesamt ältere Patienten mit ≥ 3 kardiovaskulären Risikofaktoren eine positive therapeutische Beeinflussung hinsichtlich der 6MWD, der NTproBNP-Spiegel sowie der WHO-FC gezeigt werden, allerdings bei jeweils schlechteren Ausgangswerten (Hoepfer et al., 2013; Opitz et al. 2016).

In unserer Untersuchung konnte für den herausgestellten Therapieansatz eine signifikante Verbesserung der prognosebestimmenden Zielparameter sowohl für die Gruppe der „typischen PAH“ als auch für die Gruppe der „PAH mit Komorbiditäten“ beschrieben werden, auch wenn die Gruppe der vorerkrankten Patienten bei teils niedrigeren Ausgangswerten nicht die gleichen Schwellenwerte erreichen konnte. In der Analyse der individuellen Risikoentwicklung fiel auf, dass ältere Patienten ihren Risikostatus durch die verordnete Therapie weniger wahrscheinlich wechseln würden als jüngere Erkrankte unter der gleichen verordneten Therapie. Während insgesamt 67% der beobachteten Patienten im Alter von 18 bis 45 Jahren ein niedriges Risikoprofil binnen des kurzen Therapiezeitraumes bis zur frühen Nachsorgeuntersuchung mittels RHK erreichen konnten, schafften dies in der Gruppe der Patienten über 75 Jahren nur 18% (vgl. Abb. 22). Auffällig war jedoch, dass die Patienten der höheren Altersklassen, die zuvor deutlich mehr Zielparameter im hohen Risikobereich vereinten als jüngere Erkrankte, eine deutliche Verschiebung der Variablen in einen niedrigeren Risikobereich zeigten (vgl. Abb. 21). Zusammenfassend lässt sich demnach festhalten, dass ältere Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit für begleitende Komorbiditäten zwar in deutlich geringerem Ausmaß unter der früh-sequenziellen, dualen Kombinationstherapie einen niedrigen Risikostatus erreichen können, aber dennoch in

signifikantem Ausmaß von der Therapie profitieren und zumeist einen mit einem hohen Risiko einer 1-Jahres-Sterblichkeit korrelierten Bereich der einzelnen Verlaufswerte verlassen können. Ein für die Patienten relevantes Therapieansprechen von Patienten mit „PAH mit Komorbiditäten“ kann dementsprechend postuliert werden. Für Patienten jüngerer Altersklassen kann wie in Abbildung 22 dargestellt ein umfassendes Therapieansprechen belegt werden. Mit dem Wechsel in eine niedrige Risikoklasse binnen weniger Monate nach Therapiebeginn kann eine deutlich verbesserte Krankheitsprognose bescheinigt werden. Die hier geschilderten Ergebnisse stehen damit teilweise im Widerspruch der vorgelegten Daten von Hjalmarsson et al. aus dem Jahr 2018, welche ein deutlich reduziertes Therapieansprechen höherer Altersklassen und einen damit verbundenen seltenen Wechsel der individuellen Risikokategorie nach Therapieeinleitung beschrieben (Hjalmarsson et al., 2018).

Bei der Anwendung des FPHN-Ansatzes nach dem Vorbild einer Auswertung des französischen Registers für PH von Boucly et al. konnten wir in beiden Untergruppen (typische PAH; PAH mit Komorbiditäten) signifikante Verbesserungen belegen (vgl. Abb. 14-16). Vor allem der 4-Kriterien-Ansatz zur Verlaufsbeurteilung unter Einbeziehung der hämodynamischen Variablen konnte ein deutliches Therapieansprechen anzeigen und belegt damit erneut die prognostische Aussagekraft der invasiv mittels Kontroll-RHK erhobenen Verlaufsdaten.

Tatsächlich war die invasive Hämodynamik am besten in der Lage, das Ansprechen auf die Behandlung bei Patienten mit Komorbiditäten zu erfassen. Während Verlaufsgrößen wie die WHO-Funktionsklasse und die 6-Minuten-Gehstrecke durch die Komorbiditäten sowie den altersbedingt reduzierten Allgemeinzustand beeinflusst werden, zeigt die invasive Hämodynamik validierbare Parameter über die Krankheitsentwicklung an.

Die beschriebene Erhebung und Klassifizierung der risikobeeinflussenden Größen fungierten als geeignete und aussagekräftige Beurteilungsplattform einer verordneten Therapie. Für die hier untersuchte früh-sequenzielle, duale Kombinationstherapie kann ein eindeutiges Therapieansprechen anhand der im Mittel über alle Patienten insgesamt deutlichen Risikominimierung transparent gemacht werden. Die als zentrales Untersuchungsinstrument herausgestellte invasive hämodynamische Kontrolluntersuchung mittels Rechtsherzkatheter sechs bis acht Monate nach Therapiebeginn stellte dabei die Grundlage der erhobenen Analyse dar.

Die vorliegende Studie ist damit die erste Untersuchung, welche die hämodynamischen Verbesserungen einer früh-sequenziellen, dualen Kombinationstherapie aus PDE5i/sGC-S und ERA belegt. Die standardisierte hämodynamische Verlaufskontrolle bei allen analysierten Patienten stellt dabei neben der durch das Studiendesign bedingten engen Patientenbindung die größte Stärke der vorliegenden Untersuchung dar.

Limitationen

Als Einschränkungen der vorliegenden Ergebnisse sollten die vor allem nach Untergruppierung geringe Patientenzahl sowie der monozentrische Studienansatz und der retrospektive Charakter der Untersuchung angeführt werden. Zusätzlich war die Gegenüberstellung einer geeigneten Kontrollgruppe auf Grund eines in der Vergangenheit nicht einheitlich etablierten Eskalationsschemas nicht zweckdienlich. Die vorgelegten Daten sind allerdings vor allem in Hinblick auf die invasive Hämodynamik sowie die Erhebung des NTproBNP-Spiegels untersucherunabhängig und stellen damit das Ausmaß des Behandlungseffektes relativ präzise dar.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass die früh-sequenzielle, duale orale Kombinationstherapie mit PDE5i/sGC-S und ERA wichtige Parameter der kardiopulmonalen Hämodynamik sowie relevante klinische Verlaufparameter während eines Beobachtungszeitraums von 12 Monaten nach Therapiebeginn erheblich zu verbessern vermag. Der individuelle Risikostatus bei Patienten mit „typischer PAH“ sowie in etwas geringerem Umfang auch bei solchen mit „PAH mit Komorbiditäten“ konnte durch die verordnete Therapie signifikant reduziert werden, was auf eine Prognoseverbesserung der untersuchten Patienten mit PAH hinweist.

6 Literaturverzeichnis

1. Amin, E.K., Austin, E.D., Parker, C., Colglazier, E., Nawaytou, H., Leary, P.J., Hemnes, A.R., Teitel, D., Fineman, J.R., 2020. Novel Documentation of Onset and Rapid Advancement of Pulmonary Arterial Hypertension without Symptoms in BMPR2 Mutation Carriers: Cautionary Tales? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 202, 1587–1589. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1611LE>
2. Arif, S.A., Poon, H., 2011. Tadalafil: A Long-Acting Phosphodiesterase-5 Inhibitor for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin. Ther.* 33, 993–1004. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.06.008>
3. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test, 2002. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 111–117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
4. Barnes, H., Yeoh, H.-L., Fothergill, T., Burns, A., Humbert, M., Williams, T., 2019. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012785.pub2>
5. Boucly, A., Weatherald, J., Savale, L., Jaïs, X., Cottin, V., Prevot, G., Picard, F., de Groote, P., Jevnikar, M., Bergot, E., Chaouat, A., Chabanne, C., Bourdin, A., Parent, F., Montani, D., Simonneau, G., Humbert, M., Sitbon, O., 2017. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 50, 1700889. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
6. Brenner, O., 1935. PATHOLOGY OF THE VESSELS OF THE PULMONARY CIRCULATION: PART I. *Arch. Intern. Med.* 56, 211. <https://doi.org/10.1001/archinte.1935.03920020003001>
7. Chin, K.M., Rubin, L.J., Channick, R., Di Scala, L., Gaine, S., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Hoeper, M.M., Lang, I.M., McLaughlin, V.V., Preiss, R., Simonneau, G., Sitbon, O., Tapson, V.F., 2019. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Phase III GRIPHON Study. *Circulation* 139, 2440–2450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039360>
8. Chin, K.M., Sitbon, O., Doelberg, M., Feldman, J., Gibbs, J.S.R., Grünig, E., Hoeper, M.M., Martin, N., Mathai, S.C., McLaughlin, V.V., Perchenet, L., Poch, D., Saggat, R., Simonneau, G., Galiè, N., 2021. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 78, 1393–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.057>
9. Chokkalingam Mani, B., Chaudhari, S.S., 2020. Right Heart Cardiac Catheterization, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
10. Christ, M., Mueller, C., 2008. The Use of Natriuretic Peptide Assay in Dyspnea. *Dtsch. Aerzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0095>

11. Davenport, A.P., Maguire, J.J., 2006. Endothelin, in: Moncada, S., Higgs, A. (Eds.), *The Vascular Endothelium I, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 295–329. https://doi.org/10.1007/3-540-32967-6_9
12. Evgenov, O.V., Pacher, P., Schmidt, P.M., Haskó, G., Schmidt, H.H.H.W., Stasch, J.-P., 2006. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 755–768. <https://doi.org/10.1038/nrd2038>
13. Ewert, R. (Ed.), 2014. *Geschichte und Epidemiologie der Pulmonalen Hypertone: 18 Tab, 1. Aufl. ed, Auf einen Blick*. Ligatur-Verlag, Stuttgart.
14. Forfia, P.R., Fisher, M.R., Mathai, S.C., Houston-Harris, T., Hemnes, A.R., Borlaug, B.A., Chamera, E., Corretti, M.C., Champion, H.C., Abraham, T.P., Girgis, R.E., Hassoun, P.M., 2006. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 1034–1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-547OC>
15. Freissmuth, M., Offermanns, S., Böhm, S., 2012. *Pharmakologie & Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie: mit 129 Tabellen*, Springer-Lehrbuch. Springer Medizin, Heidelberg.
16. Frost, A., Badesch, D., Gibbs, J.S.R., Gopalan, D., Khanna, D., Manes, A., Oudiz, R., Satoh, T., Torres, F., Torbicki, A., 2019. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 53, 1801904. <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
17. Galie, N., 2004. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 61, 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.026>
18. Galiè, N., Barberà, J.A., Frost, A.E., Ghofrani, H.-A., Hoeper, M.M., McLaughlin, V.V., Peacock, A.J., Simonneau, G., Vachiery, J.-L., Grünig, E., Oudiz, R.J., Vonk-Noordegraaf, A., White, R.J., Blair, C., Gillies, H., Miller, K.L., Harris, J.H.N., Langley, J., Rubin, L.J., 2015. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 373, 834–844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687>
19. Galiè, N., Brundage, B.H., Ghofrani, H.A., Oudiz, R.J., Simonneau, G., Safdar, Z., Shapiro, S., White, R.J., Chan, M., Beardsworth, A., Frumkin, L., Barst, R.J., 2009. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 119, 2894–2903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274>
20. Galiè, N., Channick, R.N., Frantz, R.P., Grünig, E., Jing, Z.C., Moiseeva, O., Preston, I.R., Pulido, T., Safdar, Z., Tamura, Y., McLaughlin, V.V., 2019a. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 53, 1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
21. Galiè, N., Ghofrani, H.A., Torbicki, A., Barst, R.J., Rubin, L.J., Badesch, D., Fleming, T., Parpia, T., Burgess, G., Branzi, A., Grimminger, F., Kurzyna, M.,

- Simonneau, G., 2005. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 353, 2148–2157. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010>
22. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M.A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L.A., Trindade, P.T., Zompatori, M., Hoeper, M., 2016. 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.* 37, 67–119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
23. Galiè, N., Jansa, P., Pulido, T., Channick, R.N., Delcroix, M., Ghofrani, H.-A., Le Brun, F.-O., Mehta, S., Perchenet, L., Rubin, L.J., Sastry, B.K.S., Simonneau, G., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., 2017. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 38, 1147–1155. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx025>
24. Galiè, N., McLaughlin, V.V., Rubin, L.J., Simonneau, G., 2019b. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur. Respir. J.* 53, 1802148. <https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>
25. Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R.J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H.A., Badesch, D.B., McGoon, M.D., McLaughlin, V.V., Roecker, E.B., Gerber, M.J., Dufton, C., Wiens, B.L., Rubin, L.J., 2008. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* 117, 3010–3019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510>
26. Geschichte und Epidemiologie der Pulmonalen Hypertonie, 2014. Ligatur, Stuttgart.
27. Ghio, S., D'Alto, M., Badagliacca, R., Vitulo, P., Argiento, P., Mulè, M., Tuzzolino, F., Scelsi, L., Romeo, E., Raineri, C., Martino, L., Tamburino, C., Poscia, R., Vizza, C.D., 2017. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance after therapy initiation or escalation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 230, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.099>
28. Ghofrani, H.-A., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z.-C., Keogh, A.M., Langleben, D., Kilama, M.O., Fritsch, A., Neuser, D., Rubin, L.J.,

-
2013. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 369, 330–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
29. Ghofrani, H.A., Wiedemann, R., Rose, F., Olschewski, H., Schermuly, R.T., Weissmann, N., Seeger, W., Grimminger, F., 2002. Combination Therapy with Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *Ann. Intern. Med.* 136, 515. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00008>
30. Guazzi, M., Dixon, D., Labate, V., Beussink-Nelson, L., Bandera, F., Cuttica, M.J., Shah, S.J., 2017. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc. Imaging* 10, 1211–1221. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.024>
31. Haass, M., Zugck, C., Kübler, W., 2000. Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz? *Z. Für Kardiologie* 89, 72–80. <https://doi.org/10.1007/s003920050012>
32. Halank, M., 2014. Pulmonal arterielle Hypertonie ein ärztlicher Ratgeber zur Erkrankung und ihrer medikamentösen Behandlung; 19 Tabellen.
33. Hien, P., Morr, H., 2002. Six-Minute Walk Test in Chronic Lung and Heart Disease. *Pneumologie* 56, 558–566. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33850>
34. Hjalmarsson, C., Rådegran, G., Kylhammar, D., Rundqvist, B., Multing, J., Nisell, M.D., Kjellström, B., 2018. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 51, 1702310. <https://doi.org/10.1183/13993003.02310-2017>
35. Hoeper, M.M., 2004. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 24, 1007–1010. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00051104>
36. Hoeper, M.M., Al-Hiti, Hikmet, Benza, R.L., Chang, Sung-A, Corris, P.A., Gibbs, J.S.R., Grünig, Ekkehard, Jansa, Pavel, Klingler, J.R., Langleben, David, McLaughlin, V.V., Meyer, G.M.B., Ota-Arakaki, J., Peacock, A.J., Pulido, Tomás, Rosenkranz, Stephan, Vizza, C.D., Vonk-Noordegraaf, Anton, White, R.J., Chang, M., Kleinjung, F., Meier, C., Paraschin, K., Ghofrani, H.A., Simonneau, Gérald, Olschewski, H., Delcroix, M., Andrade-Lima, M., de Amorim Corrêac, R., Figueiredo Campos, F., Ota Arakaki, J., Meyer, G., De Souza, R., Langleben, D, Al-Hiti, H, Jansa, P, Mellekjær, S., Bauer, F., Montani, D., Simonneau, G, Drömann, D., Ghofrani, H.-A., Grünig, E, Halank, M., Held, M., Hoeper, M., Klose, H., Kneidinger, N., Leuchte, H., Opitz, C., Rosenkranz, S, Wilkens, H., Wirtz, H., Karvounis, H., Pitsiou, G., Orfanos, S., D'Alto, M., Ghio, S., Vizza, C., Vitulo, P., Nakayama, T., Maki, H., Tatebe, S., de los Rios Ibarra, M., Pulido, T, Van Dijk, A., Vonk-Noordegraaf, A, Roleder, T., Castro, G., Loureiro, M., Robalo-Martins, S., Barberá, J., Lázaro, M., Perez-Penate, G., Román, A., Cheng, C.-C., Hsu, C.-H.,

- Hsu, H.-H., Atahan, E., Mogulkoc Bishop, N., Okumus, N., Onen, Z., Chang, H.-J., Chang, S.-A., Lee, J.-S., Kim, H.-K., Coghlan, J., Corris, P., Church, A., Condliffe, R., Gibbs, J., Peacock, A., Wort, S., Allen, R., Allen, S., Awdish, R., Benza, R., DeSouza, S., Feldman, J., Johri, S., Klinger, J., Layish, D., McConnell, J., McLaughlin, V., Migliore, C., Rahaghi, F., Rischard, F., Robbins, I., Satterwhite, L., Shah, T., Sulica, R., White, R., 2021. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 9, 573–584. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30532-4)
37. Hoeper, M.M., Apitz, C., Grünig, E., Halank, M., Ewert, R., Kaemmerer, H., Kabitz, H.-J., Kähler, C., Klose, H., Leuchte, H., Ulrich, S., Olsson, K.M., Distler, O., Rosenkranz, S., Ghofrani, H.A., 2018. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 272, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082>
38. Hoeper, M.M., Ghofrani, H.A., Gorenflo, M., Grünig, E., Rosenkranz, S., Schranz, D., 2010. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Kardiologe* 4, 189–207. <https://doi.org/10.1007/s12181-010-0269-z>
39. Hoeper, M.M., Ghofrani, H.-A., Grünig, E., Klose, H., Olschewski, H., Rosenkranz, S., 2017a. Pulmonary Hypertension. *Dtsch. Aerzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0073>
40. Hoeper, M.M., Gibbs, J.S.R., 2014. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur. Respir. Rev.* 23, 450–457. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007814>
41. Hoeper, Marius M, Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S.M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z.-C., Gibbs, J.S.R., 2016. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir. Med.* 4, 306–322. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
42. Hoeper, M.M., Huscher, D., Ghofrani, H.A., Delcroix, M., Distler, O., Schweiger, C., Grünig, E., Staehler, G., Rosenkranz, S., Halank, M., Held, M., Grohé, C., Lange, T.J., Behr, J., Klose, H., Wilkens, H., Filusch, A., Germann, M., Ewert, R., Seyfarth, H.-J., Olsson, K.M., Opitz, C.F., Gaine, S.P., Vizza, C.D., Vonk-Noordegraaf, A., Kaemmerer, H., Gibbs, J.S.R., Pittrow, D., 2013. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int. J. Cardiol.* 168, 871–880. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
43. Hoeper, Marius M., Huscher, D., Pittrow, D., 2016. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int. J. Cardiol.* 203, 612–613. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.001>
44. Hoeper, M.M., Lee, S.H., Voswinckel, R., Palazzini, M., Jais, X., Marinelli, A.,

- Barst, R.J., Ghofrani, H.A., Jing, Z.-C., Opitz, C., Seyfarth, H.-J., Halank, M., McLaughlin, V., Oudiz, R.J., Ewert, R., Wilkens, H., Kluge, S., Bremer, H.-C., Baroke, E., Rubin, L.J., 2006. Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48, 2546–2552. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.061>
45. Hoeper, M.M., Simonneau, G., Corris, P.A., Ghofrani, H.-A., Klinger, J.R., Langleben, D., Naeije, R., Jansa, P., Rosenkranz, S., Scelsi, L., Grünig, E., Vizza, C.D., Chang, M., Colorado, P., Meier, C., Busse, D., Benza, R.L., 2017b. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur. Respir. J.* 50, 1602425. <https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>
46. Jansa, P., Pulido, T., 2018. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 18, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0260-1>
47. Karow, T., Lang-Roth, R., 2019. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis: 2020, 28. Auflage. ed. Thomas Karow, Köln.
48. Klose, H., 2016. Aktuelle Evidenz bei pulmonal arterieller Hypertonie: Diagnose- und Therapieleitfaden.
49. Kovacs, G., Avian, A., Foris, V., Tscherner, M., Kqiku, X., Douschan, P., Bachmaier, G., Olschewski, A., Matucci-Cerinic, M., Olschewski, H., 2016. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PLOS ONE* 11, e0168706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168706>
50. Kovacs, G., Avian, A., Olschewski, A., Olschewski, H., 2013. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur. Respir. J.* 42, 1586–1594. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050713>
51. Kovacs, G., Dumitrescu, D., Barner, A., Greiner, S., Grünig, E., Hager, A., Köhler, T., Kozlik-Feldmann, R., Kruck, I., Lammers, A.E., Mereles, D., Meyer, A., Meyer, J., Pabst, S., Seyfarth, H.-J., Sinning, C., Sorichter, S., Stähler, G., Wilkens, H., Held, M., 2018. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 272, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.083>
52. Kylhammar, D., Kjellström, B., Hjalmarsson, C., Jansson, K., Nisell, M., Söderberg, S., Wikström, G., Rådegran, G., 2018. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 39, 4175–4181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>
53. Lajoie, A.C., Lauzière, G., Lega, J.-C., Lacasse, Y., Martin, S., Simard, S., Bonnet, S., Provencher, S., 2016. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 4, 291–305.

- [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00027-8)
54. Lange, T.J., Borst, M., Ewert, R., Halank, M., Klose, H., Leuchte, H., Meyer, F.J., Seyfarth, H.-J., Skowasch, D., Wilkens, H., Held, M., 2020. Aktuelle Definition und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 74, 847–863. <https://doi.org/10.1055/a-1199-1548>
55. Lau, E.M.T., Giannoulatou, E., Celermajer, D.S., Humbert, M., 2017. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 14, 603–614. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>
56. Lenz, M., Richter, T., Mühlhauser, I., 2009. The Morbidity and Mortality Associated With Overweight and Obesity in Adulthood. *Dtsch. Aerzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0641>
57. Lücke, E., Schmeißer, A., Schreiber, J., 2019. Pulmonale Hypertonie: Diagnostik, Klassifikation und Therapie. *AINS - Anästhesiol. · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerzther.* 54, 320–333. <https://doi.org/10.1055/a-0668-4642>
58. Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M., 2003. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen; 47 Tabellen*, 15., komplett überarb. Aufl. ed. Thieme, Stuttgart.
59. McLaughlin, V.V., Palevsky, H.I., 2013. Parenteral and Inhaled Prostanoid Therapy in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin. Chest Med.* 34, 825–840. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.003>
60. McLaughlin, V.V., Shah, S.J., Souza, R., Humbert, M., 2015. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65, 1976–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.540>
61. McLaughlin, V.V., Vachiery, J.-L., Oudiz, R.J., Rosenkranz, S., Galiè, N., Barberà, J.A., Frost, A.E., Ghofrani, H.-A., Peacock, A.J., Simonneau, G., Rubin, L.J., Blair, C., Langley, J., Hoeper, M.M., 2019. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *J. Heart Lung Transplant.* 38, 1286–1295. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.09.010>
62. Noble, B.J., 1982. Clinical applications of perceived exertion: *Med. Sci. Sports Exerc.* 14, x. <https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00016>
63. Olschewski et al., A., 2011. *Pulmonale Hypertonie: Andrea Olschewski*, 2. Aufl. ed. UNI-MED-Verl, Bremen London Boston, Mass.
64. Olschewski, H., 2018. Pulmonale Hypertonie und rheumatische Erkrankungen. *Pneumol.* 15, 396–403. <https://doi.org/10.1007/s10405-018-0195-5>
65. Opitz, C.F., Hoeper, M.M., Gibbs, J.S.R., Kaemmerer, H., Pepke-Zaba, J., Coghlan, J.G., Scelsi, L., D’Alto, M., Olsson, K.M., Ulrich, S., Scholtz, W., Schulz, U., Grünig, E., Vizza, C.D., Staehler, G., Bruch, L., Huscher, D., Pittrow, D., Rosenkranz, S., 2016. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary

- Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68, 368–378. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047>
66. Panagiotidou, E., Boutou, A., Pitsiou, G., 2021. An evaluation of selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin. Pharmacother.* 22, 29–36. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1812579>
67. Picken, Fragkos, Eddama, Coghlan, Clapp, 2019. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 8, 481. <https://doi.org/10.3390/jcm8040481>
68. Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R.N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Jansa, P., Jing, Z.-C., Le Brun, F.-O., Mehta, S., Mittelholzer, C.M., Perchenet, L., Sastry, B.K.S., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., Zeng, X., Rubin, L.J., Simonneau, G., 2013. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 369, 809–818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
69. Rosenkranz, S., 2007. Pulmonal arterielle Hypertonie: Eine schwerwiegende Erkrankung mit verbesserten Therapieoptionen. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2, 101–119. <https://doi.org/10.1007/s11789-007-0055-z>
70. Rosenkranz, S., Baldus, S., Grünig, E., Klose, H., Opitz, C., Hoeper, M.M., 2016. Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Kardiologie* 10, 211–221. <https://doi.org/10.1007/s12181-016-0068-2>
71. Rubin, L.J., Badesch, D.B., Barst, R.J., Galiè, N., Black, C.M., Keogh, A., Pulido, T., Frost, A., Roux, S., Leconte, I., Landzberg, M., Simonneau, G., 2002. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 346, 896–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212>
72. Rudski, L.G., Lai, W.W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M.D., Chandrasekaran, K., Solomon, S.D., Louie, E.K., Schiller, N.B., 2010. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 23, 685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
73. Said, K., 2014. Riociguat: PATENT-1 Study. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2014, 21. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.21>
74. Savale, L., Chaumais, M.-C., Cottin, V., Bergot, E., Frachon, I., Prevot, G., Pison, C., Dromer, C., Poubreau, P., Lamblin, N., Habib, G., Reynaud-Gaubert, M., Bourdin, A., Sanchez, O., Tubert-Bitter, P., Jaïs, X., Montani, D., Sitbon, O., Simonneau, G., Humbert, M., 2012. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur. Respir. J.* 40, 1164–1172. <https://doi.org/10.1183/09031936.00188611>
75. Silver, M.A., Maisel, A., Yancy, C.W., McCullough, P.A., Burnett, J.C., Francis,

- G.S., Mehra, M.R., Fonarow, G., Gibler, W.B., Morrow, D.A., Hollander, J., 2004. BNP Consensus Panel 2004: A Clinical Approach for the Diagnostic, Prognostic, Screening, Treatment Monitoring, and Therapeutic Roles of Natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases. *Congest. Heart Fail.* 10, 1–30. <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2004.03271.x>
76. Simonneau, G., Gatzoulis, M.A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M.A., Krishna Kumar, R., Landzberg, M., Machado, R.F., Olschewski, H., Robbins, I.M., Souza, R., 2013. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, D34–D41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
77. Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D.S., Denton, C.P., Gatzoulis, M.A., Krowka, M., Williams, P.G., Souza, R., 2019. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 53, 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
78. Sitbon, O., Channick, R., Chin, K.M., Frey, A., Gaine, S., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Hoeper, M.M., Lang, I.M., Preiss, R., Rubin, L.J., Di Scala, L., Tapson, V., Adzerikho, I., Liu, J., Moiseeva, O., Zeng, X., Simonneau, G., McLaughlin, V.V., 2015. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 373, 2522–2533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
79. Sitbon, O., Jais, X., Savale, L., Cottin, V., Bergot, E., Macari, E.A., Bouvaist, H., Dauphin, C., Picard, F., Bulifon, S., Montani, D., Humbert, M., Simonneau, G., 2014. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 43, 1691–1697. <https://doi.org/10.1183/09031936.00116313>
80. Sitbon, O., Lascoux-Combe, C., Delfraissy, J.-F., Yeni, P.G., Raffi, F., De Zuttere, D., Gressin, V., Clerson, P., Sereni, D., Simonneau, G., 2008. Prevalence of HIV-related Pulmonary Arterial Hypertension in the Current Antiretroviral Therapy Era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177, 108–113. <https://doi.org/10.1164/rccm.200704-541OC>
81. Skoro-Sajer, N., Lang, I.M., 2014. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin. Pharmacother.* 15, 429–436. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.876007>
82. Tello, K., Axmann, J., Ghofrani, H.A., Naeije, R., Narcin, N., Rieth, A., Seeger, W., Gall, H., Richter, M.J., 2018. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 266, 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.053>
83. Thenappan, T., Prins, K.W., Pritzker, M.R., Scandurra, J., Volmers, K., Weir, E.K., 2016. The Critical Role of Pulmonary Arterial Compliance in Pulmonary Hypertension. *Ann. Am. Thorac. Soc. AnnalsATS.* 201509-599FR. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-599FR>

-
84. Weatherald, J., Boucly, A., Chemla, D., Savale, L., Peng, M., Jevnikar, M., Jaïs, X., Taniguchi, Y., O'Connell, C., Parent, F., Sattler, C., Hervé, P., Simonneau, G., Montani, D., Humbert, M., Adir, Y., Sitbon, O., 2018. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 137, 693–704. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254>

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Eigene Darstellung in Anlehnung an Hoeper et al., 2017)..... | 13 |
| Abbildung 2: Verlaufsdiagramm zur Rekrutierung der ausgewerteten Patienten (Eigene Darstellung) | 23 |
| Abbildung 3: Diagnostikalgorithmus bei pulmonaler Hypertonie (Eigene Darstellung in Anlehnung an Hoeper et al., 2018)..... | 25 |
| Abbildung 4: Risikoklassifizierung der wichtigsten Verlaufsparameter (übernommen aus dem Risikobewertungsinstrument der ESC/ERS-Leitlinien 2015 für die Diagnose und Behandlung von PH nach Galiè et al.,2016) | 31 |
| Abbildung 5: Darstellung der berücksichtigten Untersuchungen und Verlaufskontrollen (Eigene Darstellung)..... | 33 |
| Abbildung 6: Entwicklung pulmonal arterieller Mitteldruck (mPAP), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 38 |
| Abbildung 7: Entwicklung pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 39 |
| Abbildung 8: Entwicklung des Drucks im rechten Vorhof (RAP), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 40 |
| Abbildung 9: Entwicklung Cardiac Index (CI), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 41 |
| Abbildung 10: Entwicklung Schlagvolumenindex (SVI), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 42 |
| Abbildung 11: Entwicklung pulmonal-arterielle Compliance (PAC), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 43 |
| Abbildung 12: Entwicklung 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 46 |
| Abbildung 13: Entwicklung NTproBNP-Serumspiegel, Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 48 |
| Abbildung 14: Risikoentwicklung 4-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die gesamte Studiengruppe in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung) | 50 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 15: Risikoentwicklung 4-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die Subgruppe der typischen PAH in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung) | 51 |
| Abbildung 16: Risikoentwicklung 4-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die Subgruppe der PAH mit Komorbiditäten in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung) | 52 |
| Abbildung 17: Risikoentwicklung 3-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die gesamte Studiengruppe in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung) | 52 |
| Abbildung 18: Risikoentwicklung 3-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die Subgruppe der typischen PAH in Anlehnung an Boucly et al., 2017 (Eigene Darstellung) | 53 |
| Abbildung 19: Risikoentwicklung 3-Kriterien-Ansatz nach FPHN-Methode für die Subgruppe der PAH mit Komorbiditäten in Anlehnung an (Boucly et al., 2017) | 54 |
| Abbildung 20: Risikostratifizierung nach Altersklassen: Anteil der Patienten mit niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko zum Zeitpunkt der Diagnosestellung; in Anlehnung an Hjalmarsson et al., 2018 (Eigene Darstellung) | 55 |
| Abbildung 21: Risikostratifizierung nach Altersklassen anhand den Ergebnissen der Kontrolluntersuchung in Anlehnung an Hjalmarsson et al., 2018 (Eigene Darstellung) | 56 |
| Abbildung 22: Veränderung der Risikobewertung nach Altersklassen in Anlehnung an Hjalmarsson et al., 2018 (Eigene Darstellung) | 57 |

7.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Vorschlag für Beurteilung und Zeitplan für die Nachbeobachtung von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie nach Vorlage der ESC/ERS-Leitlinien von 2015 (Galiè et al., 2016) (Eigene Darstellung) | 34 |
| Tabelle 2: Darstellung der Patienten-Charakteristika der Studiengruppe mit Subklassifizierung PAH (Eigene Darstellung); APAH = assoziierte Form der PAH | 36 |
| Tabelle 3: Echokardiographische Verlaufsparemeter der gesamten Studiengruppe, Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 44 |
| Tabelle 4: Laborchemische Verlaufsparemeter bei 50 Patienten mit neu diagnostizierter PAH und deren Entwicklung im Verlauf der Therapie nach 3,6 und 12 Monaten, Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (SD), * = $p < 0,05$ (Eigene Darstellung) | 47 |

7.3 Detailauswertung

Tabelle 1. Echokardiographische Variablen bei Studienbeginn und während der Nachuntersuchung. sPAP/PASP: pulmonal-arterieller systolischer Druck; RA: rechter Vorhof; RVEDD: rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; TAPSE: systolische Exkursion der Trikuspidalebene; LVEF: linksventrikuläre Auswurffraktion.

| Alle (n=50) | Ausgangswert | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
|-------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| RA area, cm ² | 22,61 ± 7,27 | 22,69 ± 7,23 | 21,71 ± 7,45 | 20,86 ± 7,75 |
| RVEDD, mm | 44,28 ± 8,64 | 43,94 ± 8,31 | 42,26 ± 7,75 | 42,65 ± 8,90 |
| sPAP, mmHg | 83,85 ± 21,51 | 69,67 ± 20,54* | 61,30 ± 17,65* | 59,76 ± 20,15* |
| TAPSE, mm | 19,11 ± 5,32 | 20,55 ± 5,36 | 20,54 ± 4,96 | 21,33 ± 4,26* |
| LVEDD, mm | 40,05 ± 5,74 | 42,46 ± 5,50* | 42,37 ± 5,68 | 42,61 ± 6,24* |
| LVEF, % | 62,30 ± 11,44 | 61,98 ± 11,08 | 61,72 ± 10,96 | 61,32 ± 10,79 |
| TAPSE/PASP-Ratio | 0,26 ± 0,11 | 0,34 ± 0,15* | 0,37 ± 0,16* | 0,42 ± 0,23* |
| Typische PAH (n=37) | Ausgangswert | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
| RA area, cm ² | 22,16 ± 7,81 | 22,66 ± 8,09 | 21,60 ± 8,30 | 20,42 ± 8,63 |
| RVEDD, mm | 45,06 ± 8,5 | 44,10 ± 8,21 | 42,37 ± 7,36 | 42,86 ± 8,86 |
| PASP, mmHg | 84,89 ± 22,71 | 71,08 ± 20,88* | 61,86 ± 16,62* | 62,84 ± 20,19* |
| TAPSE, mm | 19,67 ± 4,80 | 20,61 ± 5,26 | 20,27 ± 5,11 | 21,21 ± 4,27 |
| LVEDD, mm | 39,77 ± 5,91 | 41,83 ± 5,70 | 41,92 ± 5,69 | 41,75 ± 6,41 |
| LVEF, % | 62,73 ± 11,50 | 62,59 ± 11,49 | 62,12 ± 11,39 | 61,41 ± 11,07 |
| TAPSE/PASP-Ratio | 0,25 ± 0,12 | 0,33 ± 0,16* | 0,36 ± 0,16* | 0,38 ± 0,16* |
| PAH mit Komorb. (n=13) | Ausgangswert | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
| RA area, cm ² | 23,73 ± 5,57 | 22,79 ± 4,01 | 22,04 ± 4,18 | 22,13 ± 4,09 |
| RVEDD, mm | 42,42 ± 8,68 | 43,48 ± 8,54 | 41,92 ± 8,76 | 42,08 ± 8,98 |
| PASP, mmHg | 80,83 ± 17,22 | 65,33 ± 18,81* | 59,69 ± 20,20* | 51,00 ± 17,23* |
| TAPSE, mm | 17,73 ± 6,21 | 20,28 ± 5,64 | 21,31 ± 4,41 | 21,69 ± 4,19* |
| LVEDD, mm | 40,96 ± 5,28 | 44,15 ± 4,49* | 43,62 ± 5,44* | 45,00 ± 5,02* |
| LVEF, % | 61,31 ± 11,23 | 60,38 ± 9,74 | 60,96 ± 9,71 | 61,08 ± 10,02 |
| TAPSE/PASP-Ratio | 0,24 ± 0,11 | 0,35 ± 0,12* | 0,40 ± 0,16* | 0,55 ± 0,35* |

Tabelle 2. Klinische Variablen und Laborwerte bei Studienbeginn und während der Nachuntersuchung. WHO-FC: WHO-Funktionsklasse; 6MWD: 6-Minuten-Gehtest;

NTproBNP: n-terminal pro brain natriuretic peptid; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-reaktives Protein.

| Alle (n=50) | Ausgangswert | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
|--------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| WHO-FC | 3,0 ± 0,53 | 2,58 ± 0,53* | 2,4 ± 0,49* | 2,32 ± 0,51* |
| 6MWD, m | 336,3 ± 134,8 | 369,0 ± 131,9 | 382,5 ± 123,1 | 389,2 ± 120,5 |
| NTproBNP, ng/ml | 1712 ± 2024,5 | 963 ± 1206,0* | 465 ± 469,4* | 506 ± 549,9* |
| Kreatinin, mg/dl | 0,98 ± 0,28 | 1,00 ± 0,34 | 1,03 ± 0,34 | 1,05 ± 0,29 |
| Hämoglobin, g/dl | 14,0 ± 2,2 | 13,2 ± 2,1 | 13,1 ± 2,1 | 13,4 ± 2,1 |
| GOT, U/I | 34,7 ± 20,5 | 26,4 ± 8,5* | 23,9 ± 7,8* | 25,5 ± 12,9* |
| GPT, U/I | 29,6 ± 22,1 | 20,0 ± 14,2* | 17,6 ± 12,3* | 19,4 ± 15,4* |
| Harnsäure, mg/dl | 7,8 ± 2,5 | 6,9 ± 2,4 | 6,5 ± 2,2* | 6,6 ± 2,3* |
| GFR, mL/min/1,73m ² | 75,9 ± 27,8 | 77,7 ± 29,1 | 79,3 ± 30,0 | 76,2 ± 29,3 |
| CRP, mg/L | 6,9 ± 8,23 | 5,7 ± 8,2 | 4,8 ± 6,9 | 6,7 ± 10,9 |
| | | | | |
| Typische PAH (n=37) | Ausgangswert | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
| WHO-FC | 3,0 ± 0,52 | 2,59 ± 0,54* | 2,35 ± 0,48* | 2,24 ± 0,49* |
| 6MWD, m | 361,7 ± 139,2 | 390,7 ± 132,7 | 405,46 ± 127,7 | 414,0 ± 128,5 |
| NTproBNP, ng/ml | 1748 ± 2010,2 | 954 ± 1282,6 | 425 ± 460,8* | 458 ± 559,5* |
| Kreatinin, mg/dl | 0,94 ± 0,22 | 0,94 ± 0,24 | 0,96 ± 0,25 | 1,01 ± 0,26 |
| Hämoglobin, g/dl | 13,7 ± 2,3 | 12,9 ± 2,1 | 12,9 ± 2,1 | 13,1 ± 2,1 |
| GOT, U/I | 37,0 ± 22,2 | 27,1 ± 7,9* | 25,5 ± 8,2* | 26,9 ± 14,5* |
| GPT, U/I | 32,9 ± 23,9 | 21,3 ± 14,9* | 19,6 ± 13,4* | 21,5 ± 17,2* |
| Harnsäure, mg/dl | 7,6 ± 2,6 | 6,5 ± 2,1 | 6,0 ± 1,8* | 6,3 ± 2,1* |
| GFR, mL/min/1,73m ² | 79,6 ± 26,5 | 83,2 ± 27,6 | 85,7 ± 27,8 | 80,9 ± 28,9 |
| CRP, mg/L | 6,5 ± 8,1 | 5,8 ± 8,5 | 4,2 ± 5,5 | 6,7 ± 11,4 |
| | | | | |
| PAH mit Komorb. (n=13) | Ausgangswert | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
| WHO-FC | 3,0 ± 0,55 | 2,54 ± 0,5* | 2,54 ± 0,5* | 2,54 ± 0,5* |
| 6MWD, m | 268,8 ± 93,4 | 305,4 ± 106,4 | 320,6 ± 82,5* | 322,4 ± 54,8* |
| NTproBNP, ng/ml | 1619 ± 2057,5 | 989 ± 962,1 | 573 ± 475,8* | 640 ± 498,7* |
| Kreatinin, mg/dl | 1,09 ± 0,37 | 1,15 ± 0,49 | 1,20 ± 0,44 | 1,15 ± 0,34 |

| | | | | |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Hämoglobin, g/dl | 15,1 ± 1,4 | 14,4 ± 1,5 | 14,2 ± 2,0 | 14,5 ± 1,7 |
| GOT, U/I | 28,2 ± 9,0 | 25,6 ± 10,5 | 20,0 ± 5,1* | 22,2 ± 4,9* |
| GPT, U/I | 20,1 ± 11,4 | 18,6 ± 12,1 | 12,9 ± 6,3* | 14,4 ± 5,7* |
| Harnsäure, mg/dl | 8,0 ± 1,8 | 7,9 ± 2,7 | 8,0 ± 2,5 | 7,7 ± 2,4 |
| GFR, mL/min/1,73m ² | 64,7 ± 24,8 | 61,9 ± 22,5 | 60,3 ± 25,3 | 62,0 ± 23,1 |
| CRP, mg/L | 8,7 ± 8,6 | 5,3 ± 7,2 | 6,5 ± 9,6 | 6,7 ± 9,3 |

Tabelle 3. Pulmonale Hämodynamik, beurteilt durch Rechtsherzkatheteruntersuchung. PAWP: pulmonary artery wedge pressure; RAP: right-atrial pressure; CO: Cardiac Output; CI: Cardiac Index; TPG: transpulmonary pressure gradient; DPG: diastolic pressure gradient; PVR: pulmonary vascular resistance; PAC: pulmonal-arterielle Compliance; SvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung.

| Alle Patienten (n=50) | Ausgangswert | Kontrolluntersuchung |
|--|---------------------|-----------------------------|
| Systolic PAP, mmHg | 82,9 ± 21,0 | 62,3 ± 18,0* |
| Diastolic PAP, mmHg | 32,8 ± 10,0 | 23,6 ± 7,7* |
| Mean PAP, mmHg | 52,2 ± 13,5 | 39,0 ± 10,6* |
| PAWP, mmHg | 10,0 ± 3,2 | 11,5 ± 3,6* |
| RAP, mmHg | 8,4 ± 4,4 | 7,0 ± 4,0 |
| CO, l/min | 3,9 ± 1,0 | 5,0 ± 1,5* |
| CI, l/min/m ² | 2,1 ± 0,4 | 2,7 ± 0,7* |
| TPG, mmHg | 42,0 ± 13,8 | 27,2 ± 9,9* |
| DPG, mmHg | 23,7 ± 11,1 | 11,8 ± 6,9* |
| Heart rate, bpm | 83,6 ± 18,4 | 72,2 ± 12,6* |
| Stroke volume Index, (mL/m ² /beat) | 25,7 ± 7,1 | 38,7 ± 9,9* |
| PVR, WU | 12,1 ± 5,7 | 5,8 ± 3,1* |
| PAC, ml/mmHg | 1,1 ± 0,6 | 2,2 ± 1,3* |
| SvO ₂ , % | 58,4 ± 12,58 | 66,4 ± 6,5* |
| | | |
| Typische PAH (n=37) | Ausgangswert | Kontrolluntersuchung |
| Systolic PAP, mmHg | 84,2 ± 22,0 | 62,4 ± 19,2* |
| Diastolic PAP, mmHg | 33,8 ± 10,4 | 23,8 ± 8,2* |
| Mean PAP, mmHg | 53,6 ± 13,7 | 39,0 ± 11,2* |

| | | |
|--|---------------------|-----------------------------|
| PAWP, mmHg | 9,4 ± 3,0 | 12,0 ± 3,5* |
| RAP, mmHg | 8,0 ± 4,0 | 6,8 ± 3,6 |
| CO, l/min | 3,8 ± 0,9 | 4,9 ± 1,6* |
| CI, l/min/m ² | 2,1 ± 0,4 | 2,7 ± 0,7* |
| TPG, mmHg | 43,8 ± 14,0 | 27,1 ± 10,4* |
| DPG, mmHg | 25,3 ± 11,1 | 11,9 ± 7,4* |
| Heart rate, bpm | 84,7 ± 20,1 | 72,1 ± 12,9* |
| Stroke volume Index, (mL/m ² /beat) | 26,2 ± 7,0 | 39,1 ± 9,8* |
| PVR, WU | 13,1 ± 5,9 | 5,9 ± 3,6* |
| PAC, ml/mmHg | 1,1 ± 0,7 | 2,2 ± 1,3* |
| SvO ₂ , % | 57,9 ± 13,5 | 66,6 ± 6,5* |
| | | |
| PAH mit Komorbiditäten (n=13) | Ausgangswert | Kontrolluntersuchung |
| Systolic PAP, mmHg | 75,7 ± 17,1 | 62,2 ± 14,7* |
| Diastolic PAP, mmHg | 30,1 ± 8,6 | 23,0 ± 6,1* |
| Mean PAP, mmHg | 48,3 ± 12,6 | 39,1 ± 9,2* |
| PAWP, mmHg | 11,5 ± 3,6 | 9,9 ± 3,9 |
| RAP, mmHg | 9,6 ± 5,6 | 7,5 ± 5,0 |
| CO, l/min | 4,1 ± 1,1 | 5,5 ± 1,4* |
| CI, l/min/m ² | 2,0 ± 0,5 | 2,7 ± 0,6* |
| TPG, mmHg | 36,9 ± 12,6 | 27,4 ± 8,5* |
| DPG, mmHg | 19,1 ± 10,2 | 11,5 ± 5,2* |
| Heart rate, bpm | 80,9 ± 14,1 | 72,6 ± 12,2 |
| Stroke volume Index, (mL/m ² /beat) | 24,8 ± 7,9 | 37,2 ± 10,7 |
| PVR, WU | 9,3 ± 4,4 | 5,4 ± 2,1* |
| PAC, ml/mmHg | 1,2 ± 0,6 | 2,3 ± 1,5* |
| SvO ₂ , % | 60,2 ± 9,5 | 65,5 ± 6,7 |