

**Vorhersagbarkeit des Therapie-Erfolgs durch eine spezifische Therapie  
der pulmonalen Hypertonie anhand der akuten Ansprache  
der pulmonalen Hämodynamik auf inhalative Prostanoid**

**Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von: Mach, Marie-Katrin  
aus Görlitz**

**Berlin, 2018**

Aus der Medizinischen Klinik II  
des Zentrums für Innere Medizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. Dr. Gall

Gutachter: Prof. Dr. Hamm

Tag der Disputation: 06.07.2020

## **Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder ich habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort

---

Datum

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Definition und Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (PH).....	1
1.2 Pathophysiologie und Pathogenese der PH.....	3
1.3 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie.....	6
1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	6
1.3.2 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) .....	7
1.3.3 Laborchemische Untersuchung .....	8
1.3.4 Lungenfunktionstest .....	8
1.3.5 Echokardiografie .....	9
1.3.6 Rechtsherzkatheter und Vasoreagibilitätstestung.....	9
1.4 Therapie der pulmonalen Hypertonie .....	11
1.4.1 Therapiealgorithmus .....	11
1.4.2 Konventionelle Therapie/ Supportive Therapie/ Basistherapie .....	12
1.4.3 Gezielte medikamentöse Therapie .....	13
1.5 Verlaufsuntersuchungen/ Behandlungsziele .....	18
1.6 Prognose .....	18
1.7 Vorhersagbarkeit des Therapie-Erfolges/ individualisierte Therapie .....	19
1.8 Fragestellung.....	22
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>23</b>
2.1 Rechtsherzkatheter-Untersuchung.....	23
2.1.1 Baseline .....	24
2.1.2 Stickstoffmonoxid-Applikation .....	24
2.1.3 Iloprost-Aerosilierung .....	25
2.1.4 Sildenafil-Applikation.....	25
2.2 Patientenkollektiv.....	25
2.3 Studienprotokoll.....	25
2.4 Parameter.....	27

2.4.1	Cardiac Index (CI) .....	27
2.4.2	Pulmonal-vaskuläre Widerstand (PVR).....	27
2.4.3	Pulmonalarterielle Druck (PAP) .....	27
2.4.4	6 Minuten Gehstest (6-MWT).....	27
2.4.5	New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation .....	28
2.5	Statistische Methoden .....	28
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
3.1	Patientencharakteristika .....	29
3.2	Nachuntersuchungszeiten .....	31
3.3	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH).....	32
3.3.1	Erste Fragestellung: Akuttestung mit Iloprost .....	32
3.3.2	Zweite Fragestellung: Hämodynamik, Sechs-Minuten Gehstest (6- MWT), Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) unter Langzeittherapie .....	34
3.3.3	Dritte Fragestellung: Ableitung einer Prognose für Langzeittherapieerfolge anhand der akuten Hämodynamik unter Iloprost .....	40
3.4	Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie (APAH) .....	49
3.4.1	Erste Fragestellung: Akuttestung mit Iloprost .....	49
3.4.2	Zweite Fragestellung: Hämodynamik, 6-MWT, NYHA unter Langzeittherapie .	51
3.4.3	Dritte Fragestellung: Ableitung einer Prognose für den Erfolg einer Langzeittherapie anhand der akuten Hämodynamik unter Iloprost.....	58
3.5	Pulmonale Hypertonie mit Lungenkrankheit (LDPH).....	61
3.5.1	Erste Fragestellung: Akuttestung mit Iloprost .....	61
3.5.2	Zweite Fragestellung: Hämodynamik, 6-MWT, NYHA unter Langzeittherapie .	63
3.5.3	Dritte Fragestellung: Ableitung einer Prognose für den Erfolg einer Langzeittherapie anhand der akuten Hämodynamik unter Iloprost.....	69
3.6	Chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) .....	74
3.6.1	Erste Fragestellung: Akuttestung mit Iloprost .....	74
3.6.2	Zweite Fragestellung: Hämodynamik, 6-MWT, NYHA unter Langzeittherapie .	76

3.6.3	Dritte Fragestellung: Ableitung einer Prognose für den Erfolg einer Langzeittherapie anhand der akuten Hämodynamik unter Iloprost.....	82
3.7	Signifikante und relevante Ergebnisse .....	92
3.7.1	Idiopathische pulmonalarterielle Hpertonie .....	92
3.7.2	Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie .....	92
3.7.3	Pulmonale Hypertonie mit Lungenkrankheiten .....	92
3.7.4	Chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie.....	93
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>94</b>
4.1	Akute Wirksamkeit von inhalativem Iloprost (1. Fragestellung).....	96
4.2	Wirksamkeit der Langzeittherapien (2. Fragestellung) .....	97
4.3	Vorhersagbarkeit von Therapieergebnissen (3. Fragestellung) .....	100
4.4	Einordnung unserer Studie in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext .....	102
4.5	Schlussfolgerungen/ Fazit .....	105
4.6	Einschränkungen unserer Studie .....	107
4.7	Ausblick .....	107
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>109</b>
<b>6.</b>	<b>Summary.....</b>	<b>111</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>113</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>118</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>120</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>122</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>138</b>

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Definition und Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (PH)

Der Lungenkreislauf ist ein Niederdrucksystem, in ihm herrscht ein Zehntel des Drucks des Körperkreislaufs (McLaughlin et al. 2006) [1]. Eine konstant anhaltende Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) in der pulmonalen Strombahn führt zur Pulmonalen Hypertonie (PH) (Badesch et al. 2009) [2]. Eine PH liegt definitionsgemäß vor, wenn der mPAP in Ruhe 24 mmHg übersteigt. Werte unter 21 mmHg gelten als normal, im Bereich dazwischen handelt es sich um eine Grauzone (Leschke et al. 2009) [3].

Die PH wurde initial in zwei Kategorien klassifiziert, die primäre und die sekundäre PH, je nach Vorhandensein einer Ursache oder eines Risikofaktors (Haltano et al. 1975) [4]. Auf dem 2. Weltsymposium der PH in Evian wurde eine klinische Klassifikation eingeführt, welche u.a. die Pathophysiologie und die Hämodynamik berücksichtigt. Während der folgenden Welttreffen wurde die Klassifikation anhand der jeweils aktuellsten Erkenntnisse überarbeitet, jedoch blieb die eigentliche Struktur und Philosophie der Klassifikation unverändert (Beuckelmann et al. 1997) [5]. Auch auf dem 5. Weltsymposium, abgehalten in Nizza, Frankreich, wurde die Organisation der ursprünglichen Klassifikation beibehalten, jedoch basierend auf den aktuellsten Publikationen überarbeitet (Simoneau et al. 2013; Hoeper et al. 2013) [6, 7] (s. hierzu Tabelle 1).

**Tabelle 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Nizza 2013)**

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
  - 1.1. Idiopathische PAH
  - 1.2. Hereditär
    - 1.2.1. Bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2)
    - 1.2.2. Activin receptor-like kinase type 1 (ALK1), Endogelin (mit/ohne hered. Hämorrhagischer Teleangiektasie) (ENG), mothers against decapentaplegic 9 (SMAD9), Caveolin-1 (CAV1), KCNK3
    - 1.2.3. Unbekannt
  - 1.3. Drogen- und Toxininduziert
  - 1.4. Assoziiert mit
    - 1.4.1. Bindegewebserkrankung
    - 1.4.2. HIV-Infektionen
    - 1.4.3. Portalem Bluthochdruck
    - 1.4.4. Kongenitaler Herzfehler
    - 1.4.5. Schistosomiasis

- 1` 1`Veno-okklusive Pulmonale Hypertonie (PVOD) und/ohne Kapilläre Hämangiomatose (PCH)
- 1`` Persistierender Pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
  - 2.1. Linksatriale systolische Erkrankungen
  - 2.2. Linksatriale diastolische Erkrankungen
  - 2.3. Klappenfehler
  - 2.4. Angeborene/ erworbene links kardiale Einfluss/ Ausflusstrakt Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien
3. Pulmonale Hypertonie mit/ohne Lungenkrankheiten mit /ohne Hypoxie
  - 3.1. chronisch obstructive Lungenerkrankung (COPD)
  - 3.2. Interstitielle Lungenerkrankungen
  - 3.3. Andere Pulmonale Erkrankungen mit kombinierten Restriktiv/Obstruktiven Profil
  - 3.4. Schlafbezogene Atmungsstörungen
  - 3.5. Alveoläre Hypoventilationsstörungen
  - 3.6. Chronische Höhenexposition
  - 3.7. Entwicklungsstörungen
4. Chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen
  - 5.1. Hämatologische Störungen: Myeloproliferative Störungen, Splenektomie
  - 5.2. Systemerkrankungen: Sarkoidose, Hystiocytosis X, Lymphangiomyomatose, Morbus Gaucher
  - 5.3. Metabolische Störungen: Gaucher Krankheit, Glykogenspeicherkrankheit, Schilddrüsenkrankheiten
  - 5.4. Andere: Tumorobstruktion, Fibrosierende Mediastinitis, Chronisches Nierenversagen oder Dialyse, segmentale PH

(Quelle: Simmoneau et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2013; 62 No. 25 Supplement D: 34-41)



## 1.2 Pathophysiologie und Pathogenese der PH

Der PH, als eine heterogene Erkrankung, liegen diverse Pathomechanismen zu Grunde (Jonigk et al. 2012) [8]. Sie kann sich auf dem Boden kardialer, vaskulärer und pulmonaler Erkrankungen manifestieren. Aber auch primär kann es zur Manifestation dieses Krankheitsbildes kommen. Einige Ursachen konnten bis heute noch nicht vollständig geklärt werden (Rosenkranz et al. 2007; Renner et al. 2010; Sandoval et al. 1995) [9-11]. Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, wird die PH grob in fünf Gruppen unterteilt. Einige, die für den Ergebnissteil relevant sind, sollen hier nun näher erläutert werden.

Die erste Gruppe, also die pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH), wird wiederum in fünf Subkategorien (s. Tabelle 1) unterteilt (Dana Point 2008). Sie unterscheiden sich in ihren zu Grunde liegenden Ursachen. Allen gemein ist jedoch:

- Die Dysregulation des Gefäßtonus,
- eine abnorme Zellproliferation und,
- in situ Thrombosen.

Diese Punkte führen zu einer Belastung des rechten Herzens (Schermuly et al. 2011; Tudor et al. 2009) [12, 13]. Bei der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (IPAH) sind die Ursachen nicht geklärt. Grunderkrankungen, wie HIV-Infektionen, angeborene systemisch-pulmonale Kurzschlüsse oder Schistosomiasis können eine PAH auslösen. Die histologischen Veränderungen sind vergleichbar mit denen einer IPAH (Jonigk et al. 2012) [8]. Heute sind auch einige genetische Faktoren bekannt, die zu einer PAH führen können (Rosenkranz et al. 2007) [9]. Als genetische Faktoren werden Varianten der Signaltransduktionswege von „transforming growth-faktor beta“ („bone morphogenic protein receptor 2“) und Serotonin („5-Hydroxytryptamin-Transporter“) genannt (Newman et al. 2004) [14], die v. a. bei der hereditären PAH eine Rolle spielen. Die Penetranz dieser Gene ist jedoch unvollständig und liegt bei nur 15-20 %, daher geht man davon aus, dass Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umwelt-Interaktionen sowohl für die hereditäre PAH als auch für die sporadische PAH verantwortlich sind (Farber et al. 2004) [15].

Bei Patienten mit PAH konnte ein Ungleichgewicht von vasoaktiven Mediatoren nachgewiesen werden, das u. a. zur Dysregulation des Gefäßtonus führt (Schermuly et al. 2011) [12]. So sind die vasodilatierenden Mediatoren, wie Prostaglandin I<sub>2</sub> (Christman et al. 1992; Kreymborg et al. 2010) [16, 17], Stickstoffmonoxid (NO) sowie der Second Messenger zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), vermindert nachweisbar (Ghofrani et

al. 2006; Wharton et al. 2005) [18, 19]. Vasokonstriktoren wie Thromboxan oder Endothelin 1 liegen in zu hohen Konzentrationen vor (Christman et al. 1992; Kreymborg et al., 2010) [16, 17]. Auch der Vasokonstriktor 5-Hydroxytryptamin (5-HT) konnte vermehrt v.a. bei Patienten mit IPAH nachgewiesen werden (Launay et al. 2002; Eddahibi 2006) [20, 21]. Auch scheinen Unregelmäßigkeiten bei  $K^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Kanälen in der Pathogenese der PAH eine Rolle zu spielen, dies konnte eindrucksvoll für die IPAH nachgewiesen werden. In der glatten Muskulatur der pulmonalen Arterien fanden sich zu wenige  $K^+$ -Kanäle. Die Folge hiervon ist eine verstärkte Membrandepolarisation der glatten Muskulatur, es strömt vermehrt  $Ca^{2+}$  in die Zellen und es kommt zur vermehrten Vasokonstriktion (Yuan et al. 1998; Mandegar et al. 2002; Moudgil et al. 2006) [22-24]. Der ständige  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die glatte Muskulatur sorgt schließlich für die Aktivierung von mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways und die Stimulation der aktivierenden protein 1 family of transcription factors. Diese Mechanismen regen einige Wachstumsfaktoren an (Burg et al. 2008) [25], außerdem wirkt der Vasokonstriktor Endothelin über die Endothelinrezeptoren Typ A und B auch zellproliferativ (Davie et al. 2002) [26]. Dies hat eine abnorme Zellproliferation zur Folge. Wachstumsfaktoren, die hierfür verantwortlich sind, sind u. a. der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sowie der Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2), der Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF) und der Platelet Derived Growth Factor (PDGF), um nur einige zu nennen (Schermyly et al. 2011) [12].

Während die PAH vorwiegend kleine Gefäße (Durchmesser  $< 300 \mu\text{m}$ ) betrifft, sind dies bei der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) Gefäße, die einer möglichen operativen Therapie zugänglich sind (Drömann et al. 2009) [27]. Eine vollständige Erklärung für die Pathogenese der CTEPH gibt es derzeit nicht (Wilkens et al. 2010) [28]. Es gibt hierfür zwei anerkannte Erklärungsansätze (Humbert et al. 2010) [29]. Die Theorie „the embolic hypothesis“ legt der CTEPH eine oder wiederkehrende Lungenembolien zu Grunde. Diese haben ihren Ursprung in venösen Thromben (Peacock et al. 2006) [30]. Ein weiterer Erklärungsansatz sieht in situ Thrombosen in der Lunge als Ursache der CTEPH. Diese sind das Resultat einer primären Arteriopathie und einer endothelialen Dysfunktion (ähnlich wie bei der PAH) (Hoepfer et al. 2006) [31]. Bei einigen Patienten können Antiphospholipid-Antikörper sowie erhöhte Spiegel des Plasma Faktors VIII nachgewiesen werden (Bonderman et al. 2003) [32]. Ebenso wird ein Defekt im Fibrinolyse-System diskutiert (Morris et al. 2009) [33].

Eine weitere Gruppe stellt die PH mit oder ohne Lungenkrankheiten, mit oder ohne Hypoxie dar (s. Tabelle 1) (Dana Point 2008). Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der

chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), deren Inzidenz und Prävalenz weltweit in hohem Maße zunimmt. In weit vorangeschrittenen Stadien der COPD wird diese häufig von einer PH begleitet. Mechanismen, die hierbei eine Rolle spielen, sind folgende:

- Das bei der COPD nahezu immer vorliegende Emphysem bewirkt eine Rarefizierung von Alveolarsepten, was wiederum den Lungenstrombahnquerschnitt verkleinert. Der Widerstand in der Lungenstrombahn steigt und eine vermehrte Druckbelastung des rechten Herzens ist die Folge.
- Durch den Verlust an Gasaustauschfläche kommt es zusätzlich zu einer verstärkten Hypoxie, was den reaktiven Umbau kleiner Arteriolen nach sich zieht. Der Druck in der Lungenstrombahn steigt (Jonigk et al. 2012) [8].

Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie wird bei interstitiellen Lungenerkrankungen (ILE) mit 2-4 % angegeben (Behr et al. 2008) [34]. Vor allem Erkrankungen wie die Histiozytosis X, ILE im Rahmen von Kollagenosen, Sarkoidose und idiopathische Lungenfibrose sind häufig mit der PH assoziiert (Hauber et al. 2009) [35]. An der Entwicklung der PH bei ILE sind folgende Mechanismen beteiligt:

- Bei fortgeschrittenen ILE kommt es zur Hypoxämie, dies führt zur Vasokonstriktion im Lungengefäßbett. Der Druck steigt. Letztendlich führt dies zum Umbau der pulmonalen Gefäße (Hopkins et al. 2003) [36].
- Durch die fortschreitende Fibrosierung des Gewebes kommt es zur Obstruktion bzw. Destruktion von Gefäßen, was die Abnahme des Lungenstrombahnquerschnitts zur Folge hat.
- Die Inflammation von Gefäßen führt letzten Endes zu deren Funktionsverlust (Hauber et al. 2009; Jonigk et al. 2012) [35, 8].

## 1.3 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

### 1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Belastungsdyspnoe, Leistungseinschränkung und Müdigkeit können erste Symptome der PH sein (Hegewald et al. 2007) [37] und sollten bei der Anamnese stets erfragt werden. Außerdem ist angesichts einer möglich hereditären PAH nach der familiären Belastung zu fragen (Olschewski et al. 2006) [38]. Medikamenteneinnahmen als Risikofaktor, die eindeutig im Zusammenhang mit der PH stehen, sind Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin und toxisches Rapsöl und sollten entsprechend erfragt werden (Simmoneau et al. 2004) [39]. Bei der körperlichen Untersuchung sollte auf Hinweise einer pulmonalen Druckerhöhung und einer Rechtsherzbelastung bzw. auf eine rechtsventrikuläre Dekompensation wie Halsvenenstauung, Lebervergrößerung, periphere Ödeme und Aszites geachtet werden. Bei der Auskultation sollte auf Folgendes geachtet werden:

- Ein betonter zweiter Herzton, infolge des akzentuierten Pulmonalklappenschlusses aufgrund der verstärkten Volumenbelastung.
- Ein atemabhängiges Systolikum mit Punctum maximum über dem 3.-5. ICR links parasternal als Ausdruck einer Trikuspidalinsuffizienz.
- Ein diastolisches Decrescendogeräusch, als Zeichen einer Pulmonalklappeninsuffizienz infolge der pulmonalarteriellen Druckerhöhung (Leschke et al. 2009) [3].

Für die funktionelle Einteilung der PH eignet sich die von der New York Heart Association (NYHA) modifizierte Klassifikation der Herzinsuffizienz. Sie bringt die körperliche Aktivität mit den beschriebenen Symptomen in Zusammenhang. Sie dient unter anderem der Prognoseabschätzung (Badesch et al. 2009) [2] und wird u. a. bei der Entscheidung für eine Therapie herangezogen (Voswinckel et al. 2009) [40] (s. Tabelle 2).

**Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)**

NYHA-Stadium	Art der Funktionseinschränkung
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
II	Patienten mit PH mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
III	Patienten mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastung führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
IV	Patienten mit PH, die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits im Ruhezustand vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

(Quelle: Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Introduction. Chest. 2004; 126: 7-10)

### **1.3.2 6-Minuten-Gehtest (6-MWT)**

Um die therapeutische Progression bzw. den Krankheitsverlauf zu beurteilen, kann der 6-Minuten-Gehtest herangezogen werden. Dieser Test ist einfach und verlässlich und besitzt prognostische Bedeutung (Miyamoto et al. 2000) [41]. Die Patienten legen auf ebener Strecke, ohne vorgegebene Geschwindigkeit, über eine Zeit von 6 Minuten einen Weg zurück (American Thoracic Society 2002) [42]. Distanzen über 500 m gelten als normal, wohingegen eine Strecke unter 330 m mit einer schlechten Prognose einhergeht. Die erreichte Distanz steht im Zusammenhang mit dem klinischen Schweregrad und der Prognose der PH (Miyamoto et al. 2000) [41].

### **1.3.3 Laborchemische Untersuchung**

Im Rahmen der initialen Diagnostik und der Verlaufskontrolle wird die Bestimmung der Werte der brain natriuretic peptide (BNP) und N-terminales pro-BNP (NTproBNP) im Serum herangezogen (Leuchte et al. 2004) [43]. Dies sind Hormone, welche vom Myokard freigesetzt werden, sobald sich die Wandspannung der Ventrikel erhöht, also beispielsweise durch erhöhte intrakardiale Drücke. BNP ist ein starker unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit primärer PH (Noritoshi et al. 2000) [44]. Einerseits liefern die Werte keinen Beweis für PH in Frühstadien, andererseits sind normale BNP-Serumwerte nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit mit einer PH assoziiert (Behr et al. 2008) [34]. Laborchemisch sollte auch auf erhöhte Harnsäurewerte geachtet werden, die Hinweise auf einen gestörten oxidativen Metabolismus geben (Nagaya et al. 1999) [45]. Ebenso wird erhöhtes Troponin T aufgrund rechtsventrikulärer Ischämien zur Diagnostik herangezogen. Diese korrelieren mit einer schlechten Prognose (Torbicki et al. 2003) [46].

Bei der Diagnosestellung einer PH, deren Ursache unklar ist, sollte, neben diesen Parametern, auch eine spezielle Labordiagnostik durchgeführt werden, um mögliche primäre Ursachen der PH nicht zu übersehen. Hierzu zählen beispielsweise Kollagenosen, HIV oder Hepatitis-Erkrankungen (Grünig et al. 2010) [47].

### **1.3.4 Lungenfunktionstest**

In der Diagnosefindung kann die Lungenfunktion und die arterielle Blutgasanalyse eine zugrundeliegende Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankung aufdecken (Grünig et al. 2010) [47].

Eine niedrige Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid und eine schwere inadäquate Hypoxämie können Hinweise für eine PH sein (Hoeper et al. 2010) [48].

### 1.3.5 Echokardiografie

Für die initiale Abklärung der Verdachtsdiagnose PH, stellt das wichtigste nicht-invasive Diagnostikum die transthorakale Echokardiografie dar. Echokardiografisch sprechen folgende Zeichen für eine PH:

- hypertrophierter und dilatierter rechter Ventrikel,
- paradoxe Septumbewegungen,
- dilatierter rechter Vorhof,
- erweiterte Vena cava inferior mit fehlendem inspiratorischem Kollaps (Leschke et al. 2009) [3].

Anhand der Größe des rechten Ventrikels, des Nachweises eines Perikardergusses sowie des Ausmaßes der Septumbewegung kann eine Prognose abgeschätzt werden (Raymond et al. 2002; Tei et al. 1996) [49, 50]. Die Sensitivität dieser Zeichen ist bislang jedoch wenig untersucht (Hoepfer et al. 2010) [51]. Die Echokardiografie ist bisher wenig standardisiert und bietet zahlreiche Fehlerquellen. So wurde in einer Studie gezeigt, dass die invasiv gemessenen, systolisch-pulmonalarteriellen Drücke in 50 % der Fälle um 10 mmHg von den echokardiografischen Werten abwichen (Fisher et al. 2009) [52].

### 1.3.6 Rechtsherzkatheter und Vasoreagibilitätstestung

Der Rechtsherzkatheter (RHK) gilt als Goldstandard in der Diagnostik der PH. Für die PH ist der RHK als invasives Messinstrument die einzige etablierte Methode, um die Diagnose definitiv zu sichern (Olschewski et al. 2006) [38] (zur Durchführung s. Material und Methoden).

Prognostisch bedeutsam sind der mittlere rechts-atriale Druck (mRAP) sowie der Cardiac Index (CI), die im direkten Zusammenhang mit der rechtsventrikulären hämodynamischen Funktion stehen. Diese ist direkt mit der Mortalität von Patienten mit PH assoziiert (D'Alonzo et al. 1991) [53]. Im Rahmen des RHK wird eine Vasoreagibilitätstestung durchgeführt. Ziel dieser ist es unter anderem, Patienten zu identifizieren, die zum einen eine bessere Prognose haben und andererseits von einer hochdosierten Calciumkanalblockertherapie profitieren, s.g. „Responder“. Kriterien für eine positive Ansprache, also eine „Response“, sind ein Abfall des mPAP um mindestens  $> 10$  mmHg bis  $< 40$  mmHg, bei unverändertem oder steigendem CO. Dies wurde 2005 bzw. 2004 von dem American College of Chest Physicians (ACCP) und der europäischen Gesellschaft für Kardiologie

(ESC) fest definiert. Bereits 1992 fand man heraus, dass die akute Ansprache auf inhaliertes Stickstoffmonoxid (NO) eine erfolgreiche Therapie mit hochdosierten Calciumkanalblockern in Aussicht stellt (Rich et al. 1992) [54]. Die Vasoreagibilitätstestung wird für Patienten mit IPAH empfohlen. Für alle anderen Formen der PH oder PAH wurden außer zu wissenschaftlichen Zwecken keine Empfehlungen zur pharmakologischen Vasoreagibilitätstestung ausgesprochen, denn „Responder“ sind in diesen Gruppen nur äußerst selten zu finden, weshalb die Ergebnisse der Testung hier irreführend sein können. Die Inhalation von Stickstoffmonoxid ist der aktuelle Goldstandard für eine Vasoreagibilitätstestung, weitere empfohlene Alternativen sind die i.v. Gabe von Epoprostenol (Opitz et al. 2003; Barst et al. 1996) [55, 56], die i.v. Gabe von Adenosin (Galiè et al. 2004; Schrader et al. 1992) [57, 58] sowie inhaliertes Iloprost (Ricciardi et al. 1998) [59]. I.v. Epoprostenol und i.v. Adenosin verursachen oftmals einen systemischen Hypotonus und nicht vertretbare Nebenwirkungen, wenn sie schrittweise zu höheren Levels aufdosiert werden (Schrader et al. 1992; Badesch et al. 2004) [58, 60]. Die Vasoreagibilitätstestung mittels Inhalation von NO, stellt die meist verbreitete Methode dar. Die Verabreichung erfordert jedoch ein intensives Monitoring, die Applikation ist aufwendig und das abrupte Absetzen kann zu einem gefährlichen Rebound-Phänomen der PH führen (Miller et al. 1995; Lavoie et al. 1996) [61, 62]. Aerosiliertes Iloprost ist ein geeignetes Pharmakon, um Patienten zu identifizieren, die von einer Langzeit-Calciumkanalblockertherapie profitieren. Es wird deutlich besser toleriert als infundiertes Adenosin und die Applikation ist deutlich einfacher als die von NO, außerdem ist es deutlich potenter (Hoeper et al. 2000; Jing et al. 2009) [63, 64] (zur Durchführung sowie Messung und Interpretation der Daten siehe auch unter „Material und Methoden“). In erfahrenen Zentren kann die RHK-Untersuchung mit hoher Sicherheit durchgeführt werden. In einer großen Studie von Hoeper et al. mit über 7.000 RHK-Untersuchungen wurde in 76 Fällen (1,1 %) von schwerwiegenden Komplikationen berichtet, 4 Patienten starben (0,05 %) (Hoeper et al. 2006) [65].



## 1.4 Therapie der pulmonalen Hypertonie

Eine Heilung der PH ist bis heute nicht möglich, so stehen im therapeutischen Konzept die Verbesserung der Lebenserwartung, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität im Vordergrund. Des Weiteren spielen der Schweregrad der Erkrankung, die erwartete Prognose, wirtschaftliche Aspekte und nicht zuletzt die Erwartungen des Patienten bei der Erarbeitung einer Therapiestrategie eine Rolle (Olschewski et al. 2006) [38].

### 1.4.1 Therapiealgorithmus

Die modernen Therapiestrategien führten in den letzten Jahren zu einer signifikant verbesserten Symptomatik und Leistungsfähigkeit der PH-Patienten. Doch trotz aller Fortschritte bleibt die PH eine Erkrankung, für die es bisher in den meisten Fällen keine Heilung gibt. Eine Ausnahme stellt hierbei die operable CTEPH dar. Der aktuelle Therapiealgorithmus setzt auf ein vielschichtiges Regime, bestehend aus allgemeinen Maßnahmen, Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung, Beurteilung der Vasoreaktivität, Beurteilung der Wirksamkeit von Mono- und kombinierten medikamentösen Therapien und der Erwägung interventioneller oder operativer Maßnahmen.

Im Zentrum der initialen Diagnostik steht weiterhin die RHK-Untersuchung. Hier werden, wie bereits erwähnt, Patienten detektiert, welche auf eine Therapie mit Kalziumkanalblockern (CCB) langfristig ansprechen. Diese Gruppe hat eine sehr gute Prognose unter einer Monotherapie mit CCB. Non-Responder, also Patienten mit WHO-Klasse II, welche im akuten Vasoreaktivitätstest nicht ansprechen, werden mit einem oralen PAH-spezifischen Wirkstoff, einem PDE-5-Inhibitor, Endothelinrezeptorantagonisten (ERA) oder Riociguat therapiert. Ab WHO-Klasse III sind alle bisher möglichen Therapieoptionen evidenzbasiert und einsetzbar (ERA, PDE-5-Inhibitor, Prostanoid, Riociguat). Außerdem ist ab WHO-Klasse III die initiale Kombinationstherapie anzustreben. Kontinuierliche klinische Verlaufskontrollen sichern das Erkennen eines etwaigen Therapieversagens und weisen den frühestmöglichen Zeitpunkt zur Therapieeskalation auf. Ab WHO-Klasse IV ist, wegen des nachgewiesenen Überlebensvorteils, i.v. Epoprostenol die Therapie der Wahl. Sollten sich die konservativen Maßnahmen erschöpfen, besteht im Einzelfall die Möglichkeit zur Lungentransplantation.

Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und PH wurde bislang keine Behandlung mit PAH-Medikamenten empfohlen (Rosenkranz et al. 2010) [66]. In kontrollierten Studien zum Prostacyclinanalogon Epoprostenol (Califf et al. 1997) [67] und dem ERA Bosentan

(Packer et al. 2005) [68] ließ sich kein therapeutischer Nutzen für Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens nachweisen. Nur bezüglich des PDE5-Hemmers Sildenafil konnte eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Lewis et al. 2007) [69].

Für Patienten mit CTEPH ist die pulmonale Endarteriektomie die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit und somit die Therapie der Wahl (Dartevelle et al. 2004) [70]. Nichtsdestotrotz sind für einige Patientengruppen mit CTEPH spezifische PAH-Medikamente indiziert. So u. a. für Patienten, die als inoperabel gelten und Patienten, die nach einer erfolgten Endarteriektomie eine residuale PH übrigbehalten (Wilkens et al.; 2010, Nagaya et al. 2003) [28, 71]. Zugelassen zur Behandlung der CTEPH ist Riociguat, Macitentan wurde in der MERIT-Studie untersucht.

Für Patienten mit PH bei chronischen Lungenerkrankungen existiert bislang keine zugelassene spezifische Therapie (Hoeper et al. 2010) [72]. Konventionelle Vasodilatoren können bei chronischen Lungenerkrankungen zu einer Verschlechterung des Gasaustausches führen (Simonneau et al. 1981) [73]. Es existieren bisher nur wenige, nicht ausreichende Daten zum Einsatz von PAH-Medikamenten in dieser Patientengruppe (Hoeper et al. 2010) [48].

#### **1.4.2 Konventionelle Therapie/ Supportive Therapie/ Basistherapie**

Therapeutische Maßnahmen, die für alle Formen der PH gelten, sind Teil der allgemeinen Therapie. Es sind Vorkehrungen, die auf das generelle Wohlbefinden und Verbesserung der Lebenserwartung des Patienten abzielen (Olschewski et al. 2006) [38]. Allgemeine Maßnahmen umfassen die Vermeidung von Schwangerschaft, Impfungen, supervidiertes Training und die psychosoziale Unterstützung. Eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit IPAH, hereditärer pulmonalerarterieller Hypertonie (HPAH), Rechts Herzinsuffizienz sowie PAH assoziiert mit dem Eisenmenger-Syndrom, geht mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher. Die zuverlässige Kontrazeption ist hier dringend erforderlich (Galiè et al. 2009; Weiss et al. 1998) [74, 75]. Patienten wird stets zur Impfung gegen Pneumokokken und Influenza geraten, eine frühzeitige antibiotische Therapie bei Infekten ist wichtig (Voswinckel et al. 2009) [40].

Die Rehabilitation und Bewegungstherapie gewann in letzter Zeit eine Stellenaufwertung im Therapiekonzept. So konnte in kontrollierten, randomisierten Studien eine Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit bei PAH/CTEPH-Patienten nachgewiesen werden, die an einem überwachten Training teilnahmen (Chan et al. 2013; Kovacs et al.

2009) [76, 77]. Unkontrollierte Studien zeigten zudem mit unterschiedlichen Trainingsmethoden eine Verbesserung der Muskelkapilarisierung, der maximalen Sauerstoffaufnahme, körperlichen Belastbarkeit, Herzfrequenz in Ruhe, funktioneller Klasse und Lebensqualität für Patienten mit IPAH, mit angeborenen Herzfehler assoziierter PH, mit Kollagenosen assoziierter PH, CTEPH und anderer PH-Formen (Grünig et al. 2012) [78]. Mit zunehmender Beeinträchtigung der Patienten leiden diese gehäuft an Depressionen und Angststörung. Dies kann sich negativ auf Lebensqualität und Therapietreue auswirken. Hier sind psychotherapeutische Verfahren und ggf. die additive pharmakologische antidepressive Therapie unerlässlich (Ladwig et al. 2014) [79]. Zur additiven Therapie zählt bei PAH-Patienten in der WHO funktionellen Klasse III/IV u. a. auch die Sauerstofftherapie während Flugreisen und Höhengaufenthalten. Die Gefährdung der Patienten ist bedingt durch eine durch Hypoxämie in der Höhe ab 1500-2000 m induzierte pulmonal-arterielle Vasokonstriktion und Erhöhung der pulmonal-arteriellen Druckwerte (Burns et al. 2013) [80]. Auch das perioperative Management stellt eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Dank einiger Studien konnten hier Therapiestrategien entwickelt werden, die die perioperative Letalität für elektive Eingriffe bei Patienten mit PAH auf etwa 2 % senken können (Meyer et al. 2013) [81].

Die supportive Therapie bei der PH umfasst u. a. die Gabe von Diuretika zur Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz sowie Glykoside zur Prävention von atrialen Arrhythmien, die orale Antikoagulation bei Patienten mit IPAH, HPAH und bei durch Appetitzügler induzierte PH, eine Langzeitsauerstofftherapie bei PAH-Patienten mit einem dauerhaften  $pO_2 < 8kPa$ , aber auch die palliative Therapie (Grünig et al. 2014; Hoeper et al. 2005 Frank et al. 1997) [82-84].

### **1.4.3 Gezielte medikamentöse Therapie**

Eine gezielte PAH-Therapie ist für Patienten erforderlich, deren Vasoreaktivitätstest im Rechtsherzkatheter negativ war und/oder für jene, welche trotz eines positiven Vasoreaktivitätstests ihre Therapieziele unter Kalzium-Antagonisten nicht erreichen. Derzeit stehen vier medikamentöse Gruppen zur gezielten PAH-Therapie zur Verfügung. Angriffspunkt aller Medikamente ist das Endothel und/oder die Media der Pulmonalarterien (Klose et al. 2014) [85].

#### 1.4.3.1 Kalziumkanalblocker (CCB)

Die vielseitig anwendbare Substanzgruppe der Kalzium-Antagonisten wird bereits seit den 90iger Jahren in der medikamentösen Therapie der PAH eingesetzt (Rich et al. 1987) [7]. Der Therapieerfolg mit hochdosierten CCB wurde in einer Studie von 1992 bewiesen. Patienten, die auf diese Therapie mit der Verringerung des pulmonalarteriellen Druckes und Widerstandes ansprechen, haben eine verbesserte Überlebensrate von fünf Jahren und eine bessere Lebensqualität (Rich et al. 1992) [54]. CCB verhindern den Einstrom von  $Ca^{2+}$  in Myokard und glatte Muskulatur, dies bewirkt in der glatten Gefäßmuskulatur eine Dilatation und im Myokard eine verlangsamte Erregungsbildung und elektromechanische Kopplung (Karow 2010) [86]. Nur eine kleine Gruppe der PH-Patienten, den sogenannten Respondern, ist die Therapie mit hochdosierten CCB vorbehalten. In einigen Studien wurde gezeigt, dass eine Akuttestung mit CCB mit dem Risiko von ernsthaften Nebenwirkungen einhergeht, die fatal enden können (Farber et al. 1983; Aromatorio et al. 1985; Partanen et al. 1993) [87-89]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die akute Ansprache auf inhaliertes NO, Patienten sicher und genau detektiert, die von einer Langzeit CCB-Therapie profitieren (Sitbon et al. 1998) [90]. Durch eine Vasoreagibilitätstestung während der RHK-Untersuchung werden diese ermittelt. Die Verabreichung eines kurzwirksamen Vasodilatanz, z. B. 20-40 ppm inhaliertes Stickstoffmonoxid (NO), sollte zum Abfall des mPAP um 10 mmHg unter einen Absolutwert von 40 mmHg, bei gleichbleibenden oder deutlich verbessertem HZV, führen (Sitbon et al. 2005) [91]. Sind diese Kriterien erfüllt, kann eine Therapie mit hochdosierten CCB einschleichend begonnen werden. Anwendung in Deutschland finden Amlodipin, Diltiazem und Nifedipin. Mittlerweile wird Amlodipin in den meisten PH-Zentren eingesetzt und mit einer initialen Dosis von 2,5 mg am Tag unter laufender Beobachtung auf eine Zieldosis von 10-20 mg gesteigert (Voswinckel et al. 2009) [40]. CCB werden nur für Patienten mit IPAH, HPAH oder Appetitzügler-assoziiierter PAH empfohlen.

#### 1.4.3.2 Prostanoid

Iloprost, Beraprost, Epoprostenol und Treprostinil sind synthetisch hergestellte Prostazyklinanaloga (Karow 2010) [92]. Prostazyklin vermittelt über zyklisches 3´5´Adenosin-Monophosphat (cAMP) eine Vasodilatation und besitzt außerdem thrombolytische, antiinflammatorische und antiproliferative Effekte (Tuder et al. 1999) [93]. Eine der PAH zugrundeliegende Ursache ist die verminderte Expression von Prostazyklinsynthase im Gefäßendothel und die gestörte endogene Produktion von Prostazyklin (Badesch et al. 2004; Voswinckel et al. 2009) [94, 40]. PGI<sub>2</sub> stimuliert eine Adenylatzyklase, indem es

an spezifische Rezeptoren (IP-Rezeptoren) an der Zelloberfläche oder im Nucleolus bindet. Damit verbunden ist ein Anstieg des cAMP-Levels. Der Anstieg von cAMP führt, neben der Inhibition der Plättchenaggregation, zur Aktivierung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpen und dem Ausstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  aus der glatten Muskulatur. Es resultiert eine Hyperpolarisation. Die erhöhten cAMP-Level führen zur Inhibition der Myosinkinase. Letzten Endes kommt es zur Vasorelaxation mit Reduktion des Gefäßwiderstandes und einem erhöhten Blutfluss.

Ein Grundlegendes Prinzip in der Therapie der PAH ist die Substitution des pulmonalen Vasodilatators Prostazyklin (Gomberg-Maitland et al. 2008) [95]. Iloprost inhalativ ist in Deutschland für die IPAH der WHO-Klasse III zugelassen. Iloprost als Prostazyklinanalog hat eine hohe Affinität zu den beschriebenen IP-Rezeptoren (Ewert et al. 2009) [96]. Für Iloprost existieren die inhalative und die i.v. Anwendung. In Europa besteht derzeit keine Zulassung für die i.v. Applikation, obwohl es in den Algorithmus der ESC/European Respiratory Society (ERS) aufgenommen wurde. Die inhalative Darreichungsform hat den großen Vorteil, dass der Wirkstoff direkt in der Lunge deponiert wird. So können systemische Nebenwirkungen aufgrund der pulmonalen Selektivität durch die topische Anwendung reduziert werden (Olschewski et al. 1996) [97]. Die Applikation erfolgt über spezielle Vernebler in einer Dosis von 2,5-5  $\mu\text{g}$  sechsmal täglich (Hoeper et al. 2009) [98].

In mehreren Studien konnten Kurz- sowie Langzeiterfolge mit aerosiliertem Iloprost gezeigt werden. Die Langzeittherapie mit aerosiliertem Iloprost ist sicher und hat langanhaltende positive Effekte auf die Belastungsfähigkeit und Hämodynamik von Patienten mit PH (Hoeper et al. 2000; Jing et al. 2009; Dernaika et al. 2010) [63, 64, 99]. Olschewski et al. differenzierten in einer Studie zwischen Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie und nicht primärer pulmonaler Hypertonie. Er zeigte, dass Patienten mit primärer PH bessere Langzeittherapieerfolge, sowohl hämodynamisch als auch in der Belastbarkeit, erzielten (Olschewski et al. 2002) [100]. In einer aktuelleren Arbeit aus dem Jahr 2010 konnte in einer über zwei Jahre angelegten Studie der Langzeitnutzen der kontinuierlichen Iloprost-Therapie nochmals gezeigt werden (Olschewski et al. 2010) [101]. In einer Studie von Krug et al. wurde die akute hämodynamische Ansprache für Patienten mit CTEPH gesondert untersucht. Auch hier konnte die akute Wirksamkeit von Iloprost gezeigt werden (Krug 2007) [102]. Die Wirksamkeit von i.v. Epoprostenol in der Therapie der PH wurde 1996 in einer Studie von Barst et al. bewiesen (Barst et al. 1996) [56]. Die i.v. Therapie mit Epoprostenol ist aufwendig und birgt für den Patienten potentiell gefährliche Komplikationen, die mit der Implantation eines permanenten zentralve-

nösen Katheters in Zusammenhang stehen, so zum Beispiel das Risiko von katheterassoziierten Infektionen und Kathetherthrombosen. Die kurze Halbwertszeit von Epoprostenol birgt zudem die Gefahr eines überschießenden Lungenhochdrucks oder kardialer Dekompensation bei Unterbrechung der Therapie (Barst et al. 1996; Sitbon et al. 2002) [56, 103]. Epoprostenol findet aufgrund der hohen Kosten, der chemischen Instabilität und damit verbundener unpraktischer Anwendung nur selten außerhalb der Klinik Einsatz (Ghofrani et al. 2010; Bresser et al. 2004) [104, 105]. Treprostinil kann i.v., subcutan (s.c.) und oral (o. – in Deutschland nicht verfügbar und nicht zugelassen) verabreicht werden. Mittels der s.c. Therapie können die katheterassoziierten Probleme umgangen werden, sie birgt jedoch die Gefahr einer schmerzhaften Erythembildung an der Infusionsstelle und limitiert so den Therapieerfolg (Skoro-Sajer et al. 2008; Hoepfer et al. 2009) [106, 98].

#### 1.4.3.3 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Bosentan, Ambrisentan, Macitentan und Sitaxentan sind Wirkstoffe aus der Gruppe der ERA (Karow 2010) [92]. Endothelin gilt als einer der stärksten Vasokonstriktoren (Brain et al. 1988) [107]. Das klinisch relevanteste Peptid aus der Gruppe der Endotheline ist das Endothelin-1 (ET-1). Bei Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie konnte ein erhöhter Plasma- und Gewebsspiegel von ET-1 nachgewiesen werden (Morelli et al. 1995) [108]. Die Wirkung vermittelt dieses Peptid über die Endothelin-Rezeptoren Typ A und B, die an vielen menschlichen Zellen und Geweben nachgewiesen wurden, so auch in der Lunge (Sakurai et al. 1992) [109]. ET-A-Rezeptoren sind weitestgehend selektiv für ET-1, sie sind vor allem an der glatten Muskulatur nachweisbar, die Aktivierung dieser Rezeptoren hat deren Vasokonstriktion und Proliferation zur Folge (Schiffrin et al. 1998) [110]. An ET-B-Rezeptoren hingegen, vermittelt ET-1 einen vasodilatatorischen Effekt und sorgt für die Clearance dieses Peptids (Kelland et al. 2010) [111]. Um diese Mechanismen auszunutzen, können ERAs eingesetzt werden. Bosentan, ein dualer ERA, entfaltet seine Wirkung sowohl am Endothelin-Rezeptor Typ A als auch B. Die Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke, der funktionellen WHO-Klasse und der Hämodynamik wurde in mehreren Studien bewiesen (Channick et al. 2001; Rubin et al. 2002; Provencher et al. 2006) [112-114]. Therapielimitierend ist die lebertoxische Wirkung von Bosentan. In 3-5 % der Fälle kommt es aufgrund der Hepatotoxizität zum Therapieabbruch (Humbert et al. 2007) [115]. Bosentan wird mit einer Zieldosis von zweimal 125 mg pro Tag p.o. verabreicht und ist für die IPAH und PAH, assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, und PAH, assoziiert mit kongenitalen Vitien, für die funktionelle NYHA-Klasse II und III aufgrund der EARLY- (Endothelin Antagonist Trial in Mildly

Symptomatic Arterial Hypertension Patients) und der BREATHE-1-Studie (Bosentan Randomizes trial of Endothelin Antagonist Therapy for pulmonary hypertension) zugelassen (Hoepfer et al. 2009) [98]. Ambrisentan und Sitaxentan wirken selektiv an ET-A Rezeptoren. Sitaxentan wurde jedoch aufgrund zweier Todesfälle, welche durch akutes Leberversagen bedingt waren, 2010 vom Markt genommen (EMA Europe 2014) [116]. Für die Therapie mit Ambrisentan ist die monatliche Kontrolle der Transaminasen vorgeschrieben. Zugelassen ist das Medikament für IPAH und PAH, assoziiert mit Bindegewebserkrankungen im funktionellen Stadium NYHA II und III (Hoepfer et al. 2009) [98]. Seit 2014 ist Macitentan in Deutschland zugelassen, nachdem es in der SERAPHIN-Studie (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) seine Effektivität zeigen konnte. Die Lebertoxizität wird in Phase IV-Studien untersucht, lag aber in der zulassungsrelevanten Studie auf Placeboniveau. Macitentan ist aktuell zugelassen, als Mono- oder in Kombinations-therapie, für die funktionellen Stadien NYHA II und III. Ein Nachweis für eine Zunahme der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität der Patienten gelang in erwähnter Studie.

#### 1.4.3.4 **Phosphodiesterase-5-Inhibitoren**

Zu den Phosphodiesterase-5-Inhibitoren zählen Sildenafil und Tadalafil. NO ist einer der potentesten pulmonalen Vasodilatoren (Pepke-Zaba et al. 1991) [117]. Die Wirkung von NO wird durch seinen second messenger, cGMP, vermittelt (Moncada et al. 1993) [118]. Dieser wird sehr rasch über Phosphodiesterasen abgebaut (Beavo et al. 1990) [119]. Phosphodiesterase-5 ist die dominierende Isoform in der Lunge (Rabe et al. 1994) [120]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit PH dieses Enzym verstärkt gebildet wird (Cohen et al. 1996; Jernigan et al. 2002) [121, 122]. Die PDE-5 Inhibitoren Sildenafil und Tadalafil inhibieren selektiv die PDE-5 (Reichenberger et al. 2007; Voswinckel et al. 2009) [123, 40]. Die Folge ist eine Akkumulation von cGMP (Corbin et al. 1999) [124] und eine länger anhaltende Vasodilatation durch NO. Außerdem vermittelt Sildenafil antiproliferative Effekte auf die glatte Muskulatur der pulmonalen Lungengefäße (Tantini et al. 2005) [125]. Sildenafil ist zur Behandlung der IPAH und PAH, assoziiert mit Bindegewebserkrankungen in den funktionellen Stadien II und III, seit 2005 nach der SUPER-Studie (Sildenafil Use in Pulmonary Hypertension) unter anderem in den USA und Europa zugelassen. Die Studie belegt, dass Sildenafil signifikant die Belastungsfähigkeit steigert und die hämodynamischen Parameter verbessert (Galiè et al. 2005) [126]. Die SUPER-2-Studie zeigte den positiven Langzeiteffekt von Sildenafil auf. Nach drei Jahren Monotherapie mit Sildenafil konnte ein Großteil der Patienten (60 %) ihre Belastungsfähigkeit verbessern oder zumindest beibehalten (Rubin et al. 2011)

[127]. Tadalafil ist mit einer Dosierung von 1\*40 mg tägl. p.o. zur Behandlung der IPAH und PAH, assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, zugelassen (Hoepfer et al. 2009) [98]. Zu erwähnen ist noch Riociguat, auch wenn es zum Zeitpunkt des Einschlusses der Patienten nicht verfügbar war.

### **1.5 Verlaufsuntersuchungen/ Behandlungsziele**

Während regelmäßiger Kontrolluntersuchungen (alle 3-6 Monate), die sich u.a. nach dem klinischen Verlaufsbild des Patienten richten, werden, neben der körperlichen Untersuchung und der Ermittlung des klinischen Schweregrades, eine echokardiographische Untersuchung, eine Lungenfunktionsprüfung, der 6-min-Gehtest und die Bestimmung von Laborparametern (BNP, NT-proBNP) vorgenommen. Eine RHK-Untersuchung erfolgt neben der Ausgangsuntersuchung, außerdem 3-4 Monate nach Beginn bzw. bei Änderung der Therapie und bei klinischer Verschlechterung (Grünig et al. 2010) [47].

Das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen oder zumindest zu verlangsamen, ist oberstes Behandlungsziel. Als stabil gilt ein Patient mit PAH wenn es keine klinischen Zeichen für ein Rechtsherzversagen gibt, er keine Synkopen erleidet, in der WHO-Klassifikation I/II einzuordnen ist, die 6-min-Gehstrecke zwischen 400-500 m liegt, der BNP/NT-proBNP Plasmaspiegel normal ist und wenn es in der Echokardiografie keinen Anhalt für einen Perikarderguss gibt und die TAPSE unter 2,0 cm misst (Grünig et al. 2010) [47].

### **1.6 Prognose**

Die PH ist eine unheilbare Krankheit mit schlechter Prognose. Die Erkrankung hat jedoch einen heterogenen Verlauf, manche Patienten sterben nach Diagnosestellung innerhalb weniger Monate, andere wiederum überleben mehrere Dekaden. In zahlreichen Studien wurde nach klinischen Parametern geforscht, die mit dem Überleben der PH-Patienten assoziiert sind. In mehreren Studien wurde ein geringer CI mit einer schlechten Prognose in Zusammenhang gebracht (D'Alonzo et al. 1991; Sandoval et al. 1994) [53, 128]. Auch ein erhöhter pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR) geht mit einer schlechten Prognose einher (D'Alonzo et al. 1991; Sandoval et al. 1994) [53, 128]. Ebenso kann der 6-MWT zur prognostischen Abschätzung herangezogen werden (Barst et al. 1996; Raymond et al. 2002; Miyamoto et al. 2000) [56, 49, 41]. Die NYHA-Klassifikation dient auch der Prognoseabschätzung (D'Alonzo et al. 1991; Kuhn et al. 2003; Appelbaum et



al. 2001; Higenbottam et al. 1998) [53, 129-131]. Weitere Prädiktoren findet man im Rahmen der Belastungstoleranz, von Biomarkern, im Elektrokardiogramm (EKG), der Echokardiografie und der Vasoreagibilitätstestung (McLaughlin et al. 2004) [132].

### **1.7 Vorhersagbarkeit des Therapie-Erfolges/ individualisierte Therapie**

Die personalisierte oder individualisierte Medizin ist ein Behandlungskonzept, das zunehmend in Forschung und im klinischen Alltag an Bedeutung gewinnt. Ihre Bedeutung liegt darin, anhand bestimmter Charakteristika eines Patienten, wie z. B. seine genetischen, molekularen oder zellulären Besonderheiten, die Wirksamkeit, Verträglichkeit bzw. die optimale Dosierung eines in Betracht kommenden Medikaments zu bestimmen. Dieses Konzept kann im Idealfall also eine Vorhersage für die Wirksamkeit einer spezifischen Therapie treffen. Es gibt insbesondere in der Onkologie Bereiche, in denen die personalisierte Medizin bereits Alltag ist (Die forschenden Pharma-Unternehmen) [133]. Krebszellen weisen im Vergleich zu gesunden Körperzellen verschiedene Genveränderungen, also Mutationen auf. Die Wirkung einiger Chemotherapeutika ist von diesen Mutationen abhängig, so z. B. bei dem Wirkstoff Cetuximab, welcher in der Therapie des metastasierenden, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-exprimierenden Kolorektalkarzinoms und zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich zugelassen ist. Cetuximab kann nur dann wirken, wenn das V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) Gen noch unmutiert ist (Qiu et al. 2010) [134].

Als ein weiteres Beispiel der personalisierten Medizin soll die Therapie mit Natalizumab, einem monoklonalen Antikörper, zugelassen zur Behandlung der schubförmig, remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose, genannt werden. Die Besonderheit dabei ist es, nicht die Prognose einer Krankheit, sondern ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Begleiterkrankungen abzuwägen. Die Anwendung von Natalizumab wird mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) in Zusammenhang gebracht. Diese ist eine opportunistische Infektionserkrankung, welche durch das JC-Virus (humanes Pylomavirus-2) hervorgerufen wird und tödlich verlaufen kann. Das Vorliegen von JCV-Antikörpern bei Patienten, welche mit Natalizumab behandelt werden oder behandelt werden sollen, geht mit einem erhöhten Risiko einher, an PML zu erkranken. Daher wird vor Therapiebeginn und während der Therapie empfohlen, den Antikörperstatus zu überprüfen (Yousry et al. 2006; Weisser et al. 2010) [135, 136].

Aus dem Bereich der Infektiologie ist Abacavir erwähnenswert, ein Medikament der Gruppe der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) zur Behandlung von mit dem Humane Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infizierten Patienten. Auch hier ist das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen Ziel der Personalisierung. Vor der Therapie mit Abacavir wird ein Gentest gefordert, welcher das Vorhandensein des Genmarkers HLA- B\*5701 überprüft. Das Vorhandensein dieses Genmarkers geht mit zum Teil schweren Nebenwirkungen einher und verbietet somit die Anwendung bei Trägern dieses Gens (Hetherington et al. 2002; Parczewski et al. 2010) [137, 138].

So sollen nun in einem weiteren Abschnitt dieser Arbeit bisherige Erkenntnisse zur individualisierten Therapie im Bereich der PH näher dargestellt werden. Besonders beachtenswert ist die Vorhersage des Langzeittherapieerfolges mittels CCB durch die Ansprache in der Akuttestung durch inhalativen Stickstoffmonoxid (iNO). Hierdurch kann eine Patientengruppe identifiziert werden, welche sicher und mit einer guten Prognose und niedrigen Nebenwirkungsprofil von einer medikamentösen Langzeit-Monotherapie profitiert. CCB fanden bereits frühzeitig Anwendung in der PH-Therapie. Leider profitiert nur eine geringe Anzahl von Patienten von einer Monotherapie. Diese zu identifizieren, gelang der Gruppe um Sitbon. Man fand eine signifikante Verbesserung klinischer und hämodynamischer Parameter bei einigen Patienten sowohl in der akuten als auch in der Langzeittherapie. Allerdings können CCB denjenigen Patienten schaden, welche keine akute Verbesserung unter CCB-Therapie aufweisen. Bei diesen Patienten kann die Einnahme von CCB zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und des systemischen Gefäßwiderstandes führen, ohne dadurch eine Verbesserung des PAP oder PVR zu erzielen. Bereits 1998 fand man heraus, dass die akute Ansprache auf iNO, Patienten identifizieren kann, welche auch auf CCB ansprechen. Die akute pulmonale Vasodilatation, welche durch iNO erzielt wird, verursacht keine systemischen unerwünschten Ereignisse, wie diese durch die systemische Gabe von CCB verursacht werden kann (Sitbon et al. 1998, 2005; Klose et al. 2014) [90, 91, 85]. Des Weiteren konnte (im Zentrum für Innere Medizin der Universität Gießen) gezeigt werden, dass eine Vorhersage des Langzeitergebnisses einer Sildenafil Monotherapie bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie möglich ist. So fand man heraus, dass unter der Akuttestung im Rechtsherzkatheter mit Sildenafil die relative Veränderung des mPAP und die relative Veränderung des CI sowie die absolute Veränderung des CI signifikante Hinweise auf den Krankheitsverlauf unter Sildenafil Monotherapie geben können (Müller 2012) [139]. Weitere explizite Analysen zur Vorhersagbarkeit mittels Vasoreaktivitätstests zur Langzeitbehandlung der PH liegen gegenwärtig nicht vor. Jedoch kann man in der aktuellen Studienlage Hinweise in den Subgruppenanalysen auf die Vorhersage eines Therapieerfolges finden. So auch in

der PATENT-1-Studie (Phase 3 Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimultor Trial 1), in der die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, in der Anwendung bei PAH-Patienten untersucht wurde. In einigen Erweiterungsstudien konnte der prognostische Nutzen der WHO-Klassifikation, der zurückgelegten Distanz im 6-MWT und der NT-proBNP-Konzentration hervorgehoben werden (Ghofrani et al. 2013; Galiè et al. 2017) [140, 141]. In der langfristigen Erweiterungsstudie PATENT-2 konnte dies auch für die Langzeittherapie bestätigt werden (Ghofrani et al. 2016) [142].

In der CHEST-1-Studie (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) wurde die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Riociguat für CTEPH-Patienten untersucht (Ghofrani et al. 2013) [143]. In der langfristigen Erweiterungsstudie CHEST-2 zeigten sich der 6-MWT und die NT-proBNP-Konzentration als etwaige prognostische Parameter (Simonneau et al. 2016) [144].

In der SERAPHIN-Studie (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome), einer Placebo-kontrollierten doppelblinden Multicenterstudie, konnte die signifikante Reduktion der Rate an Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen bei der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) durch den oralen ERA Macitentan bewiesen werden (Pulido et al. 2013) [145]. Hier konnte der prognostische Nutzen des CI, des rechtsatrialen Druckes (RAP), der NT-proBNP-Konzentration auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hervorgehoben werden. (Galiè et al. 2017; Mehta et al. 2017) [146, 147]. Eine Studie zeigte ein höheres Risiko der Krankheitsprogression von Therapienaiven im Vergleich zu Patienten, die bereits eine PAH-spezifische Medikation erhielten (Simonneau et al. 2015) [148].

Der PVR als Prädiktor findet Bedeutung in einer post-hoc-Analyse in der IMPRES-Studie (Imatinib Mesylate as Add-On Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension), einer Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Imatinib, einem Proteinkinaseinhibitor, der bei Patienten mit fortgeschrittener PAH zugelassen ist (Hoepfer et al. 2013) [149].

Zuletzt soll an dieser Stelle die GRIPHON-Studie (the Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension) erwähnt werden. In dieser Arbeit konnte der Vorteil von Selexipag, einem oralen selektiven IP-Prostazyklin-Rezeptor Agonisten, ggü. Placebo gezeigt werden. Den Subgruppenanalysen kann man entnehmen, dass eine Vortherapie mit PDE5 Inhibitoren, ggü. ERA-Monotherapie, das männliche Geschlecht ggü. dem weiblichen und bei einem Alter von < 65 Jahren ggü. > 65 Jahren tendenziell prognostisch günstiger zu sein scheint – also eine positive Vorhersage in Bezug auf den

Therapieerfolg von Selexipag geben könnte (Sitbon et al. 2015) [150]. Dies soll hier nur als ein Beispiel erwähnt werden. Die Subgruppenanalysen der großen Studien, zeigen wie gut oder schlecht die Therapieansprache war, je nach Alter, Geschlecht, Vortherapie, Ethnie usw. Diese dienen also auch als prognostische Faktoren.

## **1.8 Fragestellung**

Es sollte geklärt werden, ob es anhand der Ergebnisse der akuten Rechtsherzkatheter-  
testung, unter inhalativem Iloprost, möglich ist, eine Vorhersage über die Ansprache auf  
langfristige Therapien, hier mit inhalativen Prostanoiden, Phosphodiesterase-5-Inhibi-  
toren oder Endothelinrezeptorantagonisten, ableiten zu können.

So ergaben sich in dieser Arbeit drei Fragestellungen:

1. Wie verhält sich die Hämodynamik (der mPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck), der CI (Cardiac Index), der PVR (pulmonalvaskulärer Widerstand)) während der ersten RHK-Untersuchung unter der Akuttestung mit Iloprost?
2. Wie verändern sich die hämodynamischen Parameter, sowie 6-MWT und NYHA unter der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost, Sildenafil oder Bosentan?
3. Kann man, anhand der hämodynamischen Parameter aus der Akuttestung mit Iloprost, Prognosen für eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost, Sildenafil oder Bosentan herleiten?

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Rechtsherzkatheter-Untersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist der Goldstandard zur Diagnosestellung der chronischen pulmonalen Hypertonie. In den Leitlinien der „Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology“ wird diese Untersuchung zur definitiven Diagnosesicherung gefordert.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist eine elektive diagnostische Maßnahme bei Risikopatienten. Daher erfolgt spätestens am Vortag der Untersuchung ein Aufklärungsgespräch über die vorgesehene Untersuchung und die damit einhergehenden Risiken (als seltene Komplikationen sind hier relevante Herzrhythmusstörungen, Knotenbildung, Klappenschädigungen und punktionsbedingte Komplikationen, als sehr selten Lungeninfarkt und Ruptur der Arteria (A.) pulmonalis zu nennen), ebenso wie eine Blutentnahme zur Bestimmung des Elektrolythaushaltes und der Gerinnungssituation u. ä. .

Im Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen, werden für die Untersuchung in der Regel Katheter vom Typ Swan-Ganz verwendet.

Vor der Anlage des Katheters erhält der Patient einen stabilen venösen Zugang. Während der gesamten Untersuchung werden Blutdruck und Puls nicht invasiv gemessen, außerdem erfolgt über die gesamte Zeit die Ableitung eines EKGs. Die Anlage des Katheters erfolgt unter sterilen Bedingungen nach lokaler Anästhesie mit Xylocain 2 %. Über eine sog. Schleuse, ein kurzer, dicklumiger Katheter mit Seitenanschluss für Infusionen, welche in Seldinger-Technik zumeist in der rechten Vena (V.) jugularis interna positioniert wird, erfolgt das Einschwemmen des Katheters. Dem Einschwemmvorgang geht das Durchspülen sämtlicher Lumina des Katheters, der Anschluss der Druckleitungen an den Monitor und das Überprüfen des Ballons auf Dichtigkeit voraus. Mit einer sterilen Schutzhülle versehen, um eventuelle spätere Positionskorrekturen ohne Kontaminationsgefahr durchführen zu können, wird der Katheter über das Rückschlagventil der Schleuse in die Blutbahn eingeführt. Der eigentliche Einschwemmvorgang beginnt nun. Hierzu wird ein Ballon, der sich an der Katheterspitze befindet, geblockt. Dieser schwimmt nun unter manuellem Vorschub mit dem Blutstrom in einen Ast der A. pulmonalis. Die Lage des Katheters wird durch ständige Beobachtung des Druckkurvenverlaufs ermittelt. In der Vena Cava superior findet sich eine dreigipflige, atemverschiebliche Kurve, deren Mitteldruck beim Gesunden etwa 2-6 mmHg beträgt. Systolische Spitzenwerte von 15-30 mmHg sind im rechten Ventrikel zu erwarten, welcher nach Passage der Trikuspidalklappe erreicht wird. Die Passage der Pulmonalklappe ist anhand eines

plötzlichen Anstiegs des diastolischen Druckes von 6-12 mmHg anzunehmen. Die endgültige Position des Katheters ist erreicht, wenn der Ballon einen kompletten Ast der A. pulmonalis verschließt und somit die systolischen Druckspitzen verschwinden. Der Druck auf der distalen Seite des Ballons, wird nun durch den im distalen Gefäßbett befindlichen Druck bestimmt. Dieser Druck wird als Verschlussdruck (Wedge-Druck, PAWP) bezeichnet und ist mit dem linksatrialen Druck gleichzusetzen. Der Ballon wird im Folgenden entblockt, im weiteren Verlauf wird das Katheterset mit den restlichen Messmodulen verbunden und im Anschluss geeicht, d. h. die Druckmessung erfolgt mit Nullpunktlage zum rechten Vorhof.

Um den häufigsten Komplikationen bei dieser Untersuchung (Thrombenbildung und katheterassoziierte Infektion) vorzubeugen, erhält der Patient beim Abschluss der Anlage einmalig einen Bolus von 5000 I.E. Heparin und 2g Cefazolin intravenös.

Mittels des Messsystems lassen sich der CVP, das HZV und der PAP sowie der RAP direkt ermitteln. Weiterhin werden Herzfrequenz, Blutdruck, O<sub>2</sub>-Sättigung und die Blutgase zu jeder Testreihe erhoben. Mit Hilfe dieser Werte lassen sich eine Reihe weiterer relevanter Parameter berechnen, wie zum Beispiel der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) und der CI.

Die Messungen werden nun zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholt.

### **2.1.1 Baseline**

Nachdem der Patient sich kurz erholt hat (in der Regel nach ca. min.), wird die erste Baseline aufgezeichnet. D. h. Herzfrequenz (Hf), O<sub>2</sub>-Sättigung, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck (RR), CVP, HZV, systolischer, diastolischer und mittlerer PAP werden abgelesen. Außerdem werden die arteriellen und venösen Blutgase bestimmt. Nach weiteren 5 min. erfolgt eine zweite Baseline-Messung nach dem gleichen Prinzip. Wird eine pulmonale Hypertonie festgestellt, erfolgt im nächsten Schritt eine Reversibilitätstestung.

### **2.1.2 Stickstoffmonoxid-Applikation**

NO ist ein farb- und geruchloses Gas und dient in der Rechtsherzkatheteruntersuchung der Vasoreagibilitätstestung. Der Patient inhaliert über 10 min. das Gas mit einer Konzentration von 40 ppm (parts per million). Danach werden die Daten wie in der Baseline-Messung erneut abgelesen. Entsprechen die Daten den sogenannten Responderkriterien, ist eine Therapie mit Calciumantagonisten indiziert.

### **2.1.3 Iloprost-Aerosilierung**

Eine weitere Reversibilitätstestung erfolgt mit dem Prostazyklin-Analogen Iloprost. Der Arzneistoff Ventavis® mit 10 µg Wirkstoff pro 1 ml wird im I-Neb® System der Firma Respironics vernebelt. Das Aerosol gelangt nun während der Einatmung in den Respirationstrakt. Nach dem Ende der Inhalation werden nach 5, 15, 30 und 45 min. erneut die Daten, wie bereits zur Baseline und NO-Messung, abgelesen.

### **2.1.4 Sildenafil-Applikation**

Eine weitere Testung erfolgt mit dem Phosphodiesterase-Hemmstoff Sildenafil (Revatio®). Das Medikament wird in Tablettenform oral verabreicht. Die Dosis wird der Hämodynamik des Patienten angepasst und beträgt entweder 25 oder 50 mg. Die Daten werden nach Applikation im 15-Minuten-Takt erhoben. Die letzte Messung erfolgt eine Stunde nach Verabreichung des Medikaments.

Alle Patienten mit der Verdachtsdiagnose PH werden nach dem oben beschriebenen Prinzip getestet. Eine zweite Testung erfolgt bei Verschlechterung des klinischen Bildes und bei Therapieumstellung.

## **2.2 Patientenkollektiv**

Im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchung wurden im Zentrum für Innere Medizin im Universitätsklinikum Gießen, im Zeitraum August 1997 bis September 2011, Daten erfasst. Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 570 Patienten mit der Diagnose Pulmonale Hypertonie. Die Klassifikation von Nizza 2013 unterteilt die PH nochmals in mehrere Subgruppen.

## **2.3 Studienprotokoll**

Bei der hier vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse des Gießener pulmonalen Hypertonie (PH) - Registers. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte bei allen von uns untersuchten Patienten aus klinischen Gründen. Erst während der retrospektiven Analyse wurden die Daten im Sinne unserer Fragestellung zusammengetragen und ausgewertet.

Einschlusskriterien für die erste Fragestellung unserer Arbeit waren:

- eine in der Rechtsherzkatheteruntersuchung nachgewiesene PH (genauer idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH), assoziierte pulmonalarterielle

Hypertonie (APAH), pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie (LD-PH) oder pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH)) zum Zeitpunkt des Einschlusses.

- das Vorhandensein einer Baseline Messung, also die Dokumentation des mittleren pulmonalen arteriellen Drucks (mPAP), pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR), Cardiac Outputs (CO) vor der Gabe einer krankheitsspezifischen Medikation.
- eine Vasoreagibilitätstestung mittels Iloprost in der ersten Rechtsherzkatheteruntersuchung, mit Dokumentation von mPAP, PVR und CO hierunter.

Zudem musste, um in der zweiten und dritten Fragestellung unserer Arbeit Berücksichtigung zu finden, folgendes erfüllt sein:

- eine Nachuntersuchung innerhalb von 12 Monaten unter spezifischer Therapie, also Bosentan, Sildenafil oder Iloprost.
- das Vorliegen von Ergebnissen eines 6-Minuten-Gehtests (6-MWT) zum Zeitpunkt der ersten und der zweiten Rechtsherzkatheteruntersuchung.
- das Vorliegen der Zuordnung in die New York Heart Association Klassifikation (NYHA) zum Zeitpunkt der ersten und der zweiten Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie, welche auf eine Erkrankung des linken Herzens zurückzuführen war.
- Patienten die nicht einer Nachuntersuchung unterzogen wurden.
- Patienten welche jünger als 18 Jahre alt waren.



## **2.4 Parameter**

Die Parameter, die für die Ableitung einer Prognose bei PH-Patienten eine Rolle spielen und in unseren Berechnungen berücksichtigt wurden, sollen im Anschluss näher erläutert werden.

### **2.4.1 Cardiac Index (CI)**

Der (CI) stellt eine Beurteilung der Herzleistung dar. Er wird berechnet mittels der Formel:  $CI = \text{Cardiac Output (CO)} / \text{Körperoberfläche (KO)}$  ermittelt. Physiologisch liegt er zwischen 2,5-4 l/min/m<sup>2</sup>. Erhöht ist er beispielsweise bei Sepsis, Fieber, Anämie oder auch Hyperthyreose. Erniedrigte Werte findet man bei Hypovolämie, Herzinsuffizienz oder bei einem kardiogenen Schock.

### **2.4.2 Pulmonal-vaskuläre Widerstand (PVR)**

Der PVR ist der Quotient aus der Differenz von mittlerem pulmonalarteriellem Druck und dem Verschlussdruck zum Herzminutenvolumen ( $PVR = (mPAP - PAWP) / CO$ ). Beim Gesunden findet man Werte von 45-120 mmHg/l/min. Durch Vasokonstriktion und Umbauvorgänge im pulmonalen Gefäßbett kommt es zur Erhöhung des PVR, wie es bei der pulmonalen Hypertonie der Fall ist.

### **2.4.3 Pulmonalarterielle Druck (PAP)**

Der PAP, also der arterielle Blutdruck in der Pulmonalarterie, lässt sich mit dem Rechtsherzkatheter direkt messen. Der mittlere pulmonalarterielle Druck liegt bei gesunden Personen zwischen 9-18 mmHg. Systolische Werte reichen von 16-30 mmHg und diastolische von 4-12 mmHg. Eine pulmonale Hypertonie liegt definitionsgemäß vor, wenn der PAP in Ruhe 24 mmHg übersteigt. Werte unter 21 mmHg gelten als normal.

### **2.4.4 6 Minuten Gehstest (6-MWT)**

Um den Krankheitsverlauf zu beurteilen, werden Werte des 6-MWT herangezogen. Der Patient läuft auf ebener Strecke ohne vorgegebene Geschwindigkeit über einen Zeitraum von 6 Minuten. Die zurückgelegte Strecke wird bestimmt. Werte über 500 m gelten als normal, wohingegen eine Strecke unter 320 m mit einer schlechten Prognose einhergeht.

#### **2.4.5 New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation**

Die NYHA Klassifikation ist ein von der New York Heart Association veröffentlichtes Schema zur Einteilung von Herzerkrankungen. Für die Einteilung nach dem funktionellen Schweregrad der PH wurde dieses Schema in einigen Punkten leicht abgewandelt. Jedoch liefert die Klassifikation keine Hinweise auf die zugrundeliegenden Ursachen der PH. Anhand der NYHA-Klassifikation sind Prognosen abschätzbar

#### **2.5 Statistische Methoden**

Die Datenerfassung und -verarbeitung wurde mit Microsoft Excel durchgeführt. Die Statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 20. Die Graphiken wurden mit Hilfe von Microsoft Excel und SPSS 20 erstellt.

Mittelwert, Standardfehler und Standardabweichung wurden mittels deskriptiver Statistik ermittelt. Zur Überprüfung der Zusammenhänge der Parameter vor und nach Therapiebeginn wurde der t-Test herangezogen. Auf die gleiche Weise wurde der Zusammenhang der Daten vor und während Iloprost-Applikation untersucht. Die Korrelation der Parameter während der Akuttestung mit Iloprost und den Parametern unter Langzeittherapie, erfolgte nach der Methode von Pearson für PVR, mPAP, CI und 6-MWT und nach Spearman für NYHA.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientencharakteristika

Für unsere erste Fragestellung, wie sich die Hämodynamik während der ersten RHK-Untersuchung verhält, konnten die Daten von insgesamt 570 Patienten verwendet werden. Hiervon hatten 115 Patienten (20,2%) die Diagnose IPAH, wovon 73 (63,5%) weiblich waren. Sie hatten zur Baseline einen mPAP von 54,2 mmHG (SD = 15,2), einen PVR von 1110 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 592,3) und einen CI von 2,1 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,61). Wir konnten hier 156 Patienten (27,4%) mit der Diagnose APAH einschließen, von diesen waren 101 (64,7%) weiblich. Sie hatten bei Baseline einen mPAP von 52,5 mmHG (SD = 16,3), einen PVR von 991,6 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 556) und einen CI von 2,3 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,78). Zudem wurden die Daten von 122 LD-PH Patienten (21,4%) ausgewertet. Hier waren 47 (38,5%) weiblich. Sie hatten bei Baseline einen mPAP von 39,7 mmHG (SD = 11,7), einen PVR von 621 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 379,9) und einen CI von 2,5 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,64). Außerdem konnten 177 Patienten (31,1%) mit der Diagnose CTEPH berücksichtigt werden. Hier waren 104 (58,5%) weiblich. Sie hatten bei Baseline einen mPAP von 47,4 mmHG (SD = 12,8), einen PVR von 870 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 486,4) und einen CI von 2,2 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,62).

**Tabelle 3: Baseline Patientencharakteristika, aller Patienten welche in der ersten Fragestellung Berücksichtigung finden konnten**

Diagnose	IPAH (n = 115)	APAH (n = 156)	LD-PH (N = 122)	CTEPH (n = 177)
weiblich - Anzahl (%)	73 (63,5)	101 (64,7)	47 (38,5)	104 (58,8)
mPAP - mmHg	54,2 (15,2)	52,5 (16,3)	39,7 (11,7)	47,4(12,8)
PVR - dyn x s x cm <sup>-5</sup>	1110 (592,3)	991,6 (556)	621 (379,9)	870 (486,4)
CI - l/min/m <sup>2</sup>	2,1 (0,61)	2,3 (0,78)	2,5 (0,64)	2,2 (0,62)

*(Legende: Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie (IPAH), assoziierte pulmonalerterielle Hypertonie (APAH), pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie (LD-PH), pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH), mittlerer pulmonaler arterieller Druck (mPAP), pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR), Cardiac Index (CI), New York Heart Association Klassifikation (NYHA), 6-Minuten-Gehtets (6-MWT).*

Für mPAP, PVR und CI wurde der Mittelwert und in Klammern die zugehörige Standardabweichung angegeben.

Die dritte Fragestellung betreffend, ob man anhand der hämodynamischen Parameter aus der Akuttestung mit Iloprost, Prognosen für eine Langzeittherapie mit inhalativem

Iloprost, Sildenafil oder Bosentan herleiten kann, konnten wir die Datensätze von insgesamt 318 Patienten verwenden. Hiervon hatten 60 Patienten (18,9%) die Diagnose I-PAH, 83 Patienten (25,9%) die Diagnose APAH, 69 Patienten (21,7%) eine LD-PH und 107 Patienten (33,6%) eine CTEPH. Von den Patienten mit I-PAH waren 38 (63,3 %) weiblich, im Median 48,5 Jahre alt (IQR = 24,5) und hatten einen mPAP im Mittel von 55,1 mmHG (SD = 14,6), einen CI von 2,01 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,53), sowie einen PVR im Median von 1096 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (IQR = 765). Sie erreichten bei Baseline eine Strecke von 334 m (SD = 111) im 6-MWT. Ein Patient (2,1%) war der funktionellen NYHA Klasse I zuzuordnen, 5 Patienten (10,4%) der Klasse II, 33 Patienten (68,8%) der Klasse III und 9 Patienten (18,8%) der Klasse IV.

Von den Patienten mit APAH waren 45 (65,9 %) weiblich, im Median 51,5 Jahre alt (IQR = 26) und hatten einen mPAP im Mittel von 50,8 mmHG (SD = 13,8), einen CI von 2,3 l/min/m<sup>2</sup> (SD= 0,64), sowie einen PVR im Median von 788 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (IQR = 632). Sie erreichten bei Baseline eine Strecke von 288 m (SD = 139) im 6-MWT. Kein Patient (0%) war der funktionellen NYHA Klasse I zuzuordnen, 10 Patienten (14,7%) der Klasse II, 38 Patienten (55,9%) der Klasse III und 20 Patienten (29,4%) der Klasse IV.

Von den Patienten mit LD-PH waren 28 (41,2 %) weiblich, im Median 64,5 Jahre alt (IQR = 13,75) und hatten einen mPAP im Mittel von 41,9 mmHG (SD = 10,3), einen CI von 2,5 l/min/m<sup>2</sup> (SD= 0,68), sowie einen PVR im Median von 581 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (IQR = 440). Sie erreichten bei Baseline eine Strecke von 230 m (SD = 116) im 6-MWT. Kein Patient (0%) war der funktionellen NYHA Klasse I zuzuordnen, 6 Patienten (12,5%) der Klasse II, 21 Patienten (43,8%) der Klasse III und 21 Patienten (43,8%) der Klasse IV.

Von den Patienten mit CTEPH waren 64 (59,8 %) weiblich, im Median 62 Jahre alt (IQR = 15) und hatten einen mPAP im Mittel von 48,3 mmHG (SD = 12,3), einen CI von 2,13 l/min/m<sup>2</sup> (SD= 0,57), sowie einen PVR im Median von 814 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (IQR = 601). Sie erreichten bei Baseline eine Strecke von 308 m (SD = 107) im 6-MWT. Zwei Patienten (2,4%) waren der funktionellen NYHA Klasse I zuzuordnen, 8 Patienten (9,5%) der Klasse II, 43 Patienten (51,2%) der Klasse III und 31 Patienten (36,9%) der Klasse IV.

**Tabelle 4: Baseline Patientencharakteristika, aller Patienten welche in der zweiten und dritten Fragestellung Berücksichtigung finden konnten**

Diagnose	IPAH (n = 60)	APAH (n = 83)	LD-PH (n = 68)	CTEPH (n = 107)
weiblich - Anzahl (%)	38 (63,3)	54 (65,9)	28 (41,2)	64 (59,8)
Alter - Jahren	48,5 (24,5)	51,5 (26)	64,5 (13,75)	62 (15)
mPAP - mmHg	55,1 (14,6)	50,8 (13,8)	41,9 (10,3)	48,3 (12,3)
PVR - dyn x s x cm <sup>-5</sup>	1096 (765)	788 (632)	581 (440)	814 (601)
CI - l/min/m <sup>2</sup>	2,01 (0,53)	2,3 (0,64)	2,51 (0,68)	2,13 (0,57)
NYHA - Anzahl (%)				
I	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)
II	5 (10,4)	10 (14,7)	6 (12,5)	8 (9,5)
III	33 (68,8)	38 (55,9)	21(43,8)	43 (51,2)
IV	9 (18,8)	20 (29,4)	21 (43,8)	31 (36,9)
6 -MWT - m	334 (111)	288 (139)	230 (116)	308 (107)

*(Legende: Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie (IPAH), assoziierte pulmonalerterielle Hypertonie (APAH), pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie (LD-PH), pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH), mittlerer pulmonaler arterieller Druck (mPAP) pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR), Cardiac Index (CI), New York Heart Association Klassifikation (NYHA), 6-Minuten-Gehtets (6-MWT).*

Für Alter und PVR wurde der Median und in Klammern der zugehörige Interquartilenabstand angegeben, für die Parameter mPAP, CI sowie 6-MWT der Mittelwert mit in Klammern angegebener Standardabweichung.

### 3.2 Nachuntersuchungszeiten

265 Patienten (100%) haben zum Studieneinschluss eine Baseline Rechtsherzkatheteruntersuchung erhalten und wurden hiernach mit Sildenafil therapiert. Hiervon hatten 193 Patienten (72,83 %) einen zweiten Rechtsherzkatheter zur Nachuntersuchung. Der Median der Nachuntersuchungszeit lag hier bei 5 Monaten [3; 11].

88 Patienten (100%) erhielten zum Studieneinschluss eine Baseline Rechtsherzkatheteruntersuchung und erhielten danach Bosentan. Hiervon hatten 59 Patienten (67,1 %) einen zweiten Rechtsherzkatheter zur Nachuntersuchung. Der Median der Nachuntersuchungszeit lag bei 10 Monaten [6; 14].

78 Patienten (100%) erhielten zum Studieneinschluss eine Baseline Rechtsherzkatheteruntersuchung und wurden hiernach mittels Ilorost therapiert. Hiervon hatten 51 Patienten (65,4 %) einen zweiten Rechtsherzkatheter zur Nachuntersuchung. Der Median der Nachuntersuchungszeit lag hier bei 7 Monaten [5; 15].

### 3.3 Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie (IPAH)

#### 3.3.1 Erste Fragestellung: Akuttestung mit Iloprost

Wie verhält sich die Hämodynamik (mPAP, CI, PVR) während der ersten RHK-Untersuchung unter der Akuttestung mit Iloprost?

##### 3.3.1.1 Zeitlicher Verlauf

Bei 115 IPAH-Patienten wurde eine RHK-Untersuchung durchgeführt, in der die akute Ansprache auf das inhalative Prostanoid Iloprost (Ventavis®; Bayer, Berlin) getestet wurde.

Die Analyse ergab, jeweils gemessen anhand des mPAP, dass 49 Patienten (42,6 %) nach 5 min. die maximale Ansprache auf Iloprost erreichten, 23 Patienten (20 %) sprachen sofort nach einer Minute maximal auf das Medikament an, jeweils 20 (17,4 %) nach 15 bzw. 30 min., ein Patient (0,9 %) nach 45 min. und 2 Patienten (1,8 %) nach 60 min.

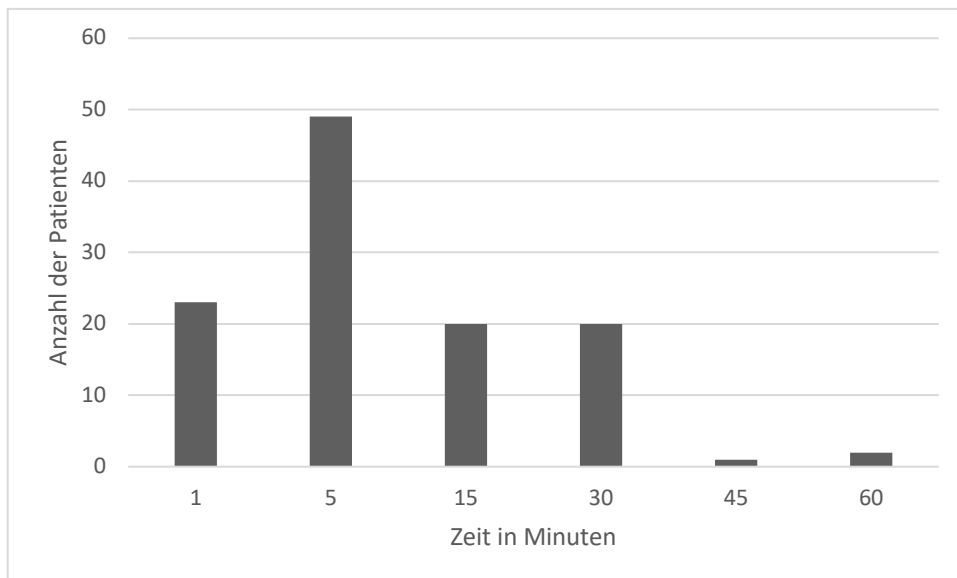


Abbildung 1: IPAH Zeitlicher Verlauf der maximalen Ansprache des PAP auf Iloprost

### 3.3.1.2 Akute Hämodynamik unter Iloprost

Hinsichtlich der hämodynamischen Parameter (mPAP, PVR, CI) der Akuttestung vor und nach Iloprost-Verabreichung brachte die Auswertung folgende Ergebnisse:

- Der mPAP betrug im Mittel in der Baseline-Messung 54,2 mmHg (SD = 15,1 mmHg). Nach der Applikation von Iloprost sank der mPAP um 12 mmHg (95%-Konfidenzintervall -13,9/-10,1) auf 42,2 mmHg (SD = 16,2 mmHg). Der Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der PVR lag im Mittel in der Baseline-Messung bei 1110,4 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 592,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Nachdem den Patienten während der Testung Iloprost verabreicht wurde, sank der PVR um 410,7 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall -473,5/-347,9) auf 699,7 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 455,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Der Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der CI betrug im Mittel in der Baseline-Messung 2,1 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,61 l/min/m<sup>2</sup>). Nach der Gabe von inhalativem Iloprost während der Testung stieg der CI um 0,43 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall 0,35/0,51) auf 2,5 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,7 l/min/m<sup>2</sup>) an. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 5: Hämodynamik akut Iloprost bei IPAH**

	Vor	Nach
mPAP	54,2	42,2
PVR	1110,4	699,7
CI	2,1	2,5

(Legende: PVR = pulmonalarterieller Widerstand in dyn x s x cm<sup>-5</sup>; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in l/min/m<sup>2</sup>)

### **3.3.2 Zweite Fragestellung: Hämodynamik, Sechs-Minuten Gehstest (6- MWT), Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) unter Langzeittherapie**

Wie verändern sich die hämodynamischen Parameter sowie 6-MWT und NYHA unter der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost oder Sildenafil oder Bosentan?

#### **3.3.2.1 Inhalatives Iloprost**

Von 24 Patienten, die nach der Akuttestung für eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost in Frage kamen, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach dem Therapiebeginn mit inhalativem Iloprost verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 60,3 mmHg (SD = 14,2) und sank um 4,0 mmHg (95%-Konfidenzintervall -9,1/0,9) auf 56,3 mmHg (SD = 12,5 mmHg) während der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Im Mittel lag der PVR vor Therapiebeginn bei 1221,5 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 506,2 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Die Kontrolluntersuchung erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ). Der PVR sank um 100,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall -298,9/98,4) auf 1121,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 460,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup>).
- Der CI stieg im Mittel von 2,0 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,5 l/min/m<sup>2</sup>) um 0,08 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall -0,1/0,25) auf 2,1 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,6 l/min/m<sup>2</sup>). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Von 31 Patienten mit der Diagnose IPAH, die eine Therapie mit inhalativem Iloprost begonnen, lagen Daten zum 6-MWT vor. Bezüglich dieses Parameters stellte sich Folgendes dar:

- Bevor die Patienten eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost begonnen hatten, erreichten sie im Mittel eine Strecke von 332,3 m (SD = 122,8 m). Sie steigerten sich während der Therapie im Mittel um 40,4 m (95%-Konfidenzintervall 8/72,9) auf 372,7 m (SD = 110,4 m). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Von 21 IPAH-Patienten lagen zur Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) Daten vor. Bezüglich der Überlegung, ob die inhalative Iloprost Therapie einen Einfluss auf diesen Parameter hat, konnte Folgendes dargelegt werden:



- Vor der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost hatten die Patienten einen NYHA von 3 (SD = 0,6). Nachdem sie mit dem Prostanoid therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 2,9 (SD = 0,6), sank also um 0,1 (95%-Konfidenzintervall -0,3/0,1). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 6: Hämodynamik, 6-MWT vor und während Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost bei IPAH**

	Vor	Nach
mPAP	60,3	56,3
PVR	1221,5	1121,3
CI	2,0	2,1
6-MWT	332,3	372,7

*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest  $\approx$  zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*

### 3.3.2.2 Sildenafil

Von 47 Patienten, die eine Therapie mit Sildenafil begonnen, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach Therapiebeginn verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 56,5 mmHg (SD = 12,2 mmHg) und sank um 3,7 mmHg (95%-Konfidenzintervall -6,6/-0,9) auf 52,7 mmHg (SD = 11,9 mmHg) während der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der PVR betrug vor Therapiebeginn 1142,1  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 355,5  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ). Die Kontrolluntersuchung erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ). Der PVR sank um 202,6  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (95%-Konfidenzintervall -303,9/-95,3) auf 939,5  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 509,9  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ).
- Der CI stieg von 2,04  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,58  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) um 0,23  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (95%-Konfidenzintervall 0,05/0,41) auf 2,27  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,71  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Von 55 Patienten mit der Diagnose IPAH, die eine Langzeittherapie mit Sildenafil begonnen, lagen Daten zum 6-MWT vor. Folgendes stellte sich zu diesem Parameter dar:

- Vor der Therapie mit Sildenafil erreichten sie im Mittel eine Strecke von 334,7 m (SD = 124,7 m). Sie steigerten sich unter der Therapie im Mittel um 48 m (95%-Konfidenzintervall 24,3/71,8) auf 382,8 m (SD = 104,3 m). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Von 41 Patienten mit der Diagnose IPAH, die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten, lagen Daten zum NYHA vor. Hier zeigte sich Folgendes:

- Vor der Langzeittherapie mit Sildenafil hatten die Patienten im Mittel einen NYHA von 3,1 (SD = 0,6). Nachdem sie mit Sildenafil therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 2,9 (SD = 0,5), sank also um 0,2 (95%-Konfidenzintervall - 0,25/- 0,01). Dieses Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,058$ ).

**Tabelle 7: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Sildenafil bei IPAH**

	Vor	Nach
mPAP	56,2	52,7
PVR	1142,1	939,5
CI	2,04	2,27
6-MWT	334,7	382,8

*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest  $\approx$  zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*

### 3.3.2.3 Bosentan

Von 25 Patienten, die eine Langzeittherapie mit Bosentan begonnen, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach dem Therapiebeginn verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 58,6 mmHg (SD = 13,5 mmHg) und sank um 3,1 mmHg (95%-Konfidenzintervall -6,0/-0,2) auf 55,5 mmHg (SD = 14,7 mmHg) unter der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der PVR lag im Mittel vor Therapiebeginn bei 1248,1 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 568,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Die Kontrolluntersuchung erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ). Der PVR sank um 217,6 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall -360,3/-74,8) auf 1030,5 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 568,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup>).
- Der CI stieg von 2,14 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,74 l/min/m<sup>2</sup>) um 0,12 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall -0,14/0,38) auf 2,26 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,53 l/min/m<sup>2</sup>). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Von 34 Patienten mit der Diagnose IPAH, die eine Langzeittherapie mit Bosentan begonnen, lagen Daten zum 6-MWT vor. Folgendes stellte sich zu diesem Parameter dar:

- Vor der Therapie mit Bosentan erreichten sie im Mittel eine Strecke von 344,8 m (SD = 134,1 m). Sie steigerten sich während der Therapie im Mittel um 51,9 m (95%-Konfidenzintervall 25,8 m/78 m) auf 396,8 m (SD = 115,3 m). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

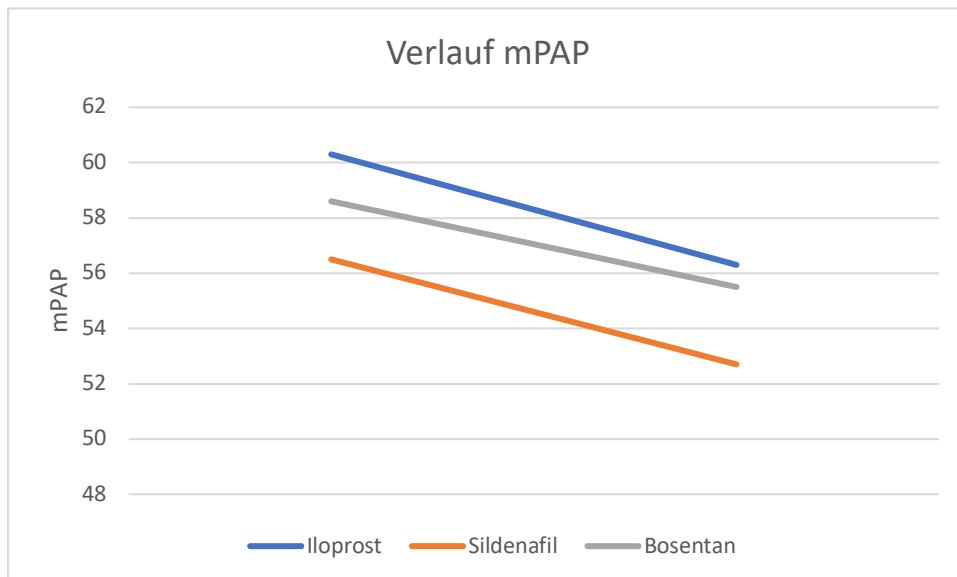
Von 29 Patienten mit der Diagnose IPAH, die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten, lagen Daten zum NYHA vor. Hier zeigte sich Folgendes:

- Vor der Langzeittherapie mit Bosentan hatten die Patienten im Mittel einen NYHA von 3,0 (SD = 0,7). Nachdem sie mit Bosentan therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 2,9 (SD = 0,6), sank also um 0,1 (95%-Konfidenzintervall -0,4/-0,13). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,293$ ).

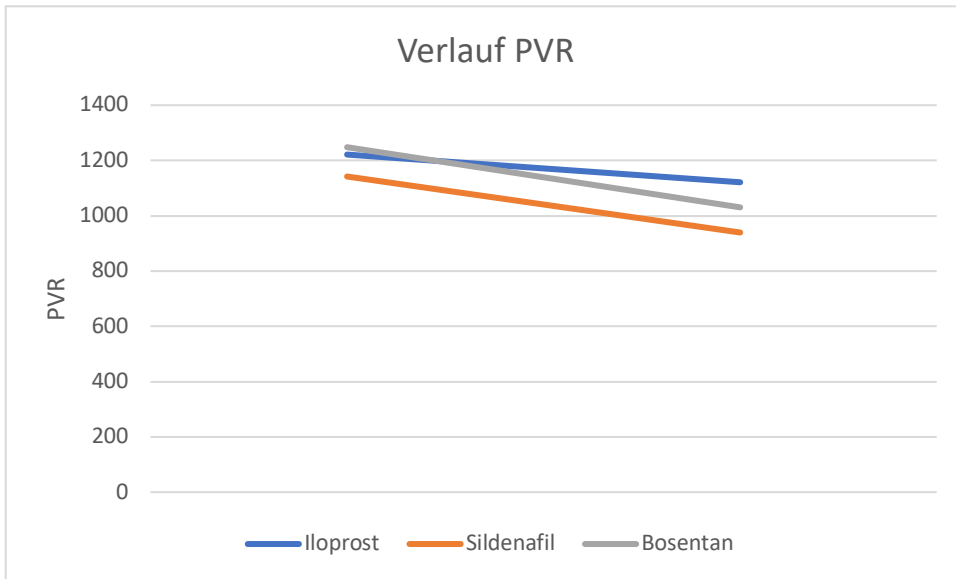
**Tabelle 8: Hämodynamik, 6-MWT vor und während Langzeittherapie mit Bosentan bei I-PAH**

	Vor	Nach
mPAP	58,6	55,5
PVR	1248,1	1030,5
CI	2,14	2,26
6-MWT	344,8	396,8

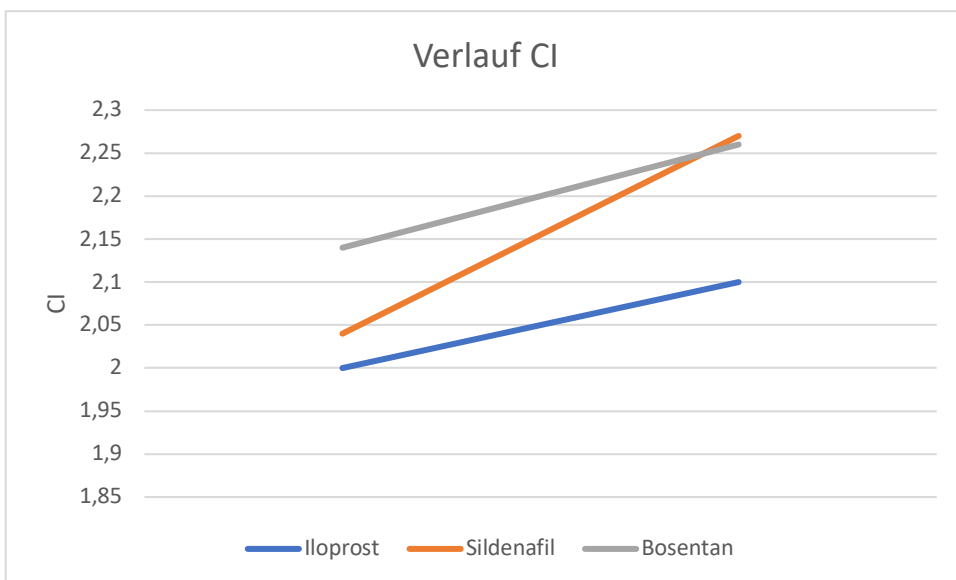
(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest  $\approx$  zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )



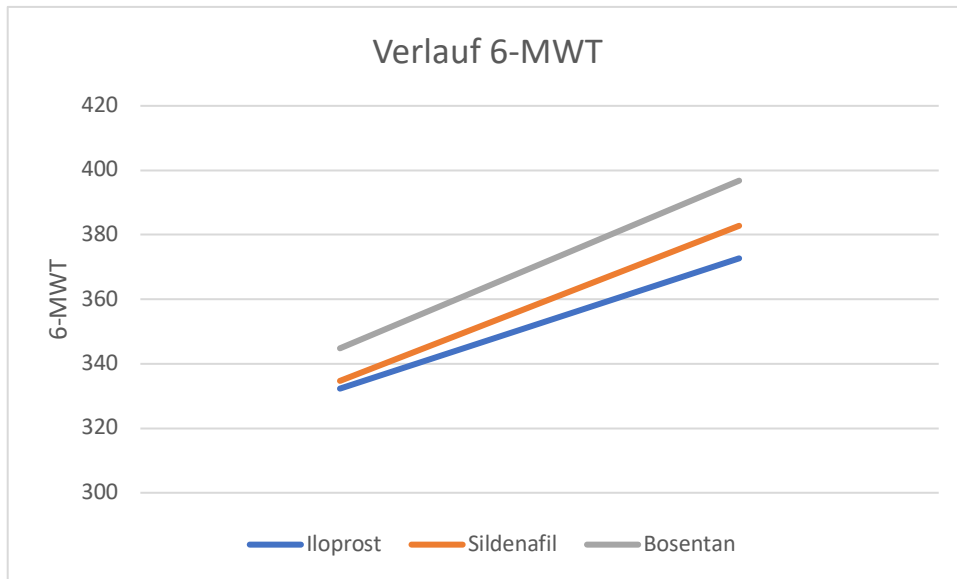
**Abbildung 2: IPAH, Verlauf mPAP in mmHg**



**Abbildung 3: IPAH, Verlauf PVR in dyn x s x cm<sup>-5</sup>**



**Abbildung 4: IPAH, Verlauf CI in l/min/m<sup>2</sup>**



**Abbildung 5: IPAH Verlauf 6-MWT in m**

### **3.3.3 Dritte Fragestellung: Ableitung einer Prognose für Langzeittherapieerfolge anhand der akuten Hämodynamik unter Iloprost**

Kann man anhand der hämodynamischen Parameter aus der Akuttestung mit Iloprost, Prognosen für eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost, Sildenafil oder Bosentan herleiten?

#### **3.3.3.1 Inhalatives Iloprost**

Von 24 Patienten, die eine Therapie mit inhalativem Iloprost begonnen haben, konnten 13 in die weiteren Analysen einbezogen werden. Anhand dieser Patienten kann auf die Frage eingegangen werden, ob mittels des mPAP in der Akuttestung unter Iloprost Prognosen für die Langzeitparameter unter der Therapie mit inhalativem Iloprost möglich sind. Die Auswertung folgte nach der Methode von Pearson (Hämodynamik-Daten aus der RHK-Untersuchung sowie 6-MWT) bzw. Spearman (NYHA).

### **3.3.3.1.1 Beziehung des mPAP akut unter Iloprost mit inhalativem Iloprost in der Langzeittherapie**

Die Untersuchung brachte folgende Erkenntnis:

- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung unter Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des mPAP von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = -0,289$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,338$ ).
- Der absolute Wert des mPAP unter Iloprost in der Akuttestung korreliert nicht relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = -0,23$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,449$ ).
- Der absolute Wert des mPAP unter Iloprost in der Akuttestung korreliert nicht relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = -0,213$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,485$ ).
- Von 16 Patienten lagen Daten vom 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des mPAP in der Akuttestung unter Iloprost nicht relevant mit dem absoluten Wert des 6-MWT ( $R = 0,044$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,873$ ).
- Von 8 Patienten lagen Angaben zum NYHA vor. Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung korreliert nicht relevant ( $R = 0,082$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,846$ ).

### **3.3.3.1.2 Beziehung des PVR akut unter Iloprost mit inhalativem Iloprost in der Langzeittherapie**

- Der absolute Wert des PVR aus der Akuttestung korreliert nicht relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des mPAP von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = 0,19$ ). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,535$ ).
- Der absolute Wert des PVR aus der Akuttestung korreliert negativ mit der Änderung des absoluten Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = -0,444$ ). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,128$ ).

- Der absolute Wert des PVR in der Akuttestung korreliert nicht relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = 0,19$ ). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,533$ ).
- Der absolute PVR-Wert der Akuttestung korreliert nicht relevant mit den Ergebnissen des 6-MWT unter Iloprost Langzeittherapie ( $R = -0,306$ ). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,249$ ).
- Anhand der 8 Datensätze, die zum NYHA vorlagen, konnte in die Analysen eine positive, relevante Korrelation zum PVR der Akuttestung festgestellt werden ( $R = 0,412$ ). Auch hier ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant ( $p = 0,310$ ).

### **3.3.3.1.3 Beziehung des CO akut unter Iloprost mit inhalativem Iloprost in der Langzeittherapie**

- Der absolute Wert des CO aus der Akuttestung korreliert nicht relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des mPAP von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = -0,362$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,225$ ).
- Der absolute Wert des CO unter Prostanoiden in der Akuttestung korreliert nicht relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = 0,085$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,782$ ).
- Der absolute Wert des CO unter Prostanoiden in der Akuttestung korreliert nicht relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = 0,254$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,403$ ).
- Von 16 Patienten lagen Daten vom 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des CO in der Akuttestung nicht relevant mit dem absoluten Wert des 6-MWT ( $R = 0,101$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,711$ ).
- Von 8 Patienten lagen Angaben zum NYHA vor. Der absolute Wert des CO aus der Akuttestung korreliert nicht relevant ( $R = -0,247$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,846$ ).



**Tabelle 9: Relevanz und Signifikanz, IPAH, Iloprost akut und Iloprost langzeit**

	Ilo change mPAP abs	Ilo change mPAP rel	Ilo change PVR abs	Ilo change PVR rel	Ilo change CI abs	Ilo change CI rel	Ilo change NYHA abs	Ilo change NYHA rel	Ilo change 6-MW abs	Ilo change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= -0,289 p= 0,338	R= -0,265 p= 0,382	R= -0,213 p= 0,485	R= -0,024 p= 0,939	R= -0,32 p= 0,449	R= -0,176 p= 0,565	R= 0,082 p= 0,846	R= 0,082 p= 0,846	R= 0,044 p= 0,873	R= -0,263 p= 0,325
Ilo akut mPAP rel	R= -0,257 p= 0,397	R= -0,203 p= 0,505	R= -0,208 p= 0,495	R= -0,057 p= 0,854	R= -0,117 p= 0,704	R= -0,086 p= 0,779	R= 0,082 p= 0,846	R= 0,082 p= 0,846	R= 0,186 p= 0,490	R= -0,06 p= 0,826
Ilo akut PVR abs	R= 0,190 p= 0,535	R= 0,142 p= 0,643	R= 0,190 p= 0,533	R= 0,320 p= 0,286	R= -0,444 p= 0,128	R= -0,359 p= 0,229	R= 0,412 p= 0,310	R= 0,412 p= 0,310	R= -0,306 p= 0,249	R= -0,311 p= 0,240
Ilo akut PVR rel	R= 0,132 p= 0,667	R= 0,152 p= 0,620	R= 0,196 p= 0,521	R= 0,309 p= 0,304	R= -0,361 p= 0,225	R= -0,324 p= 0,280	R= 0,412 p= 0,310	R= 0,412 p= 0,310	R= 0,027 p= 0,920	R= 0,058 p= 0,830
Ilo akut CO abs	R= -0,362 p= 0,225	R= -0,328 p= 0,274	R= -0,254 p= 0,403	R= -0,196 p= 0,522	R= 0,085 p= 0,782	R= 0,076 p= 0,805	R= -0,247 p= 0,555	R= -0,247 p= 0,555	R= 0,101 p= 0,711	R= -0,113 p= 0,678
Ilo akut CO rel	R= -0,426 p= 0,147	R= -0,393 p= 0,184	R= -0,337 p= 0,26	R= -0,302 p= 0,317	R= 0,188 p= 0,538	R= 0,159 p= 0,605	R= -0,412 p= 0,310	R= -0,412 p= 0,310	R= 0,089 p= 0,743	R= -0,170 p= 0,529

**(Legende: 6-MWT = 6-Minuten; PVR = pulmonaler arterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck; CI = Cardiac Index, Ilo = Iloprost, R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)**

### 3.3.3.2 Sildenafil

Von 47 Patienten, die eine Therapie mit Sildenafil begonnen haben, konnten 37 in den weiteren Analysen Berücksichtigung finden. Anhand dieser Patienten kann auf die Frage eingegangen werden, ob anhand der Daten aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost, Prognosen für einen Langzeittherapieerfolg mit Sildenafil ableitbar sind.

#### 3.3.3.2.1 Beziehung des mPAP akut unter Iloprost mit Sildenafil in der Langzeittherapie

Die Analyse brachte folgende Erkenntnis:

- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des mPAP während der Langzeittherapie mit Sildenafil (R = -0,105). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant (p = 0,536).
- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des Absolutwertes des PVR unter der Langzeittherapie mit Sildenafil. (R = -0,337). Dieses Ergebnis ist jedoch signifikant (p = 0,041).
- Der relative Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des Absolutwertes des PVR unter der Langzeittherapie mit Sildenafil. (R = -0,364). Dieses Ergebnis ist jedoch signifikant (p = 0,027).

- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des CI unter der Langzeittherapie mit Sildenafil ( $R = 0,063$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,713$ ).
- Von 40 Patienten lagen Daten zum 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des mPAP der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des 6-MWT unter Langzeittherapie ( $R = -0,154$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,344$ ).
- Von 30 Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Hier korreliert der absolute Wert des mPAP der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des NYHA unter Langzeittherapie ( $R = -0,066$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,730$ ).

### **3.3.3.2.2 Beziehung des PVR akut unter Iloprost mit Sildenafil in der Langzeittherapie**

- Der absolute Wert des PVR aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des mPAP während der Langzeittherapie mit Sildenafil ( $R = -0,056$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,742$ ).
- Der absolute Wert des PVR aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des PVR während der Langzeittherapie mit Sildenafil ( $R = 0,167$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,323$ ).
- Der absolute Wert des PVR aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des CI während der Langzeittherapie mit Sildenafil ( $R = -0,022$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,896$ ).
- Von 40 Patienten lagen Daten zum 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des PVR der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des 6-MWT während der Langzeittherapie ( $R = -0,183$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,259$ ).
- Von 30 Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Hier korreliert der absolute Wert des PVR der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des NYHA während der Langzeittherapie ( $R = 0,015$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,935$ ).

### 3.3.3.2.3 Beziehung des CO akut unter Iloprost mit Sildenafil in der Langzeittherapie

- Der absolute Wert des CO aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des mPAP während der Langzeittherapie mit Sildenafil ( $R = 0,211$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,21$ ).
- Der absolute Wert des CO aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des PVR während der Langzeittherapie mit Sildenafil ( $R = 0,036$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,831$ ).
- Der absolute Wert des CO aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des CI während der Langzeittherapie mit Sildenafil ( $R = 0,0$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,998$ ).
- Von 40 Patienten lagen Daten zum 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des CO der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des 6-MWT während der Langzeittherapie ( $R = -0,048$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,768$ ).
- Von 30 Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Hier korreliert der absolute Wert des CO der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des NYHA während der Langzeittherapie ( $R = 0,088$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,644$ ).

**Tabelle 10: Relevanz und Signifikanz, IPAH, Iloprost akut und Sildenafil langzeit**

	Sil change mPAP abs	Sil change mPAP rel	Sil change PVR abs	Sil change PVR rel	Sil change CI abs	Sil change CI rel	Sil change NYHA abs	Sil change NYHA rel	Sil change 6-MW abs	Sil change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= -0,105 p= 0,536	R= -0,064 p= 0,705	R= -0,337 p= 0,041	R= -0,19 p= 0,29	R= 0,063 p= 0,713	R= 0,133 p= 0,431	R= -0,066 p= 0,73	R= -0,066 p= 0,730	R= -0,154 p= 0,344	R= -0,162 p= 0,317
Ilo akut mPAP rel	R=0,039 p= 0,817	R=0,062 p= 0,717	R= -0,364 p= 0,027	R= -0,171 p= 0,311	R= 0,016 p= 0,925	R= 0,116 p= 0,493	R= -0,024 p= 0,901	R= -0,024 p= 0,9010	R= -0,011 p= 0,944	R= -0,013 p= 0,935
Ilo akut PVR abs	R= -0,056 p= 0,742	R= -0,005 p= 0,975	R= 0,167 p= 0,323	R= 0,092 p= 0,588	R= -0,022 p= 0,896	R= -0,134 p= 0,428	R= 0,015 p= 0,935	R= 0,015 p= 0,935	R= -0,183 p= 0,259	R= -0,08 p= 0,623
Ilo akut PVR rel	R= -0,051 p= 0,764	R= 0,017 p= 0,922	R= -0,2 p= 0,235	R= -0,115 p= 0,499	R= 0,116 p= 0,495	R= 0,109 p= 0,522	R= 0,021 p= 0,914	R= 0,21 p= 0,914	R= 0,057 p= 0,727	R= 0,158 p= 0,331
Ilo akut CO abs	R= 0,211 p= 0,210	R= 0,211 p= 0,211	R= 0,036 p= 0,831	R= 0,051 p= 0,766	R= 0,0 p= 0,998	R= 0,023 p= 0,89	R= 0,088 p= 0,644	R= 0,088 p= 0,644	R= -0,048 p= 0,768	R= -0,201 p= 0,215
Ilo akut CO rel	R= 0,126 p= 0,459	R= 0,119 p= 0,481	R= -0,128 p= 0,452	R= -0,057 p= 0,738	R= 0,018 p= 0,915	R= 0,096 p= 0,572	R= -0,046 p= 0,808	R= -0,046 p= 0,808	R= -0,96 p= 0,92	R= -0,211 p= 0,171

**(Legende: 6-MWT= 6-Minuten; PVR = pulmonaler arterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo = Iloprost; R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)**

### 3.3.3.3 Bosentan

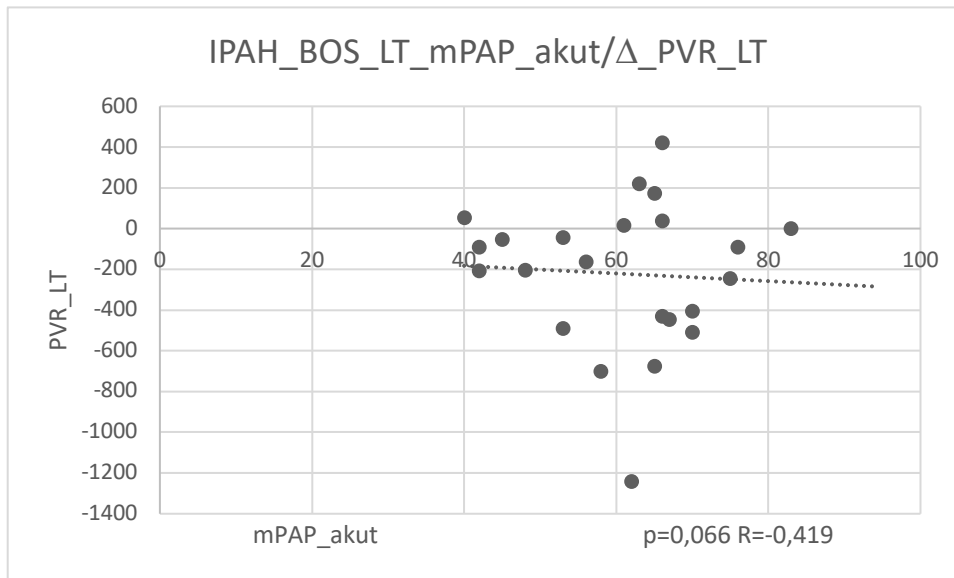
Von 25 Patienten, die eine Therapie mit Bosentan begonnen haben, konnten 20 (bzw. 19 für CI) in den weiteren Analysen Berücksichtigung finden. Anhand dieser Patienten kann auf die Frage eingegangen werden, ob anhand der Daten aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost, Prognosen für einen Langzeittherapieerfolg mit Bosentan ableitbar sind.

#### 3.3.3.3.1 Beziehung des mPAP akut unter Iloprost mit Bosentan in der Langzeittherapie

Die Analyse brachte folgende Erkenntnis:

- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des mPAP unter der Langzeittherapie mit Bosentan (R= -0,165). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant (p= 0,488).
- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert negativ relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des PVR unter der Langzeittherapie mit Bosentan (R= -0,419). Dieses Ergebnis ist grenzwertig signifikant (p= 0,066).
- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des Relativwertes des PVR unter der Langzeittherapie mit Bosentan. (R= -0,457). Dieses Ergebnis ist signifikant (p= 0,043).
- Der relative Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des Absolutwertes des PVR unter der

Langzeittherapie mit Bosentan. ( $R = -0,389$ ). Dieses Ergebnis ist jedoch signifikant ( $p = 0,009$ ).



**Abbildung 6: IPAH Bosentan LT, mPAP akut in mmHg,  $\Delta$  PVR LT in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$**

- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des CI unter der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = 0,229$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,346$ ).
- Von 25 Patienten lagen Daten zum 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des mPAP der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des 6-MWT während der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = 0,076$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,718$ ).
- Von 19 Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Hier korreliert der absolute Wert des mPAP der Akuttestung relevant mit der Änderung des absoluten Werts des NYHA während der Langzeittherapie ( $R = 0,485$ ). Das Ergebnis ist signifikant ( $p = 0,035$ ).
- Zudem korreliert hier auch der Absolutwert des mPAP aus der Akuttestung relevant ( $R = 0,494$ ) mit der Änderung des Relativwertes des NYHA unter Langzeittherapie mit Bosentan. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,031$ ).
- Gleiches gilt hier auch für den Relativwert des mPAP unter der Akuttestung mit inhalativem Iloprost. Dieser korreliert relevant ( $R = 0,467$ ) mit der Änderung des Absolutwertes des NYHA ( $p = 0,044$ ) und ebenso relevant ( $R = 0,479$ ) mit der Änderung des Relativwertes des NYHA ( $p = 0,038$ ) unter Langzeittherapie mit Bosentan.

### **3.3.3.3.2 Beziehung des PVR akut unter Iloprost mit Bosentan in der Langzeittherapie**

- Der absolute Wert des PVR aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des mPAP während der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = 0,116$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,628$ ).
- Der absolute Wert des PVR aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des PVR unter der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = -0,06$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,803$ ).
- Der absolute Wert des PVR aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des CI unter der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = 0,058$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,813$ ).
- Von 25 Patienten lagen Daten zum 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des PVR der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des 6-MWT unter Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = 0,074$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,723$ ).
- Von 19 Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Hier korreliert der absolute Wert des PVR der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des NYHA unter Langzeittherapie ( $R = 0,234$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,336$ ).
- Allerdings korreliert der relative Wert des PVR der Akuttestung mit inhalativem Iloprost relevant mit der Änderung des NYHA unter Langzeittherapie mit Bosentan. Dies gilt sowohl für dessen Absolutwert ( $R = 0,478$ ;  $p = 0,039$ ) und dessen Relativwert ( $R = 0,485$ ;  $p = 0,035$ ).

### **3.3.3.3.3 Beziehung des CO akut unter Iloprost mit Bosentan in der Langzeittherapie**

- Der absolute Wert des CO aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des mPAP während der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = -0,178$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,452$ ).
- Der absolute Wert des CO aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des PVR während der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = 0,174$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,464$ ).

- Der absolute Wert des CO aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert nicht relevant mit der Änderung des CI während der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = -0,338$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,157$ ).
- Von 25 Patienten lagen Daten zum 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des CO der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des 6-MWT während der Langzeittherapie mit Bosentan ( $R = -0,229$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,271$ ).
- Von 19 Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Hier korreliert der absolute Wert des CO der Akuttestung nicht relevant mit der Änderung des absoluten Werts des NYHA während der Langzeittherapie ( $R = -0,333$ ). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,164$ ).

**Tabelle 11: Relevanz und Signifikanz, IPAH, Iloprost akut und Bosentan langzeit**

	Bos change mPAP abs	Bos change mPAP rel	Bos change PVR abs	Bos change PVR rel	Bos change CI abs	Bos change CI rel	Bos change NYHA abs	Bos change NYHA rel	Bos change 6-MW abs	Bos change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= -0,165 p= 0,488	R= -0,093 p= 0,689	R= -0,419 p= 0,066	R= -0,457 p= 0,043	R= 0,229 p= 0,346	R= 0,254 p= 0,295	R= 0,485 p= 0,035	R= 0,494 p= 0,031	R= 0,076 p= 0,718	R= -0,205 p= 0,324
Ilo akut mPAP rel	R= -0,064 p= 0,789	R= 0,017 p= 0,944	R= -0,389 p= 0,09	R= -0,353 p= 0,126	R= 0,267 p= 0,269	R= 0,282 p= 0,243	R= 0,467 p= 0,044	R= 0,479 p= 0,038	R= 0,177 p= 0,398	R= -0,072 p= 0,733
Ilo akut PVR abs	R= 0,116 p= 0,628	R= 0,146 p= 0,539	R= -0,060 p= 0,803	R= -0,181 p= 0,445	R= 0,058 p= 0,813	R= -0,035 p= 0,886	R= 0,234 p= 0,336	R= 0,230 p= 0,344	R= 0,074 p= 0,723	R= -0,092 p= 0,664
Ilo akut PVR rel	R= 0,099 p= 0,676	R= 0,168 p= 0,480	R= -0,288 p= 0,218	R= -0,294 p= 0,208	R= 0,288 p= 0,232	R= 0,231 p= 0,342	R= 0,478 p= 0,039	R= 0,485 p= 0,035	R= 0,360 p= 0,077	R= 0,174 p= 0,406
Ilo akut CO abs	R= -0,178 p= 0,452	R= -0,229 p= 0,331	R= 0,174 p= 0,464	R= 0,240 p= 0,308	R= -0,338 p= 0,157	R= -0,295 p= 0,219	R= -0,333 p= 0,164	R= -0,323 p= 0,178	R= -0,229 p= 0,271	R= -0,220 p= 0,290
Ilo akut CO rel	R= -0,235 p= 0,318	R= -0,279 p= 0,234	R= 0,068 p= 0,776	R= 0,131 p= 0,583	R= -0,218 p= 0,37	R= -0,162 p= 0,509	R= -0,222 p= 0,361	R= -0,214 p= 0,379	R= -0,184 p= 0,379	R= -0,219 p= 0,294

**(Legende: 6-MWT = 6-Minuten; PVR = pulmonalerterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonalerterieller Druck; CI = Cardiac Index, Ilo = Iloprost, R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)**

### 3.4 Assoziierte pulmonalerterielle Hypertonie (APAH)

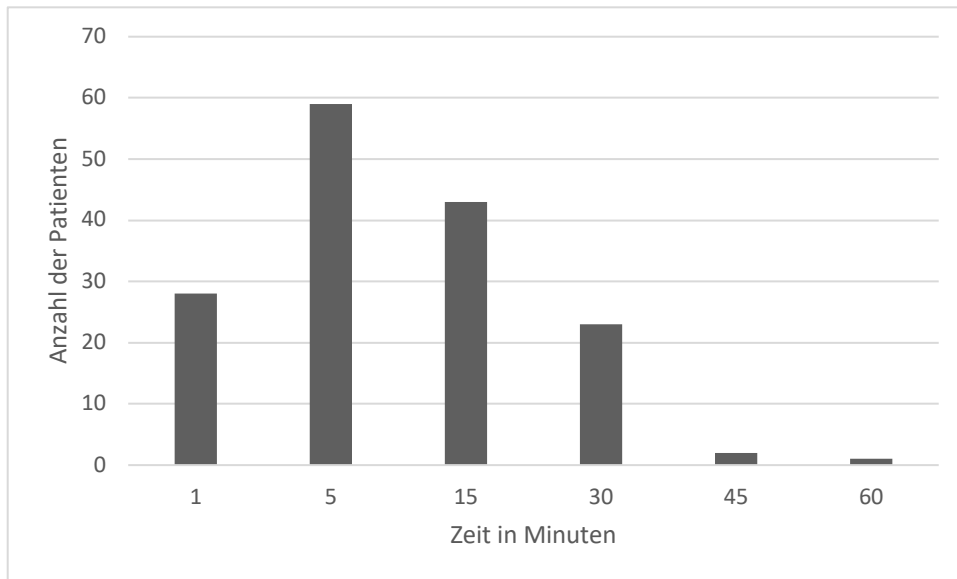
#### 3.4.1 Erste Fragestellung: Akuttestung mit Iloprost

Bei 156 APAH-Patienten wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, in der die akute Ansprache auf das inhalative Prostanoid Iloprost (Ventavis®; Bayer, Berlin) getestet wurde.

##### 3.4.1.1 Zeitlicher Verlauf

Die Analyse ergab, dass 59 Patienten (37,8 %) nach 5 min. die maximale Ansprache auf Iloprost erreichten, 43 (27,6 %) nach 15 min., 28 Patienten (17,9 %) sprachen sofort,

nach einer Minute maximal, auf das Medikament an, 23 (14,7 %) nach 30 min., 2 (1,2 %) nach 45 min. und ein Patient (0,6 %) nach einer Stunde.



**Abbildung 7: APAH Zeitlicher Verlauf der maximalen Ansprache des mPAP auf Iloprost**

#### 3.4.1.2 Akute Hämodynamik unter Iloprost

Hinsichtlich der hämodynamischen Parameter (mPAP, PVR, CI) der Akuttestung mit Iloprost, brachte die Auswertung folgende Ergebnisse:

- Der mPAP betrug im Mittel in der Baseline-Messung 52,5 mmHg (SD = 16,3 mmHg). Nach der Applikation von Iloprost sank der mPAP um 8,5 mmHg (95%-Konfidenzintervall -9,5/-7,4) auf 44,0 mmHg (SD = 15,7 mmHg). Der Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der PVR liegt im Mittel in der Baseline-Messung bei 991,6 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 555,7 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Nachdem den Patienten während der Testung Iloprost verabreicht wurde, sank der PVR um 321,4 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall -363,8/-278,9) auf 670,2 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 402,5 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Der Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der CI betrug im Mittel in der Baseline-Messung 2,3 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,78 l/min/m<sup>2</sup>). Nach der Gabe von inhalativem Iloprost während der Testung stieg der CI um 0,39 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall 0,32/0,48) auf 2,72 l/min/m<sup>2</sup> an. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Tabelle 12: Hämodynamik akut Iloprost bei APAH**

	Vor	Nach
mPAP	52,5	44,0
PVR	991,6	670,2
CI	2,3	2,72

(Legende: PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )

### 3.4.2 Zweite Fragestellung: Hämodynamik, 6-MWT, NYHA unter Langzeittherapie

#### 3.4.2.1 Inhalatives Iloprost

Von 33 Patienten, die daraufhin eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach dem Therapiebeginn mit inhalativem Iloprost verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 57,2 mmHg (SD = 16,1 mmHg) und sank um 2,7 mmHg (95%-Konfidenzintervall -5,2/-0,2) auf 54,5 mmHg (SD = 16,2 mmHg) unter der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p = 0,037$ ).
- Im Mittel lag der PVR vor Therapiebeginn bei 1234,9  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 713,5  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ). Die Kontrolluntersuchung erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,903$ ). Der PVR stieg um 10,6  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (95%-Konfidenzintervall -166,1/187,3) auf 1245,5  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 566,8  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ).
- Der CI stieg im Mittel von 2,16  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,7  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) um 0,07  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (95%-Konfidenzintervall -0,19/0,33) auf 2,23  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,9  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,588$ ).

Von 40 Patienten mit der Diagnose APAH, die eine Therapie mit inhalativem Iloprost begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Bezüglich dieses Parameters stellte sich Folgendes dar:

- Bevor sie eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost begonnen, erreichten sie im Mittel eine Strecke von 272,1 m (SD = 132,1 m). Sie steigerten sich während

der Therapie um 63,2 m (95%-Konfidenzintervall 39,5m/86,9) auf 335,3 m (SD = 130,2 m) im Mittel. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Von 26 APAH-Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Bezüglich der Überlegung, ob die inhalative Iloprost-Therapie einen Einfluss auf diesen Parameter hat, kann Folgendes dargelegt werden:

- Vor der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost hatten die Patienten einen NYHA von 3,5 (SD = 0,6). Nachdem sie mit dem Prostanoid therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 3,3 (SD = 0,72), sank also um 0,2 (95%-Konfidenzintervall -0,4/-0,02). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,031$ ).

**Tabelle 13: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost bei APAH**

	Vor	Nach
mPAP	57,2	54,5
PVR	1234,9	1245,5
CI	2,16	2,23
6-MWT	272,1	335,3

*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest ≈ zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*

### 3.4.2.2 Sildenafil

Von 52 Patienten, die eine Therapie mit Sildenafil begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach Therapiebeginn verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 56,8 mmHg (SD = 13,8 mmHg) und sank um 5,67 mmHg (95%-Konfidenzintervall -8,3/ -3,1) auf 51,1 mmHg (SD = 14,3 mmHg) während der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der PVR betrug vor Therapiebeginn 1145,3  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 518,3  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ). Die Kontrolluntersuchung erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,001$ ). Der PVR sank um 213,5  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (95%-Konfidenzintervall -332,6/-94,5) auf 931,8  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 547,7  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ).
- Der CI stieg von 2,19  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,63  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) um 0,28  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (95%-Konfidenzintervall 0,08/0,49) auf 2,47  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,81  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,007$ ).

Von 62 Patienten mit der Diagnose APAH die eine Langzeittherapie mit Sildenafil begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Folgendes stellte sich zu diesem Parameter dar:

- Vor der Therapie mit Sildenafil erreichten sie im Mittel eine Strecke von 299,2 m (SD = 132,4 m). Sie steigerten sich unter der Therapie im Mittel um

49,7 m (95%-Konfidenzintervall 29,9/69,5) auf 348,9 m (SD = 135,5 m). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Von 46 Patienten mit der Diagnose APAH die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten, lagen Daten zum NYHA vor. Hier zeigte sich Folgendes:

- Vor der Langzeittherapie mit Sildenafil hatten die Patienten im Mittel einen NYHA von 3,22 (SD = 0,7). Nachdem sie mit Sildenafil therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 3,15 (SD= 0,7), sank also um 0,07 (95%-Konfidenzintervall - 0,25/0,127). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,497$ ).

**Tabelle 14: Hämodynamik, 6-MWT vor und während Langzeittherapie mit Sildenafil bei APAH**

	Vor	Nach
mPAP	56,8	51,1
PVR	1145,3	931,8
CI	2,19	2,47
6-MWT	299,2	348,9

*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest  $\approx$  zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*

### 3.4.2.3 Bosentan

Von 24 Patienten, die eine Langzeittherapie mit Bosentan begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach dem Therapiebeginn verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 50,8 mmHg (SD = 12,1 mmHg) und sank um 1 mmHg (95%-Konfidenzintervall -4,7/2,7) auf 49,8 mmHg (SD = 13,54 mmHg) während der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,583$ ).
- Der PVR lag im Mittel vor Therapiebeginn bei 915,8  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 401,5  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ). Die Kontrolluntersuchung erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,721$ ). Der PVR sank um 24,083  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$

(95%-Konfidenzintervall -162/-113,9) auf 891,7 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 414,2 dyn x s x cm<sup>-5</sup>).

- Der CI stieg von 2,45 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,71 l/min/m<sup>2</sup>) um 0,07 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall -0,203/0,33) auf 2,52 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,53 l/min/m<sup>2</sup>). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (p = 0,626).

Von 30 Patienten mit der Diagnose APAH, die eine Langzeittherapie mit Bosentan begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Folgendes stellte sich zu diesem Parameter dar:

- Vor der Therapie mit Bosentan erreichten sie im Mittel eine Strecke von 322,3 m (SD = 140,4 m). Sie steigerten sich während der Therapie im Mittel um 29,2 m (95%-Konfidenzintervall -0,7/59,2) auf 351,5 m (SD = 149,8 m). Das Ergebnis ist statistisch grenzwertig signifikant (p = 0,055).

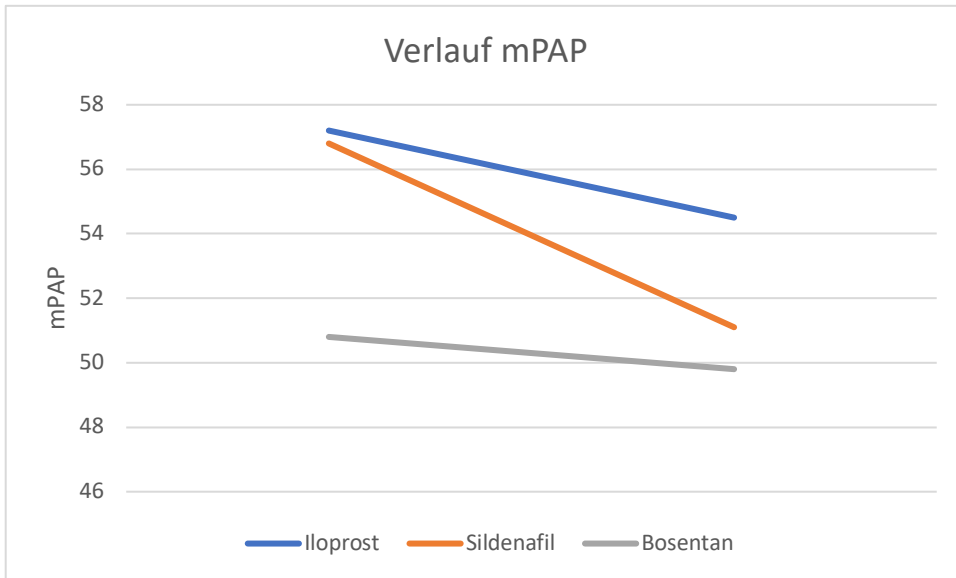
Von 22 Patienten mit der Diagnose APAH, die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten, lagen Daten zum NYHA vor. Hier zeigte sich Folgendes:

- Vor der Langzeittherapie mit Bosentan hatten die Patienten im Mittel einen NYHA von 3,1 (SD = 0,5). Nachdem sie mit Bosentan therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 3,2 (SD = 0,6), stieg also um 0,1 (95%-Konfidenzintervall -0,121/0,212). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant (p = 0,576).

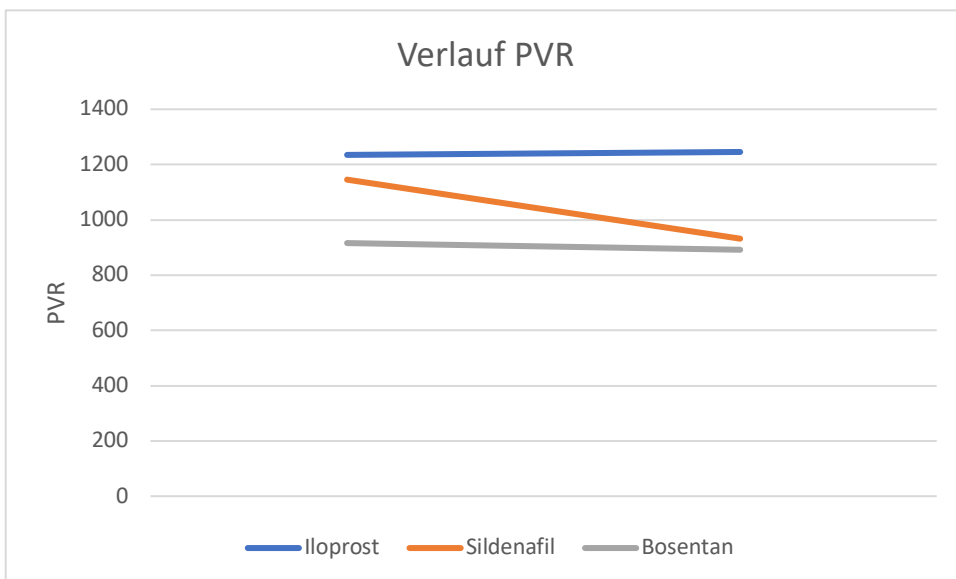
**Tabelle 15: Hämodynamik, 6-MWT vor und während Langzeittherapie mit Bosentan bei APAH**

	Vor	Nach
mPAP	50,8	49,8
PVR	915,8	891,7
CI	2,45	2,52
6-MWT	322,3	351,5

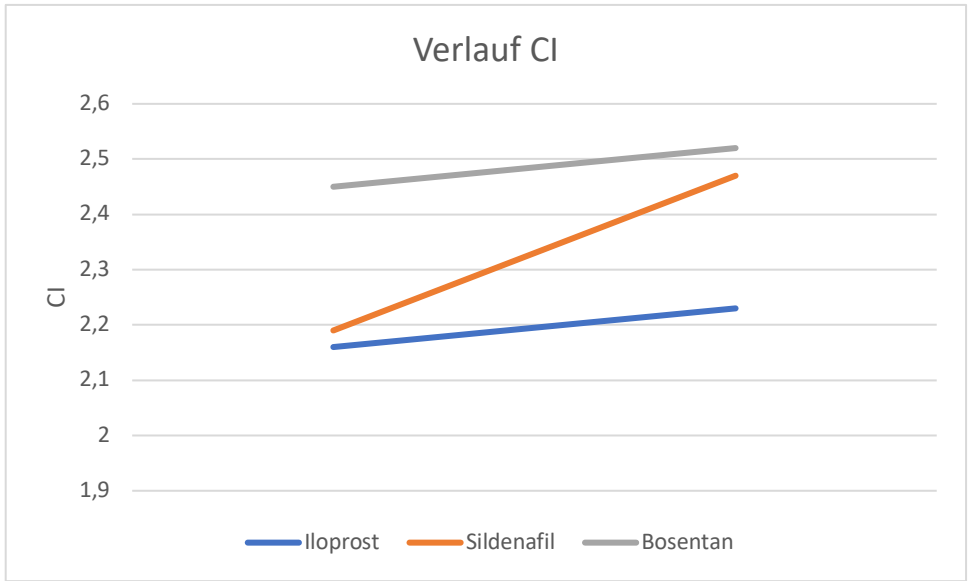
*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest ≈ zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in dyn x s x cm<sup>-5</sup>; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in l/min/m<sup>2</sup>)*



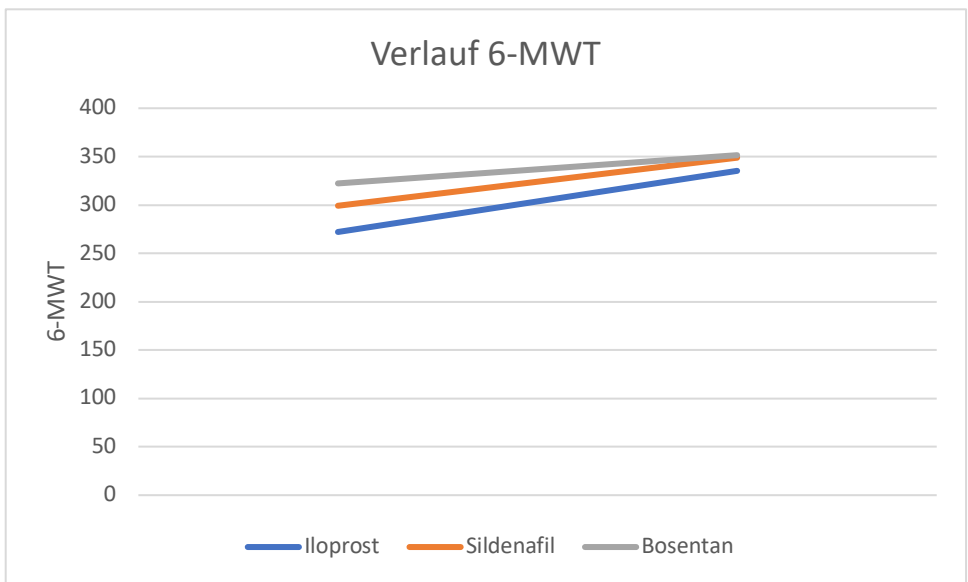
**Abbildung 8: APAH, Verlauf mPAP in mmHg**



**Abbildung 9: APAH, Verlauf PVR in dyn x s x cm<sup>-5</sup>**



**Abbildung 10: APAH, Verlauf CI in l/min/m<sup>2</sup>**



**Abbildung 11: APAH, Verlauf 6-MWT in m**

### 3.4.3 Dritte Fragestellung: Ableitung einer Prognose für den Erfolg einer Langzeittherapie anhand der akuten Hämodynamik unter Iloprost

Nachdem für die IPAH alle signifikanten bzw. relevanten und nicht signifikanten bzw. relevanten Ergebnisse für die dritte Fragestellung ausführlich dargestellt wurden, werden im Folgenden für die übrigen betrachteten Ätiologien unter Fragestellung drei nur signifikante und relevante Ergebnisse erwähnt. Dennoch wurden, äquivalent zur IPAH, alle statistischen Tests durchgeführt und ausgewertet.

#### 3.4.3.1 Inhalatives Iloprost

- Von 18 Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Hier korreliert der absolute Wert des mPAP der Akuttestung relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des NYHA während der Langzeittherapie ( $R = -0,426$ ). Das Ergebnis ist grenzwertig signifikant. ( $p = 0,078$ ).
- Ebenso korreliert der absolute Wert des mPAP unter der Akuttestung mit Iloprost relevant mit der Änderung des relativen Wertes des NYHA unter Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost. ( $R = -0,425$ ). Das Ergebnis ist grenzwertig signifikant ( $p = 0,079$ ).

**Tabelle 16: Relevanz und Signifikanz, APAH, Iloprost akut und Iloprost Langzeit**

	Ilo change mPAP abs	Ilo change mPAP rel	Ilo change PVR abs	Ilo change PVR rel	Ilo change CI abs	Ilo change CI rel	Ilo change NYHA abs	Ilo change NYHA rel	Ilo change 6-MW abs	Ilo change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= -0,023 p= 0,925	R= -0,023 p= 0,925	R= 0,066 p= 0,789	R= 0,041 p= 0,868	R= -0,060 p= 0,809	R= -0,051 p= 0,835	R= -0,426 p= 0,078	R= -0,425 p= 0,079	R= -0,153 p= 0,466	R= -0,118 p= 0,576
Ilo akut mPAP rel	R= 0,027 p= 0,912	R= 0,120 p= 0,625	R= 0,126 p= 0,607	R= 0,129 p= 0,598	R= -0,177 p= 0,468	R= -0,143 p= 0,558	R= -0,329 p= 0,183	R= -0,311 p= 0,21	R= 0,024 p= 0,908	R= 0,049 p= 0,814
Ilo akut PVR abs	R= 0,025 p= 0,919	R= -0,118 p= 0,630	R= 0,116 p= 0,636	R= -0,023 p= 0,926	R= 0,073 p= 0,766	R= -0,092 p= 0,708	R= -0,152 p= 0,547	R= -0,167 p= 0,507	R= 0,002 p= 0,992	R= 0,006 p= 0,976
Ilo akut PVR rel	R= 0,157 p= 0,521	R= 0,164 p= 0,502	R= 0,141 p= 0,566	R= 0,110 p= 0,655	R= -0,123 p= 0,616	R= -0,195 p= 0,423	R= -0,243 p= 0,331	R= -0,221 p= 0,378	R= 0,137 p= 0,513	R= 0,157 p= 0,453
Ilo akut CO abs	R= -0,308 p= 0,2	R= -0,143 p= 0,56	R= 0,091 p= 0,711	R= 0,088 p= 0,719	R= -0,075 p= 0,762	R= 0,021 p= 0,931	R= -0,014 p= 0,955	R= -0,033 p= 0,898	R= -0,027 p= 0,898	R= -0,062 p= 0,769
Ilo akut CO rel	R= -0,091 p= 0,711	R= 0,069 p= 0,779	R= -0,126 p= 0,606	R= 0,001 p= 0,998	R= -0,053 p= 0,829	R= 0,138 p= 0,573	R= -0,065 p= 0,796	R= -0,058 p= 0,819	R= -0,011 p= 0,957	R= 0,002 p= 0,992

**(Legende: 6-MWT= 6-Minuten-Gehtest; NYHA = New York Heart Association; PVR= pulmonaler arterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo= Iloprost; R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)**



### 3.4.3.2 Sildenafil

Hier ergaben sich weder signifikante noch relevante Ergebnisse.

**Tabelle 17: Relevanz und Signifikanz, APAH, Iloprost akut und Sildenafil Langzeit**

	Sil change mPAP abs	Sil change mPAP rel	Sil change PVR abs	Sil change PVR rel	Sil change CI abs	Sil change CI rel	Sil change NYHA abs	Sil change NYHA rel	Sil change 6-MW abs	Sil change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= 0,006 p= 0,969	R= -0,032 p= 0,84	R= -0,07 p= 0,656	R= -0,098 p= 0,532	R= 0,044 p= 0,779	R= 0,076 p= 0,626	R=-0,219 p= 0,199	R= -0,204 p= 0,233	R= -0,129 p= 0,376	R= 0,039 p= 0,792
Ilo akut mPAP rel	R= -0,039 p= 0,804	R= -0,03 p= 0,848	R= -0,112 p= 0,473	R= -0,141 p= 0,367	R= 0,118 p= 0,451	R= 0,143 p= 0,359	R= -0,169 p= 0,323	R= -0,151 p= 0,378	R= 0,008 p= 0,959	R= 0,107 p= 0,463
Ilo akut PVR abs	R= 0,106 p= 0,499	R=-0,002 p= 0,989	R= 0,111 p= 0,477	R= -0,01 p= 0,95	R= 0,039 p= 0,802	R= -0,089 p= 0,569	R= -0,077 p= 0,655	R= -0,073 p= 0,672	R= -0,093 p= 0,526	R= 0,004 p= 0,979
Ilo akut PVR rel	R= -0,02 p= 0,897	R= -0,063 p= 0,69	R= -0,078 p= 0,62	R= -0,183 p= 0,241	R= 0,17 p= 0,277	R= 0,075 p= 0,633	R= -0,017 p= 0,921	R= -0,01 p= 0,956	R= 0,101 p= 0,488	R= 0,19 p= 0,19
Ilo akut CO abs	R= -0,015 p= 0,924	R= 0,067 p= 0,669	R= 0,152 p= 0,33	R= 0,223 p= 0,151	R= -0,185 p= 0,236	R= -0,099 p= 0,527	R= -0,084 p= 0,628	R= -0,067 p= 0,696	R= -0,08 p= 0,585	R= -0,127 p= 0,385
Ilo akut CO rel	R= -0,012 p= 0,941	R= 0,053 p= 0,736	R= -0,056 p= 0,72	R= 0,068 p= 0,667	R= -0,056 p= 0,723	R= 0,092 p= 0,556	R= 0,013 p= 0,941	R= 0,022 p= 0,899	R= -0,045 p= 0,76	R= -0,078 p= 0,595

**(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest; NYHA = New York Heart Association; PVR = pulmonaler arterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo = Iloprost; R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)**

### 3.4.3.3 Bosentan

- Von 24 Patienten lagen Daten zum 6-MWT vor. Hier korreliert der absolute Wert des PVR der Akuttestung negativ relevant (R = -0,546) mit der Änderung des absoluten Wertes des 6-MWT unter Langzeittherapie. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,006) und gilt ebenso für Relativwerte.
- Zudem korreliert hier auch der Absolutwert des PVR aus der Akuttestung negativ relevant (R = -0,598) mit der Änderung des Relativwertes des 6-MWT unter Langzeittherapie mit Bosentan (p = 0,002).
- Gleiches gilt hier auch für den Relativwert des PVR unter der Akuttestung mit inhalativem Iloprost. Dieser korrelieren negativ relevant (R = -0,628) mit der Änderung des Absolutwertes des 6-MWT (p = 0,001) und ebenso negativ relevant (R = -0,44) mit der Änderung des Relativwertes des 6-MWT (p = 0,032) unter Langzeittherapie mit Bosentan.

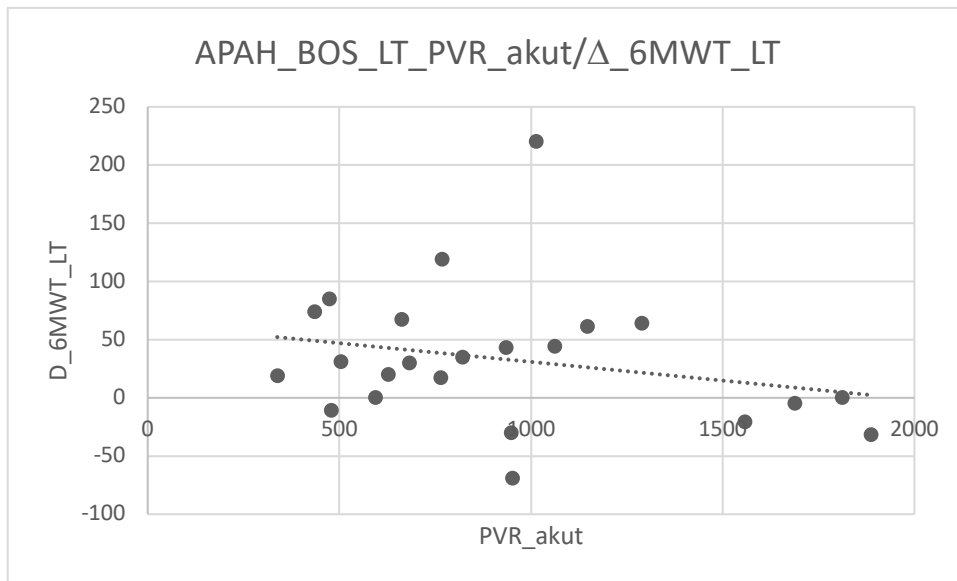


Abbildung 12: APAH, Bosentan LT; PVR akut in dyn x s x cm<sup>-5</sup>, Δ 6-MWT LT in m

Tabelle 18: Relevanz und Signifikanz, APAH, Iloprost akut und Bosentan Langzeit

	Bos change mPAP abs	Bos change mPAP rel	Bos change PVR abs	Bos change PVR rel	Bos change CI abs	Bos change CI rel	Bos change NYHA abs	Bos change NYHA rel	Bos change 6-MW abs	Bos change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= 0,006 p= 0,978	R= 0,005 p= 0,984	R= 0,15 p= 0,516	R= -0,167 p= 0,471	R= 0,24 p= 0,294	R= 0,172 p= 0,457	R= -0,057 p= 0,822	R= -0,057 p= 0,822	R= -0,182 p= 0,394	R= -0,099 p= 0,644
Ilo akut mPAP rel	R= 0,064 p= 0,784	R= 0,063 p= 0,787	R= -0,101 p= 0,664	R= -0,1 p= 0,666	R= 0,146 p= 0,526	R= 0,112 p= 0,629	R= -0,002 p= 0,995	R= -0,002 p= 0,995	R= -0,168 p= 0,433	R= -0,084 p= 0,697
Ilo akut PVR abs	R= -0,237 p= 0,301	R= -0,206 p= 0,370	R= 0,309 p= 0,172	R= 0,227 p= 0,322	R= -0,182 p= 0,429	R= -0,252 p= 0,27	R= 0,221 p= 0,378	R= 0,221 p= 0,378	R= -0,546 p= 0,006	R= -0,598 p= 0,002
Ilo akut PVR rel	R= 0,07 p= 0,764	R= 0,051 p= 0,825	R= 0,202 p= 0,379	R= 0,167 p= 0,470	R= -0,016 p= 0,944	R= -0,045 p= 0,845	R= 0,13 p= 0,606	R= 0,13 p= 0,606	R= -0,628 p= 0,001	R= -0,440 p= 0,032
Ilo akut CO abs	R -0,161 p= 0,486	R= -0,115 p= 0,62	R= -0,258 p= 0,258	R= -0,245 p= 0,284	R= 0,197 p= 0,391	R= 0,156 p= 0,5	R= -0,17 p= 0,5	R= -0,17 p= 0,5	R= 0,192 p= 0,368	R= 0,153 p= 0,475
Ilo akut CO rel	R= -0,035 p= 0,882	R= -0,01 p= 0,967	R= -0,304 p= 0,180	R= -0,27 p= 0,236	R= 0,207 p= 0,368	R= 0,187 p= 0,416	R= -0,192 p= 0,444	R= -0,192 p= 0,444	R= 0,327 p= 0,119	R= 0,341 p= 0,103

(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest; NYHA = New York Heart Association; PVR = pulmonalarterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo = Iloprost; R = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanz)

### 3.5 Pulmonale Hypertonie mit Lungenkrankheit (LDPH)

#### 3.5.1 Erste Fragestellung: Akuttestung mit Iloprost

##### 3.5.1.1 Zeitlicher Verlauf

Bei 122 LD-PH-Patienten wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, in der die akute Ansprache auf das inhalative Prostanoid Iloprost (Ventavis®; Bayer, Berlin) getestet wurde.

Die Analyse ergab, dass 46 Patienten (37,7 %) nach 5 min. die maximale Ansprache auf Iloprost erreichten, 28 (23 %) nach 15 min., 22 Patienten (18 %) sprachen sofort, nach einer Minute maximal, auf das Medikament an, 19 (15,6 %) nach 30 min., 4 (3,3 %) nach 45 min. und 3 Patienten (2,5 %) nach einer Stunde.

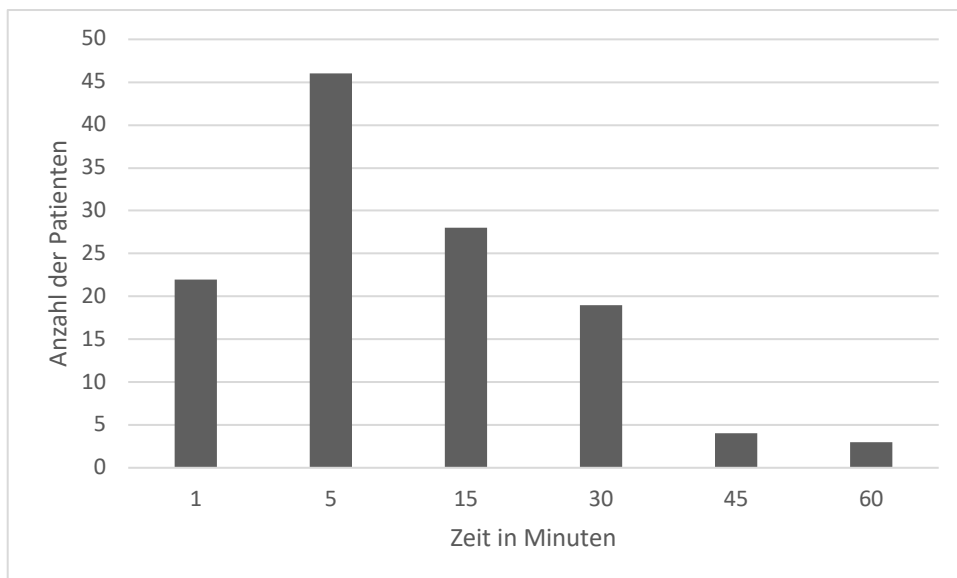


Abbildung 13: LD-PH zeitlicher Verlauf der maximalen Ansprache des mPAP auf Iloprost

### 3.5.1.2 Akute Hämodynamik unter Iloprost

Hinsichtlich der hämodynamischen Parameter (mPAP, PVR, CI) der Akuttestung mit Iloprost brachte die Auswertung folgende Ergebnisse:

- Der mPAP betrug im Mittel in der Baseline-Messung 39,7 mmHg (SD = 11,7 mmHg). Nach der Applikation von Iloprost sank der mPAP um 9,5 mmHg (95%-Konfidenzintervall -10,5/-8,4) auf 30,2 mmHg (SD = 9,3 mmHg). Der Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der PVR liegt im Mittel in der Baseline-Messung bei 621,1 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 379,9 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Nachdem den Patienten während der Testung Iloprost verabreicht wurde, sank der PVR um 236,7 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall -278,5/-195) auf 384,4 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 201,1 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Der Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der CI betrug im Mittel in der Baseline-Messung 2,52 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,61 l/min/m<sup>2</sup>). Nach der Gabe von inhalativem Iloprost während der Testung stieg der CI um 0,2 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall 0,11/0,29) auf 2,72 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,61 l/min/m<sup>2</sup>) an. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 19: Hämodynamik akut Iloprost bei LD-PH**

	Vor	Nach
mPAP	39,7	30,2
PVR	621,1	384,4
CI	2,52	2,72

(Legende: PVR = pulmonalarterieller Widerstand in dyn x s x cm<sup>-5</sup>; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in l/min/m<sup>2</sup>)

### 3.5.2 Zweite Fragestellung: Hämodynamik, 6-MWT, NYHA unter Langzeittherapie

#### 3.5.2.1 Inhalatives Iloprost

Von 12 Patienten, die eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach dem Therapiebeginn mit inhalativem Iloprost verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 53,9 mmHg (SD = 9,6 mmHg) und sank um 4,2 mmHg (95%-Konfidenzintervall -12,9/4,4) auf 49,7 mmHg (SD = 9,1 mmHg) während der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,302$ ).
- Im Mittel lag der PVR vor Therapiebeginn bei 924,9 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 362,6 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Die Kontrolluntersuchung erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,685$ ). Der PVR stieg um 56,67 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall-243,2/356,6) auf 981,6 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 423 dyn x s x cm<sup>-5</sup>).
- Der CI sank im Mittel von 2,17 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,54 l/min/m<sup>2</sup>) um 0,23 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall -0,54/0,08) auf 1,94 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,65 l/min/m<sup>2</sup>). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,128$ ).

Von 12 Patienten mit der Diagnose LD-PH, die eine Therapie mit inhalativem Iloprost begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Bezüglich dieses Parameters stellte sich Folgendes dar:

- Bevor die Patienten eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost begonnen haben, erreichten sie im Mittel eine Strecke von 230,8 m (SD = 110,5 m). Sie steigerten sich während der Therapie um 5,3 m (95%-Konfidenzintervall -22,3/33) auf 236,1 m (SD = 110,4 m) im Mittel. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,68$ ).

Von 12 LD-PH-Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Bezüglich der Überlegung, ob die inhalative Iloprost Therapie einen Einfluss auf diesen Parameter hat, kann Folgendes dargelegt werden:

- Vor der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost hatten die Patienten einen NYHA von 3,75 (SD = 0,45). Nachdem sie mit dem Prostanoid therapiert wur-

den, lag der NYHA im Mittel bei 3,67 (SD = 0,49), sank also um 0,08 (95%-Konfidenzintervall -0,41/0,24). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,586$ ).

**Tabelle 20: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost bei LD-PH**

	Vor	Nach
mPAP	53,9	49,7
PVR	924,9	981,6
CI	2,17	1,94
6-MWT	230,8	236,1

*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest  $\approx$  zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*

### 3.5.2.2 Sildenafil

Von 46 Patienten, die eine Therapie mit Sildenafil begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach Therapiebeginn verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 43,9 mmHg (SD = 9,7 mmHg) und sank um 3,4 mmHg (95%-Konfidenzintervall -6/-0,8) auf 40,5 mmHg (SD = 11,7 mmHg) während der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p = 0,011$ ).
- Der PVR betrug vor der Therapie 744,2  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 389,2  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ). Die Kontrolluntersuchung erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,014$ ). Der PVR sank um 88,9  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (95%-Konfidenzintervall -158,9/-18,9) auf 655,3  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 381,3  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ).
- Der CI stieg von 2,32  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,73  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) um 0,07  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (95%-Konfidenzintervall -0,07/0,22) auf 2,39  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,67  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,323$ ).

Von 49 Patienten mit der Diagnose LD-PH, die eine Langzeittherapie mit Sildenafil begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Folgendes stellte sich zu diesem Parameter dar:

- Vor der Therapie mit Sildenafil erreichten sie im Mittel eine Strecke von 248,1 m (SD = 106,8 m). Sie steigerten sich unter der Therapie im Mittel um 5,1 m (95%-Konfidenzintervall -14,82/25) auf 253,2 m (SD = 124,8). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,61$ ).

Von 45 Patienten mit der Diagnose LD-PH, die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten, lagen Daten zum NYHA vor. Hier zeigte sich Folgendes:

- Vor der Langzeittherapie mit Sildenafil hatten die Patienten im Mittel einen NYHA von 3,36 (SD = 0,7). Nachdem sie mit Sildenafil therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 3,38 (SD = 0,7), stieg also um 0,02 (95%-Konfidenzintervall - 0,16/0,21). Dieses Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,811$ ).

**Tabelle 21: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Sildenafil bei LD-PH**

	Vor	Nach
mPAP	43,9	40,5
PVR	744,2	655,3
CI	2,32	2,39
6-MWT	248,1	253,2

*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest  $\approx$  zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*

### 3.5.2.3 Bosentan

Von 6 Patienten, die eine Langzeittherapie mit Bosentan begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach dem Therapiebeginn verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 44,3 mmHg (SD = 8,8 mmHg) und sank um 4,1 mmHg (95%-Konfidenzintervall -12,75/4,42) auf 40,2 mmHg (SD = 5,9 mmHg) während der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,268$ ).
- Der PVR lag im Mittel vor Therapiebeginn bei 611,3  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 261,0  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ). Die Kontrolluntersuchung erbrachte kein statistisch

signifikantes Ergebnis ( $p = 0,876$ ). Der PVR sank um  $23,2 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (95%-Konfidenzintervall  $-387/-340,7$ ) auf  $588,2 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  ( $\text{SD} = 188,8 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ).

- Der CI sank von  $2,56 \text{ l/min/m}^2$  ( $\text{SD} = 0,5 \text{ l/min/m}^2$ ) um  $0,07 \text{ l/min/m}^2$  (95%-Konfidenzintervall  $-1,2/1,06$ ) auf  $2,49 \text{ l/min/m}^2$  ( $\text{SD} = 0,61 \text{ l/min/m}^2$ ). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,872$ ).

Von 7 Patienten mit der Diagnose LD-PH, die eine Langzeittherapie mit Bosentan begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Folgendes stellte sich zu diesem Parameter dar:

- Vor der Therapie mit Bosentan erreichten sie im Mittel eine Strecke von  $211,7 \text{ m}$  ( $\text{SD} = 69,2 \text{ m}$ ). Sie verschlechterten sich während der Therapie im Mittel um  $30,9 \text{ m}$  (95%-Konfidenzintervall  $-100,3/38,4$ ) auf  $180,8 \text{ m}$  ( $\text{SD} = 95,8$ ). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,317$ ).

Von 8 Patienten mit der Diagnose LD-PH, die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten, lagen Daten zum NYHA vor. Hier zeigte sich Folgendes:

- Vor der Langzeittherapie mit Bosentan hatten die Patienten im Mittel einen NYHA von  $3,38$  ( $\text{SD} = 0,52$ ). Nachdem sie mit Bosentan therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei  $3,63$  ( $\text{SD} = 0,52$ ), stieg also um  $0,25$  (95%-Konfidenzintervall  $-0,137/0,637$ ). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,17$ ).

**Tabelle 22: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Bosentan bei LD-PH**

	Vor	Nach
mPAP	44,3	40,2
PVR	611,3	588,2
CI	2,56	2,49
6-MWT	211,7	180,8

*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest  $\approx$  zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l/min/m}^2$ )*



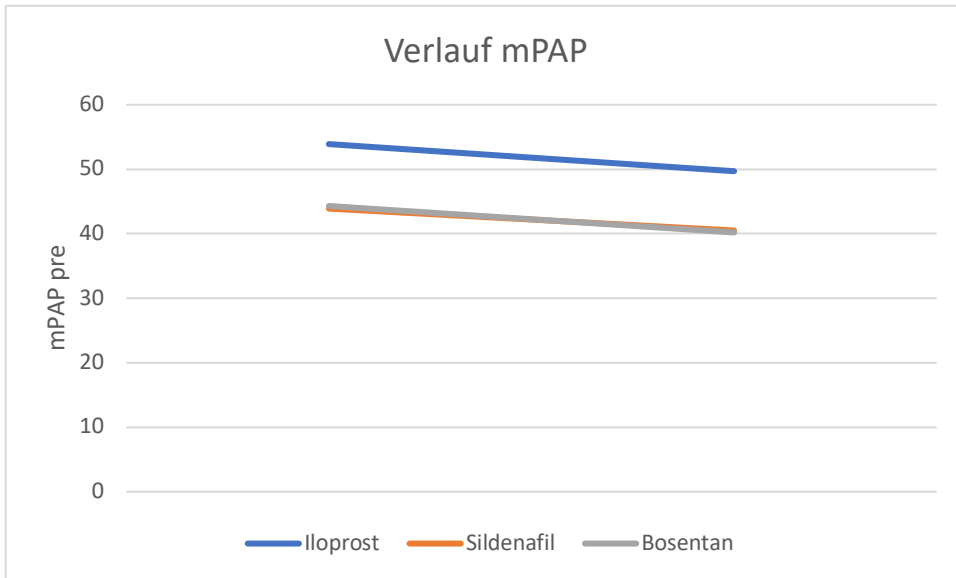


Abbildung 14: LD-PH, Verlauf mPAP in mmHg

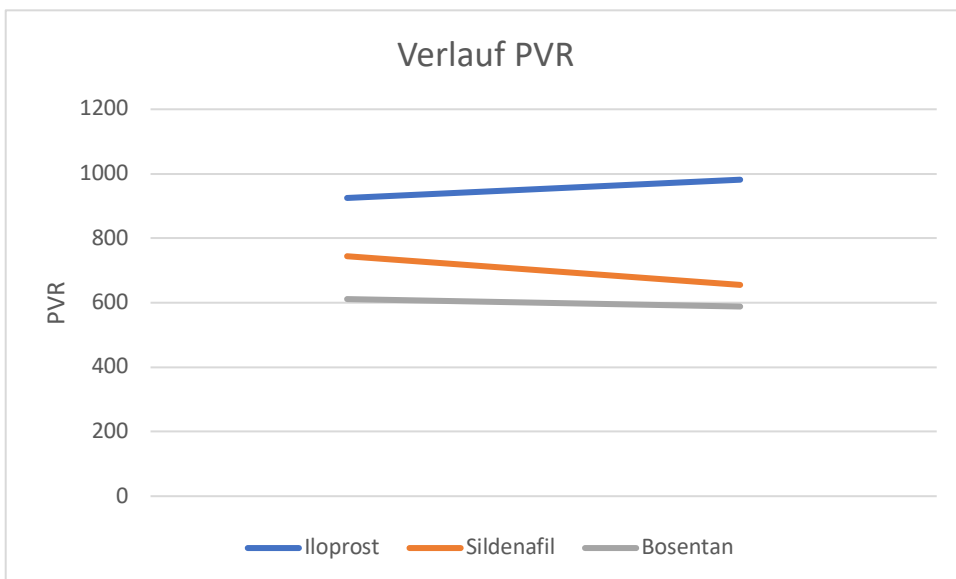


Abbildung 15: LD-PH, Verlauf PVR in dyn x s x cm<sup>-5</sup>

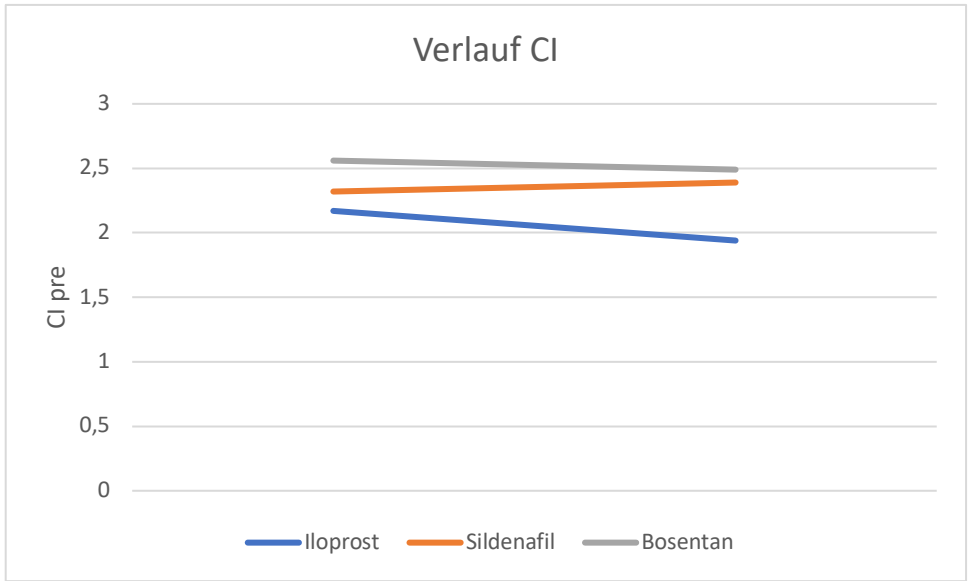


Abbildung 16: LD-PH, Verlauf CI in l/min/m<sup>2</sup>

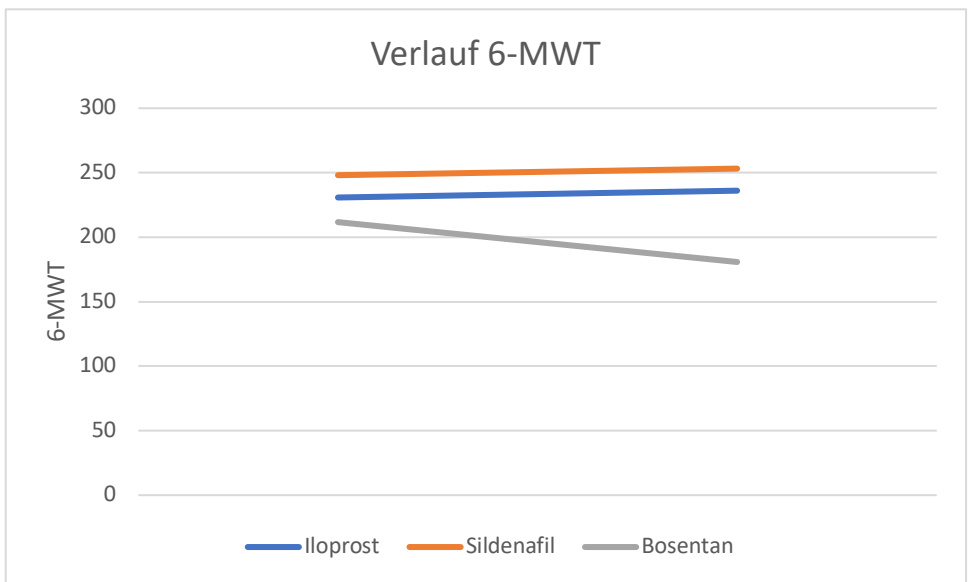


Abbildung 17: LD-PH, Verlauf 6-MWT in m

### 3.5.3 Dritte Fragestellung: Ableitung einer Prognose für den Erfolg einer Langzeittherapie anhand der akuten Hämodynamik unter Iloprost

#### 3.5.3.1 Inhalatives Iloprost

Anhand von 7 Patienten kann folgendes gezeigt werden:

- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung unter Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des mPAP von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = 0,71$ ). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,043$ ).
- Gleiches gilt hier auch für den Relativwert des mPAP unter der Akuttestung mit inhalativem Iloprost. Dieser korrelieren relevant ( $R = 0,821$ ) mit der Änderung des Absolutwertes des mPAP ( $p = 0,023$ ) und ebenso relevant ( $R = 0,808$ ) mit der Änderung des Relativwertes des mPAP ( $p = 0,028$ ) unter der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost.
- Tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,068$ ) korreliert zudem relevant ( $R = 0,72$ ) der Absolutwert des mPAP unter Akuttestung mit Iloprost mit der Änderung des Relativwertes des mPAP, bei Patienten die in der Langzeittherapie Iloprost erhielten.

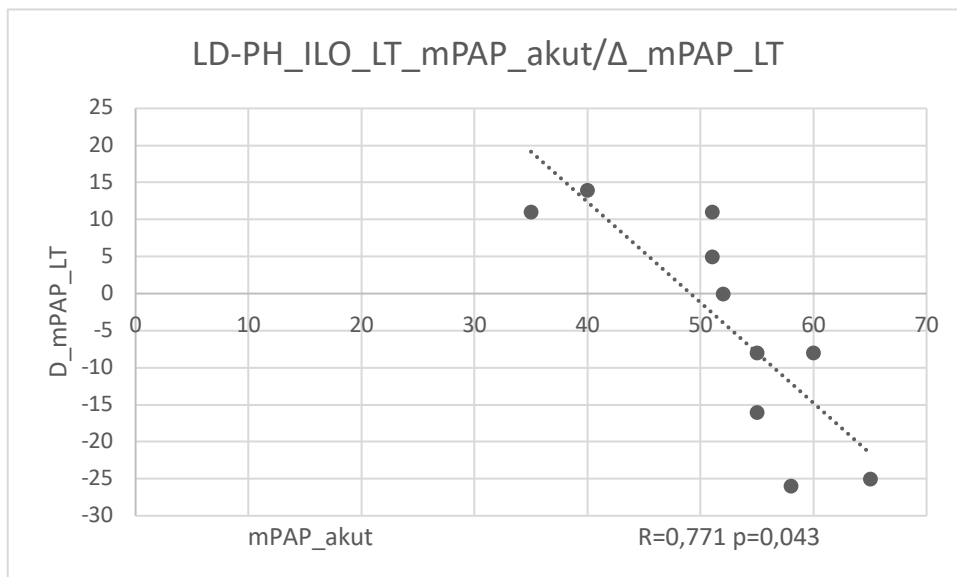
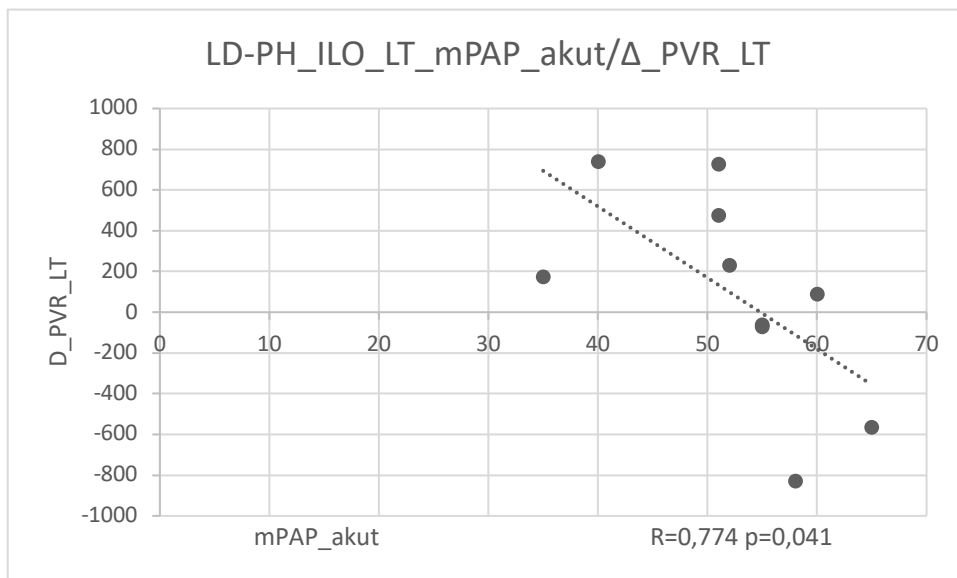


Abbildung 18: LD-PH, Iloprost LT, mPAP akut in mmHg,  $\Delta$  mPAP LT in mmHg

- Der absolute Wert des mPAP unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant, mit der Änderung des absoluten Wertes des PVR von Patienten, die in Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = 0,774$ ). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,041$ ). Hier gilt dies ebenso für Relativwerte in der Akuttestung.
- Tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,052$ ) korreliert zudem der Relativwert des mPAP unter der Akuttestung mit Iloprost, mit den Absolutwerten des PVR, bei Patienten die in der Lagzeittherapie Iloprost erhielten. ( $R = 0,75$ ).
- Tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,056$ ) korreliert zudem der Relativwert des mPAP unter der Akuttestung mit Iloprost, mit den Relativwerten des PVR, bei Patienten die in der Lagzeittherapie Iloprost erhielten. ( $R = 0,75$ ).



**Abbildung 19: LD-PH, Iloprost LT, mPAP akut in mmHg,  $\Delta$  PVR LT in  $\text{dyn x s x cm}^{-5}$**

- Der absolute Wert des PVR unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant, mit der Änderung des absoluten Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = 0,683$ ). Dieses Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,091$ ).

Für 9 Patienten können Angaben bezüglich der dritten Fragestellung zum NYHA gemacht werden:

- Der absolute Wert des mPAP unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des NYHA von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = 0,643$ ). Dieses Ergebnis ist statistisch grenzwertig signifikant ( $p = 0,062$ ).

- Der absolute Wert des CO unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des NYHA von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten (R = -0,767). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,016).
- Der relative Wert des CO unter Iloprost in der Akuttestung korreliert negativ relevant mit der Änderung des NYHA von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten. (R = -0,697). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,037).
- Der absolute Wert des PVR unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des NYHA von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten. (R = 0,687). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,041).
- Der relative Wert des PVR unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant mit der Änderung des NYHA von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten. (R = 0,697). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,03).

**Tabelle 23: Relevanz und Signifikanz, LDPH, Iloprost akut und Iloprost Langzeit**

	Ilo change mPAP abs	Ilo change mPAP rel	Ilo change PVR abs	Ilo change PVR rel	Ilo change CI abs	Ilo change CI rel	Ilo change NYHA abs	Ilo change NYHA rel	Ilo change 6-MWT abs	Ilo change 6-MWT rel
Ilo akut mPAP abs	R= 0,71 p= 0,043	R= 0,72 p= 0,068	R= 0,774 p= 0,041	R= 0,665 p= 0,103	R= -0,319 p= 0,485	R= -0,239 p= 0,606	R= 0,643 p= 0,062	R= 0,643 p= 0,062	R= -0,255 p= 0,542	R= -0,153 p= 0,718
Ilo akut mPAP rel	R= 0,821 p= 0,023	R= 0,808 p= 0,028	R= 0,750 p= 0,052	R= 0,743 p= 0,056	R= -0,226 p= 0,626	R= -0,144 p= 0,758	R= 0,46 p= 0,213	R= 0,46 p= 0,213	R= 0,04 p= 0,925	R= 0,131 p= 0,758
Ilo akut PVR abs	R= 0,645 p= 0,118	R= 0,535 p= 0,216	R= 0,683 p= 0,091	R= 0,414 p= 0,356	R= -0,268 p= 0,562	R= -0,192 p= 0,68	R= 0,687 p= 0,041	R= 0,687 p= 0,041	R= -0,519 p= 0,187	R= -0,45 p= 0,263
Ilo akut PVR rel	R= 0,61 p= 0,146	R= 0,533 p= 0,218	R= 0,522 p= 0,23	R= 0,335 p= 0,463	R= 0,122 p= 0,794	R= 0,176 p= 0,705	R= 0,697 p= 0,03	R= 0,697 p= 0,03	R= -0,385 p= 0,347	R= -0,2 p= 0,635
Ilo akut CO abs	R= -0,509 p= 0,243	R= -0,455 p= 0,305	R= -0,422 p= 0,346	R= -0,279 p= 0,544	R= -0,155 p= 0,741	R= -0,18 p= 0,7	R= -0,767 p= 0,016	R= -0,767 p= 0,016	R= 0,368 p= 0,37	R= 0,185 p= 0,662
Ilo akut CO rel	R= -0,641 p= 0,12	R= -0,562 p= 0,189	R= -0,592 p= 0,162	R= -0,388 p= 0,39	R= -0,006 p= 0,99	R= -0,053 p= 0,91	R= -0,697 p= 0,037	R= -0,697 p= 0,037	R= 0,436 p= 0,28	R= 0,274 p= 0,511

**(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest; NYHA = New York Heart Association; PVR = pulmonaler arterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo = Iloprost; R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)**

### 3.5.3.2 Sildenafil

Hier ergaben sich weder relevante noch statistisch signifikante Ergebnisse.

**Tabelle 27: Relevanz und Signifikanz, LDPH, Iloprost akut und Sildenafil Langzeit**

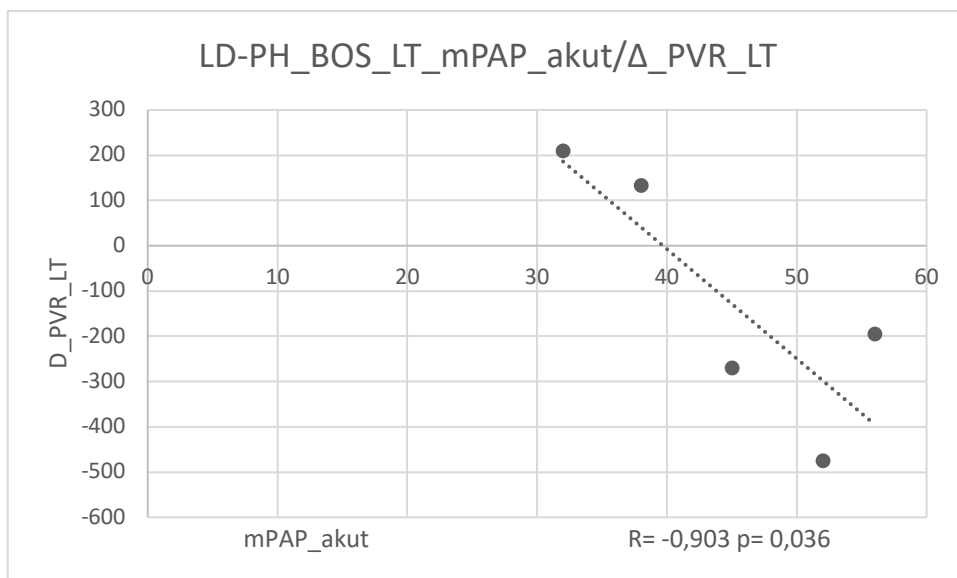
	Sil change mPAP abs	Sil change mPAP rel	Sil change PVR abs	Sil change PVR rel	Sil change CI abs	Sil change CI rel	Sil change NYHA abs	Sil change NYHA rel	Sil change 6-MWT abs	Sil change 6-MWT rel
Ilo akut mPAP abs	R= 0,19 p= 0,239	R= 0,166 p= 0,306	R= -0,04 p= 0,979	R= -0,087 p= 0,594	R= 0,247 p= 0,125	R= 0,152 p= 0,349	R= -0,135 p= 0,44	R= -0,126 p= 0,72	R= -0,004 p= 0,978	R= 0,037 p= 0,815
Ilo akut mPAP rel	R= 0,216 p= 0,182	R= 0,205 p= 0,204	R= -0,03 p= 0,853	R= -0,121 p= 0,456	R= 0,304 p= 0,056	R= 0,14 p= 0,39	R= -0,1111 p= 0,527	R= -0,103 p= 0,555	R= -0,021 p= 0,894	R= 0,015 p= 0,926
Ilo akut PVR abs	R= -0,069 p= 0,674	R= -0,084 p= 0,605	R= 0,13 p= 0,422	R= -0,01 p= 0,951	R= 0,028 p= 0,865	R= 0,064 p= 0,694	R= -0,229 p= 0,185	R= -0,231 p= 0,181	R= 0,098 p= 0,536	R= 0,153 p= 0,333
Ilo akut PVR rel	R= 0,095 p= 0,559	R= 0,08 p= 0,624	R= 0,035 p= 0,831	R= -0,059 p= 0,718	R= 0,235 p= 0,144	R= 0,158 p= 0,332	R= -0,263 p= 0,127	R= -0,269 p= 0,118	R= 0,137 p= 0,386	R= 0,166 p= 0,292
Ilo akut CO abs	R= 0,116 p= 0,476	R= 0,129 p= 0,429	R= -0,007 p= 0,966	R= 0,004 p= 0,979	R= -0,065 p= 0,692	R= -0,166 p= 0,306	R= 0,205 p= 0,236	R= 0,214 p= 0,218	R= -0,098 p= 0,537	R= -0,146 p= 0,358
Ilo akut CO rel	R= 0,139 p= 0,392	R= 0,148 p= 0,361	R= -0,06 p= 0,712	R= 0,01 p= 0,949	R= -0,083 p= 0,611	R= -0,175 p= 0,279	R= 0,21 p= 0,225	R= 0,22 p= 0,204	R= -0,123 p= 0,437	R= -0,176 p= 0,264

**(Legende: 6-MWT= Sechs-Minuten Gehstest; NYHA= New York Heart Association; PVR= pulmonal-arterieller Widerstand; mPAP=mittlerer pulmonal-arterieller Druck; CI= Cardiac Index, Ilo= Iloprost, Sil= Sildenafil, R= Korrelationskoeffizient, p= Signifikanz)**

### 3.5.3.3 Bosentan

Anhand von 5 Patienten zeigt sich:

- Der relative Wert des mPAP unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten (R = -0,903). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,036).
- Ebenso korreliert der relative Wert des mPAP unter Iloprost in der Akuttestung negativ relevant mit der Änderung des relativen Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten. (R = -0,894). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,041).



**Abbildung 20: LD-PH, Bosentan LT, mPAP akut in mmHg, Δ PVR LT in dyn x s x cm<sup>-5</sup>**

**Tabelle 24: Relevanz und Signifikanz, LDPH, Iloprost akut und Iloprost Langzeit**

	Bos change mPAP abs	Bos change mPAP rel	Bos change PVR abs	Bos change PVR rel	Bos change CI abs	Bos change CI rel	Bos change NYHA abs	Bos change NYHA rel	Bos change 6-MW abs	Bos change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= 0,116 p= 0,853	R= 0,166 p= 0,789	R= -0,684 p= 0,203	R= -0,505 p= 0,385	R= 0,714 p= 0,286	R= 0,736 p= 0,264	R= -0,081 p= 0,864	R= -0,081 p= 0,864	R= -0,115 p= 0,806	R= -0,071 p= 0,88
Ilo akut mPAP rel	R= -0,579 p= 0,306	R= -0,506 p= 0,385	R= -0,903 p= 0,036	R= -0,894 p= 0,041	R= 0,741 p= 0,259	R= 0,645 p= 0,355	R= 0,158 p= 0,735	R= 0,158 p= 0,735	R= -0,073 p= 0,877	R= -0,003 p= 0,995
Ilo akut PVR abs	R= 0,249 p= 0,687	R= 0,266 p= 0,666	R= 0,649 p= 0,236	R= 0,569 p= 0,317	R= -0,827 p= 0,173	R= -0,865 p= 0,135	R= 0,31 p= 0,49	R= 0,31 p= 0,49	R= 0,458 p= 0,301	R= 0,336 p= 0,42
Ilo akut PVR rel	R= -0,467 p= 0,427	R= -0,412 p= 0,491	R= -0,474 p= 0,42	R= -0,543 p= 0,345	R= 0,071 p= 0,929	R= -0,049 p= 0,951	R= 0 p= 1	R= 0 p= 1	R= 0,191 p= 0,682	R= 0,221 p= 0,633
Ilo akut CO abs	R= -0,721 p= 0,17	R= -0,737 p= 0,155	R= -0,634 p= 0,251	R= -0,714 p= 0,175	R= 0,801 p= 0,199	R= 0,767 p= 0,233	R= 0 p= 1	R= 0 p= 1	R= -0,03 p= 0,95	R= 0,096 p= 0,839
Ilo akut CO rel	R= -0,476 p= 0,417	R= -0,482 p= 0,411	R= -0,695 p= 0,193	R= -0,677 p= 0,209	R= 0,837 p= 0,163	R= 0,843 p= 0,157	R= 0 p= 1	R= 0 p= 1	R= -0,342 p= 0,453	R= -0,223 p= 0,63

**(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest; NYHA = New York Heart Association; PVR = pulmonaler arterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo = Iloprost; Bos = Bosentan, R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)**

### 3.6 Chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

#### 3.6.1 Erste Fragestellung: Akuttestung mit Iloprost

Bei 177 CTEPH-Patienten wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, in der die akute Ansprache auf das inhalative Prostanoid Iloprost (Ventavis®; Bayer, Berlin) getestet wurde.

##### 3.6.1.1 Zeitlicher Verlauf

Die Analyse ergab, dass 62 Patienten (35 %) nach 15 min. die maximale Ansprache auf Iloprost erreichten, 44 (24,9 %) nach 5 min., 30 Patienten (16,9 %) sprachen sofort, nach einer Minute maximal, auf das Medikament an, 32 (18,1 %) nach 30 min., 2 (1,1 %) nach 45 min. und 7 Patienten (4,0 %) nach einer Stunde.

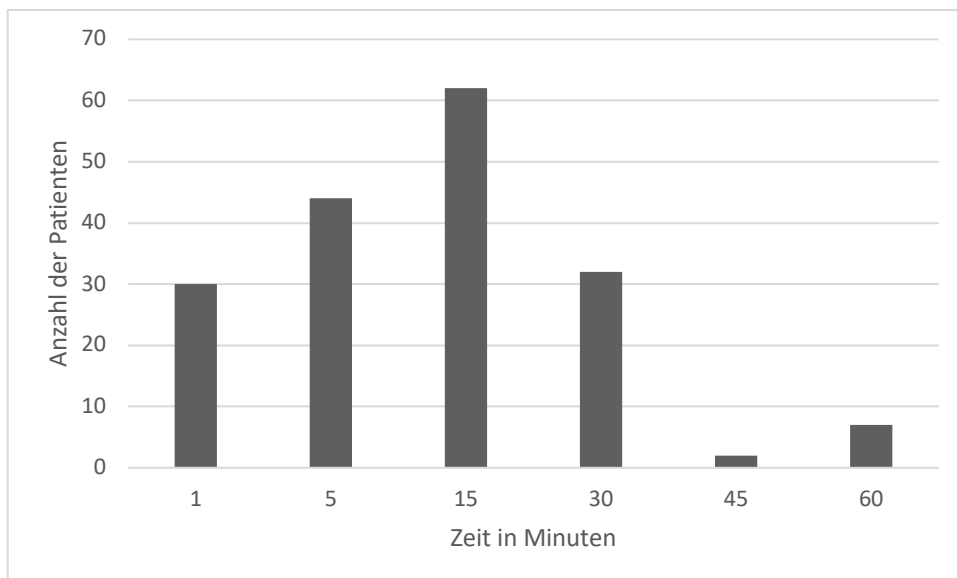


Abbildung 21: CTEPH zeitlicher Verlauf der maximalen Ansprache des PAP auf Iloprost



### 3.6.1.2 Zweite Fragestellung: Akute Hämodynamik unter Iloprost

Hinsichtlich der hämodynamischen Parameter (mPAP, PVR, CI) der Akuttestung mit Iloprost brachte die Auswertung folgende Ergebnisse:

- Der mPAP betrug im Mittel in der Baseline-Messung 47,4 mmHg (SD = 12,8 mmHg). Nach der Applikation von Iloprost sank der mPAP um 6,5 mmHg (95%-Konfidenzintervall -7,4/-5,6) auf 40,9 mmHg (SD = 13,6 mmHg). Der Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der PVR liegt im Mittel in der Baseline-Messung bei 870,6 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 486,4 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Nachdem den Patienten während der Testung Iloprost verabreicht wurde, sank der PVR um 174,6 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall -258,2/-206,4) auf 638,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 393,1 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Der Abfall war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).
- Der CI betrug im Mittel in der Baseline-Messung 2,21 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,62 l/min/m<sup>2</sup>). Nach der Gabe von Iloprost während der Testung stieg der CI um 0,39 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall 0,25/0,36) auf 2,52 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,63 l/min/m<sup>2</sup>) an. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 25: Hämodynamik akut Iloprost bei CTEPH**

	Vor	Nach
mPAP	47,4	40,9
PVR	870,6	638,3
CI	2,21	2,52

(Legende: PVR = pulmonalarterieller Widerstand in dyn x s x cm<sup>-5</sup>; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in l/min/m<sup>2</sup>)

### 3.6.2 Zweite Fragestellung: Hämodynamik, 6-MWT, NYHA unter Langzeittherapie

#### 3.6.2.1 Inhalatives Iloprost

Von 20 Patienten, die eine Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach dem Therapiebeginn mit inhalativem Iloprost verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 52,3 mmHg (SD = 14,2 mmHg) und sank um 1,1 mmHg (95%-Konfidenzintervall -5,4/3,2) auf 51,2 mmHg (SD = 8,7 mmHg) unter der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,601$ ).
- Im Mittel lag der PVR vor Therapiebeginn bei 1138,4 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 436,3 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Die Kontrolluntersuchung erbrachte ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p = 0,08$ ). Der PVR sank um 131 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall -278,9/17) auf 1007,4 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 328,9 dyn x s x cm<sup>-5</sup>).
- Der CI stieg im Mittel von 1,87 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,37 l/min/m<sup>2</sup>) um 0,17 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall -0,01/0,35) auf 2,04 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,43 l/min/m<sup>2</sup>). Das Ergebnis ist tendenziell statistisch nicht signifikant ( $p = 0,062$ ).

Von 20 Patienten mit der Diagnose CTEPH, die eine Therapie mit inhalativem Iloprost begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Bezüglich dieses Parameters stellte sich Folgendes dar:

- Bevor sie eine Langzeittherapie mit Iloprost begonnen haben, erreichten sie im Mittel eine Strecke von 277 m (SD = 83,6 m). Sie steigerten sich während der Therapie um 31 m (95%-Konfidenzintervall -6,3/68,3) auf 308 m (SD = 105,7 m) im Mittel. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,097$ ).

Von 13 IPAH-Patienten lagen Daten zum NYHA vor. Bezüglich der Überlegung, ob die Iloprost Langzeittherapie einen Einfluss auf diesen Parameter hat, kann Folgendes dargestellt werden:

- Vor der Langzeittherapie mit Iloprost hatten die Patienten einen NYHA von 3,54 (SD = 0,52). Nachdem sie mit Iloprost therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 3,62 (SD = 0,65), stieg also um 0,08 (95%-Konfidenzintervall -0,31/0,46). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,673$ ).

**Tabelle 26: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost bei CTEPH**

	Vor	Nach
mPAP	52,3	51,2
PVR	1138,4	1007,4
CI	1,87	2,04
6-MWT	277	308

*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest  $\approx$  zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*

### 3.6.2.2 Sildenafil

Von 75 Patienten, die eine Therapie mit Sildenafil begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach Therapiebeginn verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 49,9 mmHg (SD = 11,1 mmHg) und sank um 2,5 mmHg (95%-Konfidenzintervall -4,9/-0,2) auf 47,4 mmHg (SD = 11,9 mmHg) unter der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p = 0,038$ ).
- Der PVR war vor Therapiebeginn 983,1  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 505,7  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ). Die Kontrolluntersuchung erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,003$ ). Der PVR sank um 151,5  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (95%-Konfidenzintervall -250/-52,9) auf 831,6  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  (SD = 415,1  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ).
- Der CI stieg von 2,16  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,66  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) um 0,12  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (95%-Konfidenzintervall -0,01/0,24) auf 2,28  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  (SD = 0,62  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ). Das Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,07$ ).

Von 83 Patienten mit der Diagnose CTEPH, die eine Langzeittherapie mit Sildenafil begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Folgendes stellte sich zu diesem Parameter dar:

- Vor der Therapie mit Sildenafil erreichten sie im Mittel eine Strecke von 322,7 m (SD = 101 m). Sie steigerten sich unter der Therapie im Mittel um 34,6 m (95%-

Konfidenzintervall 18,9/50,3 m) auf 357,3 m (SD = 103,8 m). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Von 73 Patienten mit der Diagnose IPAH, die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten, lagen Daten zum NYHA vor. Hier zeigt sich Folgendes:

- Vor der Langzeittherapie mit Sildenafil hatten die Patienten im Mittel einen NYHA von 3,26 (SD = 0,73). Nachdem sie mit Sildenafil therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 3 (SD = 0,58), sank also um 0,26 (95%-Konfidenzintervall - 0,42/-0,1). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,002$ ).

**Tabelle 27: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Sildenafil bei CTEPH**

	Vor	Nach
mPAP	49,9	47,4
PVR	983,1	831,6
CI	2,16	2,28
6-MWT	322,7	357,3

*(Legende: 6-MW = 6-Minuten-Gehtest ≈ zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*

### 3.6.2.3 Bosentan

Von 15 Patienten, die eine Langzeittherapie mit Bosentan begonnen haben, konnten die Daten bezüglich einer Untersuchung vor und nach dem Therapiebeginn verwendet werden.

- In dieser Gruppe lag der Mittelwert des mPAP vor der Therapie bei 44,9 mmHg (SD = 13,2 mmHg) und sank um 2 mmHg (95%-Konfidenzintervall -8,4/4,4) auf 42,9 mmHg (SD = 10,6 mmHg) während der Therapie. Diese Veränderung ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,513$ ).
- Der PVR lag im Mittel vor Therapiebeginn bei 823,1 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 290 dyn x s x cm<sup>-5</sup>). Die Kontrolluntersuchung erbrachte ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,079$ ). Der PVR sank um 144 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (95%-Konfidenzintervall -306,9/18,8) auf 679,1 dyn x s x cm<sup>-5</sup> (SD = 266,4 dyn x s x cm<sup>-5</sup>).
- Der CI stieg von 2,08 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,35 l/min/m<sup>2</sup>) um 0,34 l/min/m<sup>2</sup> (95%-Konfidenzintervall 0,05/0,64) auf 2,42 l/min/m<sup>2</sup> (SD = 0,47 l/min/m<sup>2</sup>). Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,024$ ).

Von 19 Patienten mit der Diagnose CTEPH, die eine Langzeittherapie mit Bosentan begonnen haben, lagen Daten zum 6-MWT vor. Folgendes stellte sich zu diesem Parameter dar:

- Vor der Therapie mit Bosentan erreichten sie im Mittel eine Strecke von 279,6 m (SD = 111,7 m). Sie steigerten sich während der Therapie im Mittel um 23,6 m (95%-Konfidenzintervall -17/64,3) auf 303,2 m (SD = 111,6 m). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,237$ ).

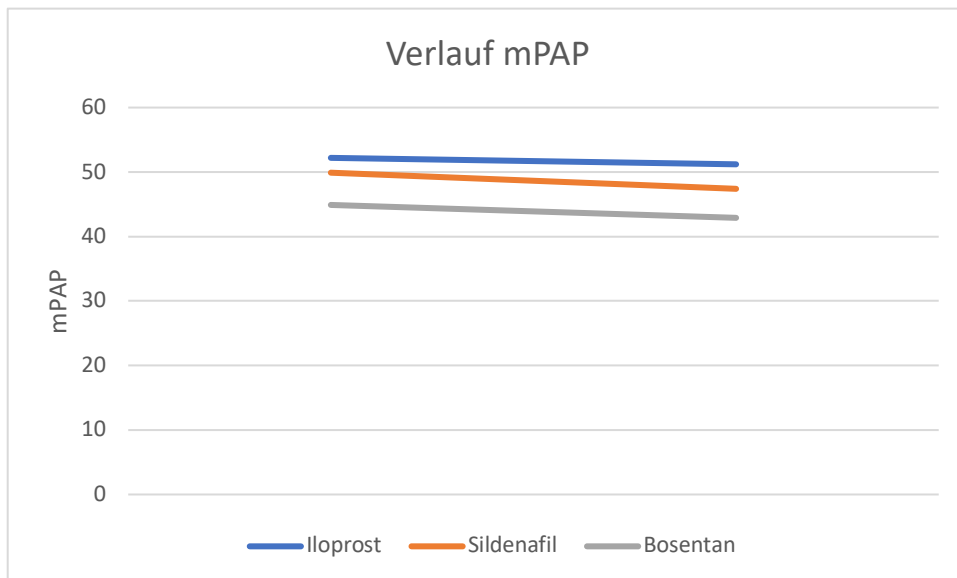
Von 20 Patienten mit der Diagnose CTEPH, die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten, lagen Daten zum NYHA vor. Hier zeigte sich Folgendes:

- Vor der Langzeittherapie mit Bosentan hatten die Patienten im Mittel einen NYHA von 3,45 (SD = 0,51). Nachdem sie mit Bosentan therapiert wurden, lag der NYHA im Mittel bei 3,35 (SD = 0,59), sank also um 0,1 (95%-Konfidenzintervall -0,24/-0,04). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ( $p = 0,163$ ).

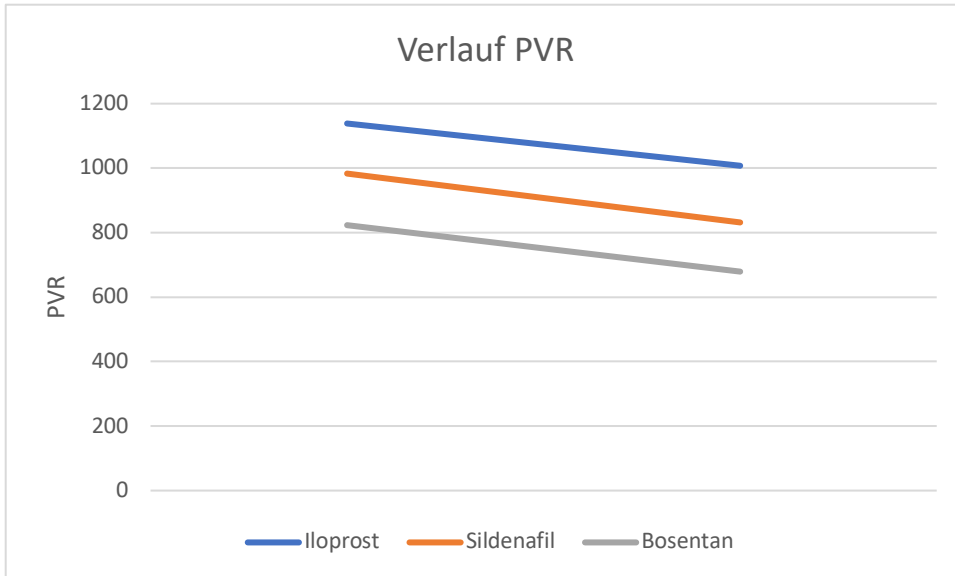
**Tabelle 28: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Bosentan bei CTEPH**

	Vor	Nach
mPAP	44,9	42,9
PVR	823,1	679,1
CI	2,08	2,42
6-MWT	279,6	303,2

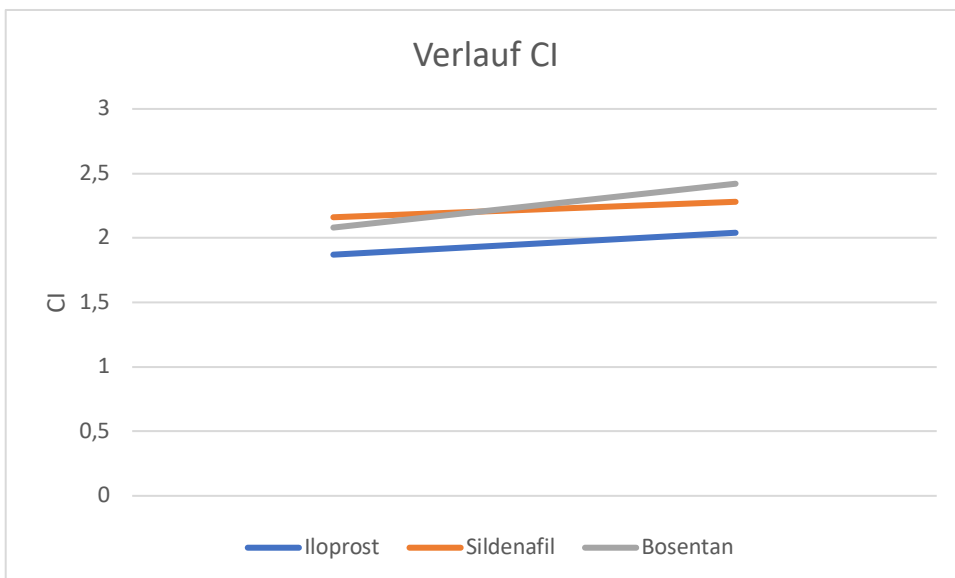
*(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest ≈ zurückgelegte Gehstrecke innerhalb von 6 Minuten; PVR = pulmonalarterieller Widerstand in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg; CI = Cardiac Index in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ )*



**Abbildung 22: CTEPH, Verlauf mPAP in mmHg**



**Abbildung 23: CTEPH, Verlauf PVR in dyn x s x cm<sup>-5</sup>**



**Abbildung 24: CTEPH, Verlauf CI in l/min/m<sup>2</sup>**

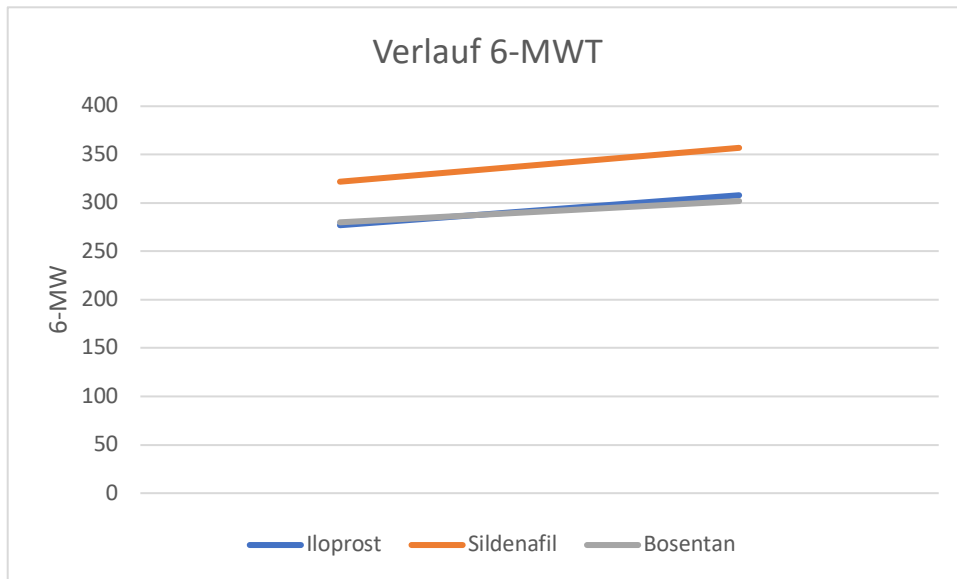


Abbildung 25: CTEPH, Verlauf 6-MWT in m

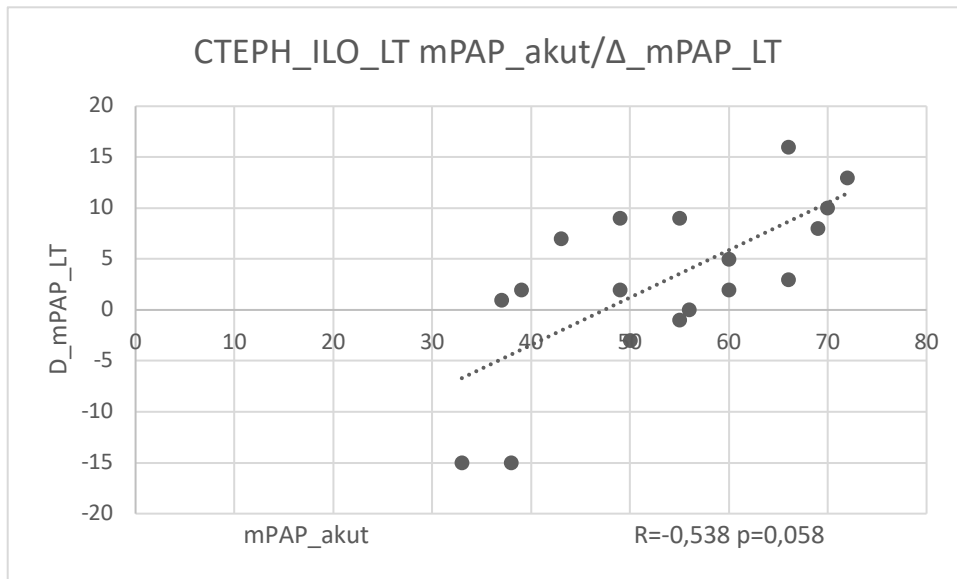
### 3.6.3 Dritte Fragestellung: Ableitung einer Prognose für den Erfolg einer Langzeittherapie anhand der akuten Hämodynamik unter Iloprost

#### 3.6.3.1 Inhalatives Iloprost

Anhand von 13 Patienten kann Folgendes gezeigt werden:

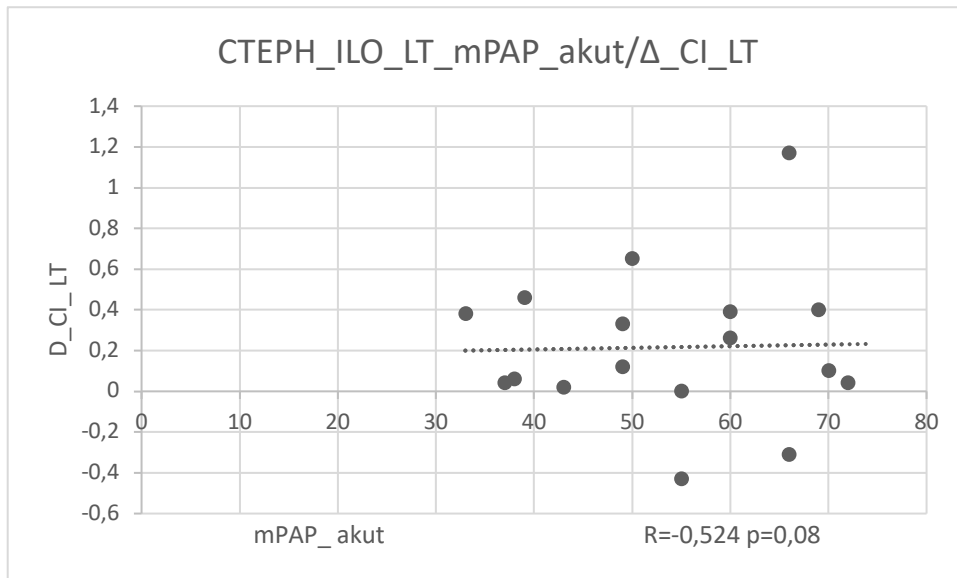
- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung unter Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des mPAP von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = -0,538$ ). Dieses Ergebnis ist grenzwertig statistisch signifikant ( $p = 0,058$ ).
- Zudem korreliert hier auch der Absolutwert des mPAP aus der Akuttestung relevant ( $R = -0,578$ ) mit der Änderung des Relativwertes des mPAP unter Langzeittherapie mit Iloprost. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,039$ ).
- Gleiches gilt hier auch für den Relativwert des mPAP unter der Akuttestung mit Iloprost. Dieser korreliert relevant ( $R = -0,701$ ) mit der Änderung des Absolutwertes des mPAP ( $p = 0,008$ ) und ebenso relevant ( $R = -0,739$ ) mit der Änderung des Relativwertes des mPAP ( $p = 0,004$ ) unter Langzeittherapie mit Iloprost.





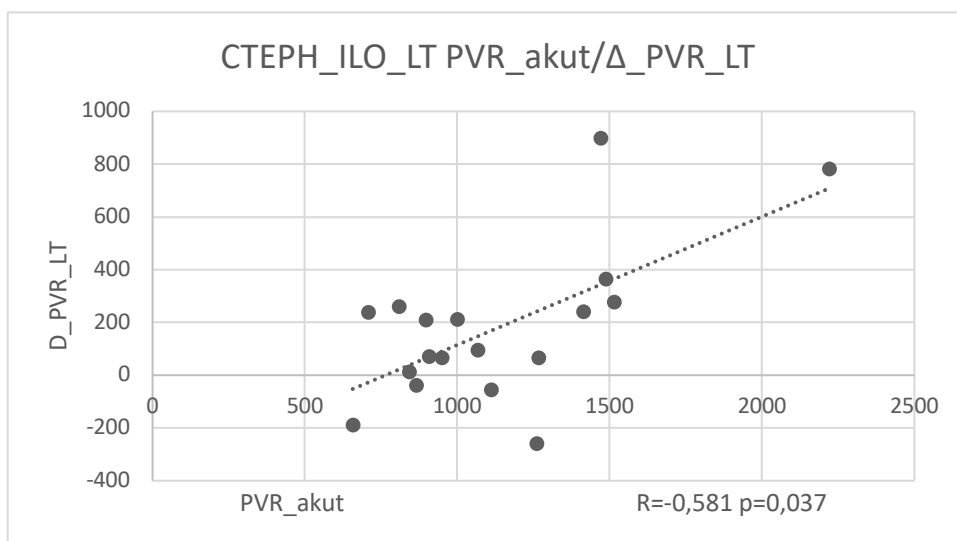
**Abbildung 26: CTEPH, Iloprost LT, mPAP akut in mmHg, Δ mPAP LT in mmHg**

- Der absolute Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des Relativwertes des PVR unter der Langzeittherapie mit Iloprost. (R = -0,513). Dieses Ergebnis ist tendenziell signifikant (p= 0,073).
- Der relative Wert des mPAP aus der Akuttestung mit inhalativem Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des Relativwertes des PVR unter der Langzeittherapie mit Iloprost. (R = -0,65). Dieses Ergebnis ist signifikant (p= 0,016).
- Der absolute Wert des mPAP unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten (R = -0,524). Dieses Ergebnis grenzwertig statistisch signifikant (p = 0,08).
- Zudem korreliert hier auch der Absolutwert des mPAP aus der Akuttestung relevant (R = -0,586) mit der Änderung des Relativwertes des CI unter Langzeittherapie mit Iloprost. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,045).
- Gleiches gilt hier auch für den Relativwert des mPAP unter der Akuttestung mit Iloprost. Dieser korreliert relevant (R = -0,631) mit der Änderung des Absolutwertes des CI (p = 0,028) und ebenso relevant (R = -0,665) mit der Änderung des Relativwertes des CI (p = 0,018) unter Langzeittherapie mit Iloprost.



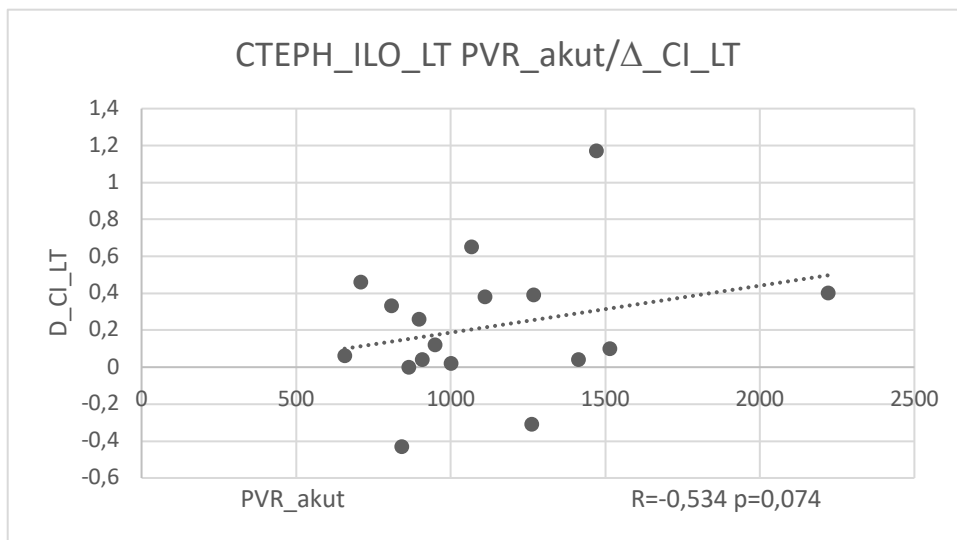
**Abbildung 27: CTEPH, Iloprost LT, mPAP akut in mmHg, Δ CI LT in l/min/m<sup>2</sup>**

- Der relative Wert des PVR aus der Akuttestung unter Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R=-0,581$ ). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p=0,037$ ).
- Ebenso korreliert der relative Wert des PVR unter Iloprost in der Akuttestung negativ relevant mit der Änderung des relativen Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie Iloprost erhielten. ( $R = -0,719$ ). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,006$ ).



**Abbildung 28: CTEPH, Iloprost LT, PVR akut in dyn x s x cm<sup>-5</sup>, Δ PVR LT in dyn x s x cm<sup>-5</sup>**

- Der relative Wert des PVR unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = -0,534$ ). Dieses Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,074$ ).
- Ebenso korreliert der relative Wert des PVR unter Iloprost in der Akuttestung negativ relevant mit der Änderung des relativen Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie Iloprost erhielten. ( $R = -0,535$ ). Dieses Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,073$ ).



**Abbildung 29: CTEPH, Iloprost LT, PVR akut in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ,  $\Delta$  CI LT in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$**

- Der relative Wert des PVR unter Iloprost in der Akuttestung korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des mPAP von Patienten, die in der Langzeittherapie inhalatives Iloprost erhielten ( $R = -0,636$ ). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p = 0,019$ ).
- Ebenso korreliert der relative Wert des PVR unter Iloprost in der Akuttestung negativ relevant mit der Änderung des relativen Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie Iloprost erhielten. ( $R = -0,535$ ). Dieses Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,073$ ).

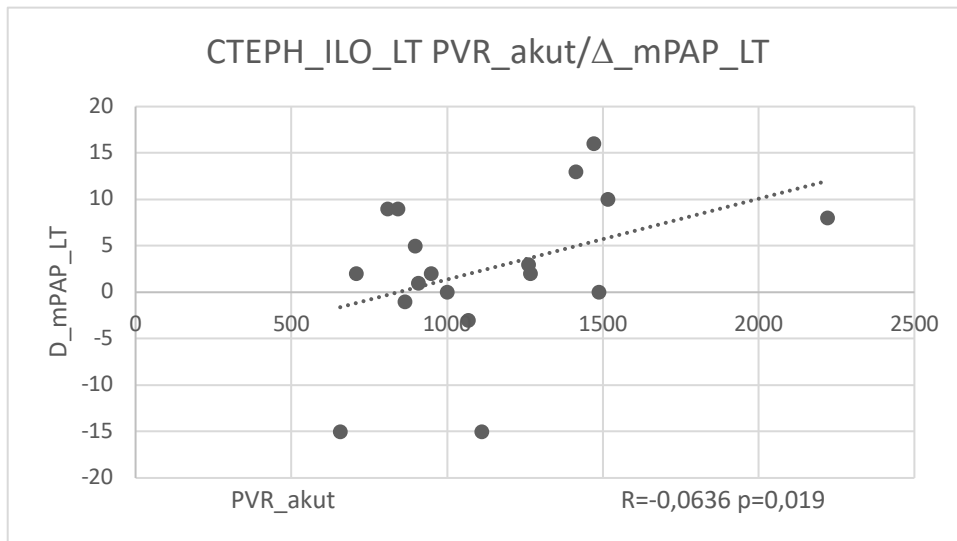


Abbildung 30: CTEPH, Iloprost LT, PVR akut in dyn x s x cm<sup>-5</sup>, Δ mPAP LT in mmHg

Tabelle 29: Relevanz und Signifikanz, CTEPH, Iloprost akut und Iloprost Langzeit

	Ilo change mPAP abs	Ilo change mPAP rel	Ilo change PVR abs	Ilo change PVR rel	Ilo change CI abs	Ilo change CI rel	Ilo change NYHA abs	Ilo change NYHA rel	Ilo change 6-MWT abs	Ilo change 6-MWT rel
Ilo akut mPAP abs	R= -0,538 p= 0,058	R= -0,578 p= 0,039	R= -0,135 p= 0,66	R= -0,513 p= 0,073	R= -0,524 p= 0,08	R= -0,586 p= 0,045	R= 0,314 p= 0,348	R= 0,333 p= 0,317	R= 0,211 p= 0,434	R= 0,304 p= 0,252
Ilo akut mPAP rel	R= -0,701 p= 0,008	R= -0,739 p= 0,004	R= -0,299 p= 0,32	R= -0,65 p= 0,016	R= -0,631 p= 0,028	R= -0,665 p= 0,018	R= 0,266 p= 0,429	R= 0,291 p= 0,386	R= 0,312 p= 0,24	R= 0,393 p= 0,132
Ilo akut PVR abs	R= 0,145 p= 0,637	R= -0,019 p= 0,95	R= 0,076 p= 0,804	R= -0,071 p= 0,819	R= -0,021 p= 0,948	R= -0,061 p= 0,85	R= 0,141 p= 0,68	R= 0,115 p= 0,736	R= -0,417 p= 0,108	R= -0,361 p= 0,169
Ilo akut PVR rel	R= -0,636 p= 0,019	R= -0,741 p= 0,004	R= -0,581 p= 0,037	R= -0,719 p= 0,006	R= -0,534 p= 0,074	R= -0,535 p= 0,073	R= -0,075 p= 0,826	R= -0,1 p= 0,769	R= 0,153 p= 0,572	R= 0,254 p= 0,343
Ilo akut CO abs	R= -0,066 p= 0,831	R= 0,001 p= 0,998	R= 0,376 p= 0,206	R= 0,093 p= 0,763	R= -0,211 p= 0,511	R= -0,24 p= 0,453	R= 0,01 p= 0,977	R= 0,03 p= 0,93	R= 0,095 p= 0,726	R= 0,053 p= 0,844
Ilo akut CO rel	R= -0,14 p= 0,649	R= -0,066 p= 0,83	R= 0,295 p= 0,328	R= 0,015 p= 0,962	R= -0,24 p= 0,452	R= -0,281 p= 0,377	R= 0,166 p= 0,626	R= 0,2 p= 0,555	R= 0,192 p= 0,476	R= 0,159 p= 0,557

(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest; NYHA = New York Heart Association; PVR = pulmonaler arterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo = Iloprost; R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)

### 3.6.3.2 Sildenafil

Anhand von 69 Patienten kann Folgendes gezeigt werden:

- Der relative Wert des mPAP aus der Akuttestung unter Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten ( $R = 0,431$ ). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

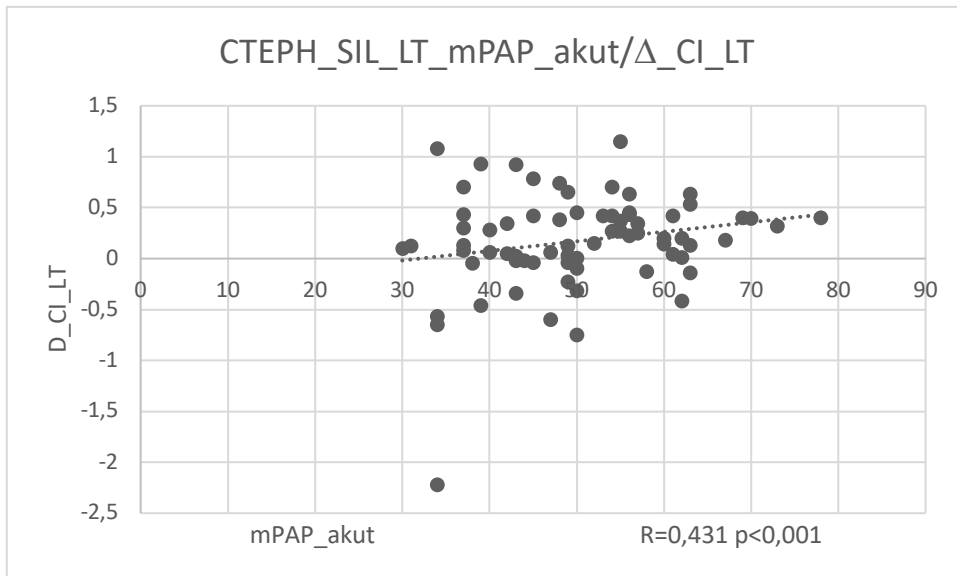
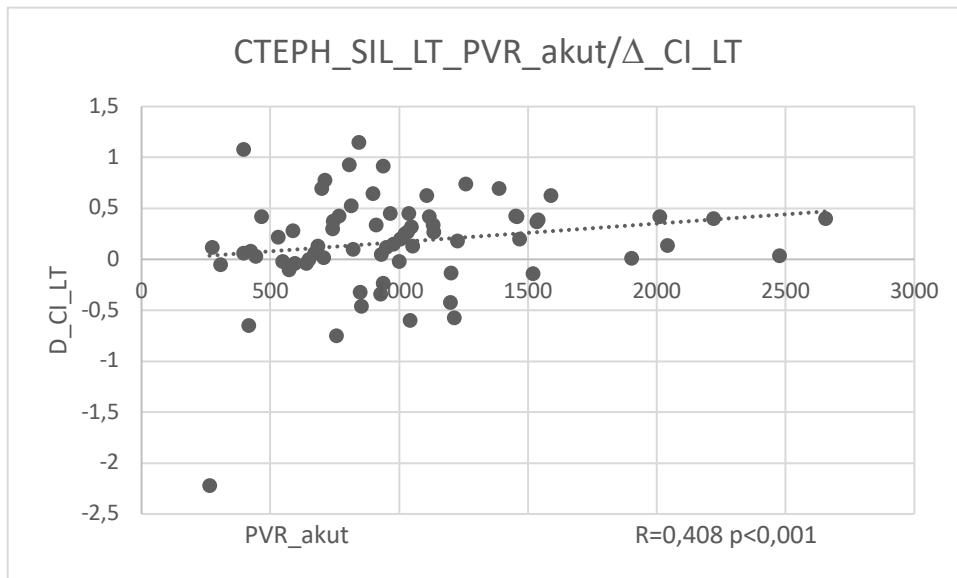


Abbildung 31: CTEPH, Sildenafil LT, mPAP akut in mmHg,  $\Delta$  CI LT in l/min/m<sup>2</sup>

- Der relative Wert des PVR aus der Akuttestung unter Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des relativen Wertes des CI von Patienten, die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten ( $R = 0,408$ ). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 32: CTEPH, Sildenafil LT, PVR akut in  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ,  $\Delta \text{CI LT}$  in  $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$**

Es zeigten sich weitere statistisch signifikante Ergebnisse für Patienten die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten, allerdings waren diese Ergebnisse klinisch nicht relevant, sollen der Vollständigkeit halber dennoch erwähnt werden.

- Der relative Wert des mPAP unter der Akuttestung mit Iloprost, korreliert nicht relevant mit der Änderung des Relativwertes des PVR, bei Patienten die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten. ( $R = -0,254$ ). Allerdings ist das Ergebnis statistisch signifikant ( $p = 0,035$ ).
- Der relative Wert des mPAP unter der Akuttestung mit Iloprost, korreliert nicht relevant mit der Änderung des Relativwertes des CI, bei Patienten die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten. ( $R = 0,386$ ). Allerdings ist das Ergebnis statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).
- Der relative Wert des PVR unter der Akuttestung mit Iloprost, korreliert nicht relevant mit der Änderung des Absolutwertes des mPAP, bei Patienten die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten. ( $R = -0,307$ ). Allerdings ist das Ergebnis statistisch signifikant ( $p = 0,011$ ). Gleiches gilt hier für den Relativwert des mPAP für Patienten die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten. ( $R = -0,286$ ;  $p = 0,018$ ).
- Der relative Wert des PVR unter der Akuttestung mit Iloprost, korreliert nicht relevant mit der Änderung des Absolutwertes des PVR, bei Patienten die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten. ( $R = -0,381$ ). Allerdings ist das Ergebnis statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ). Gleiches gilt hier für den Relativwert des PVR

für Patienten die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten. ( $R = -0,282$ ;  $p = 0,019$ ).

- Der relative Wert des PVR unter der Akuttestung mit Iloprost, korreliert nicht relevant mit der Änderung des Absolutwertes des CI, bei Patienten die in der Langzeittherapie Sildenafil erhielten. ( $R = 0,34$ ). Allerdings ist das Ergebnis statistisch signifikant ( $p = 0,004$ ).

**Tabelle 30: Relevanz und Signifikanz, CTEPH, Iloprost akut und Sildenafil Langzeit**

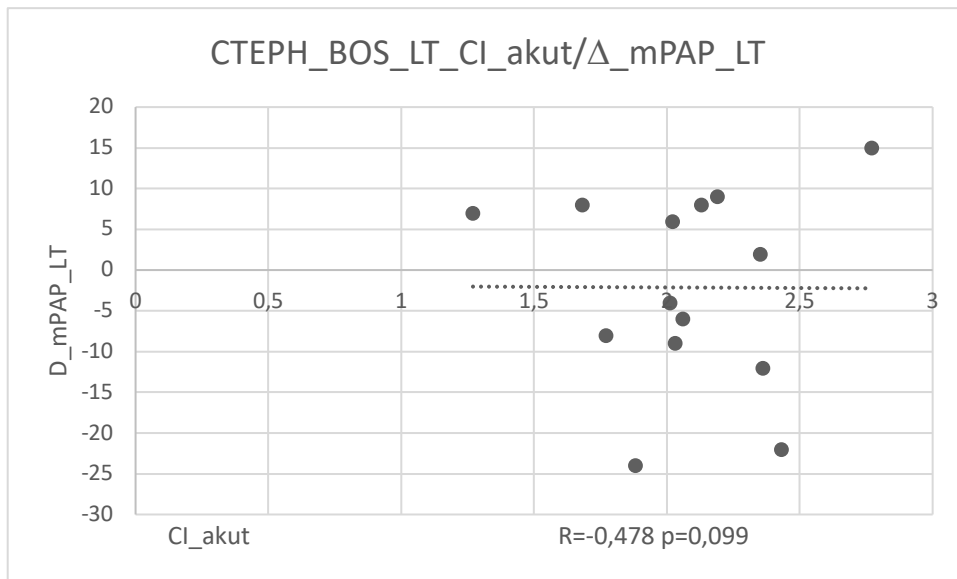
	Sil change mPAP abs	Sil change mPAP rel	Sil change PVR abs	Sil change PVR rel	Sil change CI abs	Sil change CI rel	Sil change NYHA abs	Sil change NYHA rel	Sil change 6-MW abs	Sil change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= 0,069 p= 0,575	R= 0,008 p= 0,949	R= 0,024 p= 0,843	R= -0,11 p= 0,366	R= 0,245 p= 0,42	R= 0,221 p= 0,068	R= -0,019 p= 0,878	R= -0,013 p= 0,919	R= 0,039 p= 0,741	R= 0,088 p= 0,453
Ilo akut mPAP rel	R= -0,044 p= 0,725	R= -0,075 p= 0,544	R= -0,157 p= 0,197	R= -0,254 p= 0,035	R= 0,431 p= 0,0	R= 0,386 p= 0,001	R= -0,03 p= 0,816	R= -0,022 p= 0,86	R= 0,033 p= 0,776	R= 0,081 p= 0,492
Ilo akut PVR abs	R= -0,065 p= 0,6	R= -0,076 p= 0,538	R= 0,105 p= 0,392	R= 0,077 p= 0,528	R= -0,088 p= 0,474	R= -0,043 p= 0,729	R= -0,14 p= 0,265	R= -0,168 p= 0,18	R= -0,056 p= 0,632	R= -0,048 p= 0,682
Ilo akut PVR rel	R= -0,307 p= 0,011	R= -0,286 p= 0,018	R= -0,381 p= 0,001	R= -0,282 p= 0,019	R= 0,34 p= 0,004	R= 0,408 p= 0,0	R= -0,045 p= 0,72	R= -0,09 p= 0,476	R= -0,021 p= 0,856	R= -0,015 p= 0,902
Ilo akut CO abs	R= 0,201 p= 0,1	R= 0,157 p= 0,2	R= 0,125 p= 0,307	R= -0,004 p= 0,976	R= 0,14 p= 0,253	R= 0,053 p= 0,665	R= -0,011 p= 0,931	R= 0,017 p= 0,896	R= 0,043 p= 0,713	R= 0,08 p= 0,495
Ilo akut CO rel	R= 0,231 p= 0,058	R= 0,173 p= 0,16	R= 0,135 p= 0,269	R= -0,021 p= 0,861	R= 0,147 p= 0,228	R= 0,064 p= 0,604	R= 0,42 p= 0,74	R= 0,077 p= 0,543	R= 0,063 p= 0,592	R= 0,098 p= 0,401

**(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest; NYHA = New York Heart Association; PVR = pulmonaler arterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonaler arterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo = Iloprost; Sil = Sildenafil; R = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanz)**

### 3.6.3.3 Bosentan

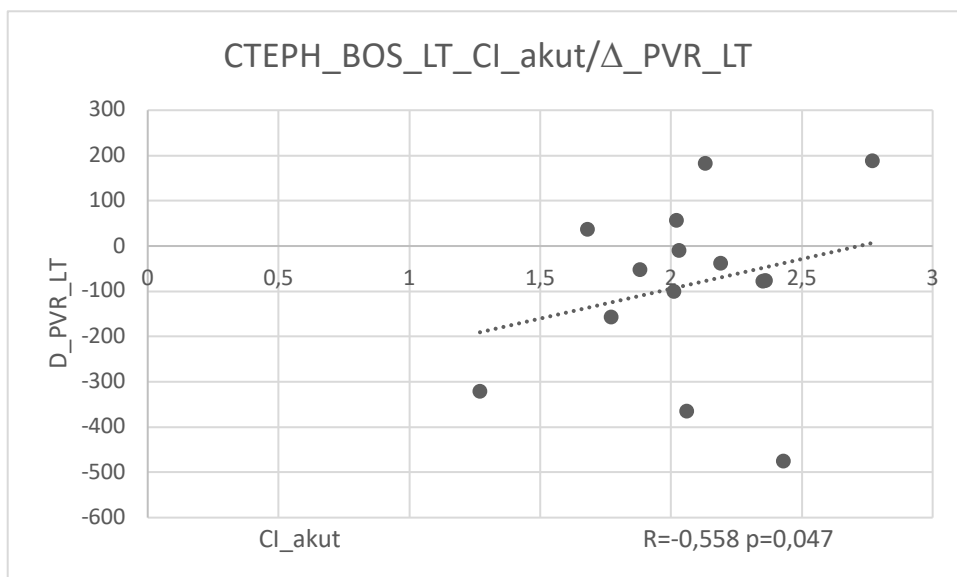
Anhand von 13 Patienten kann folgendes gezeigt werden:

- Der absolute Wert des CI aus der Akuttestung unter Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des absoluten Wertes des mPAP von Patienten, die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten ( $R = -0,478$ ). Dieses Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant ( $p = 0,099$ ).
- Ebenso korreliert der absolute Wert des CI aus der Akuttestung unter Iloprost relevant mit der Änderung des relativen Wertes des mPAP von Patienten die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten. ( $R = 0,521$ ). Dieses Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant. ( $p = 0,068$ ).



**Abbildung 33: CTEPH, Bosentan LT, CI akut in l/min/m<sup>2</sup>, Δ mPAP LT in mmHg**

- Der absolute Wert des CI aus der Akuttestung unter Iloprost korreliert relevant mit der Änderung des relativen Wertes des PVR von Patienten, die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten (R = -0,558). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0,047).
- Ebenso korreliert der relative Wert des CI aus der Akuttestung unter Iloprost relevant mit der Änderung des relativen Wertes des PVR von Patienten die in der Langzeittherapie Bosentan erhielten. (R = -0,502). Dieses Ergebnis ist tendenziell statistisch signifikant. (p = 0,081).



**Abbildung 34: CTEPH, Bosentan LT, CI akut in l/min/m<sup>2</sup>, Δ PVR LT in dyn x s x cm<sup>-5</sup>**



**Tabelle 31: Relevanz und Signifikanz, CTEPH, Iloprost akut und Bosentan Langzeit**

	Bos change mPAP abs	Bos change mPAP rel	Bos change PVR abs	Bos change PVR rel	Bos change CI abs	Bos change CI rel	Bos change NYHA abs	Bos change NYHA rel	Bos change 6-MW abs	Bos change 6-MW rel
Ilo akut mPAP abs	R= 0,17 p= 0,579	R= -0,079 p= 0,798	R= -0,153 p= 0,617	R= -0,209 p= 0,493	R= 0,014 p= 0,965	R= 0,05 p= 0,872	R= 0,11 p= 0,653	R= 0,134 p= 0,584	R= -0,072 p= 0,771	R= -0,014 p= 0,955
Ilo akut mPAP rel	R= 0,315 p= 0,294	R= -0,195 p= 0,524	R= -0,173 p= 0,572	R= -0,247 p= 0,416	R= -0,049 p= 0,874	R= -0,056 p= 0,856	R= 0,094 p= 0,702	R= 0,115 p= 0,639	R= -0,074 p= 0,762	R= -0,02 p= 0,936
Ilo akut PVR abs	R= -0,247 p= 0,416	R= -0,257 p= 0,396	R= 0,083 p= 0,787	R= 0,044 p= 0,887	R= -0,211 p= 0,488	R= -0,188 p= 0,539	R= 0,157 p= 0,522	R= 0,178 p= 0,467	R= 0,206 p= 0,397	R= 0,209 p= 0,391
Ilo akut PVR rel	R= -0,137 p= 0,656	R= 0,012 p= 0,97	R= 0,099 p= 0,747	R= 0,104 p= 0,735	R= -0,019 p= 0,951	R= -0,058 p= 0,852	R= 0,094 p= 0,702	R= -0,079 p= 0,74	R= 0,113 p= 0,645	R= 0,23 p= 0,343
Ilo akut CO abs	R= -0,478 p= 0,099	R= -0,521 p= 0,068	R= -0,431 p= 0,141	R= -0,558 p= 0,047	R= -0,151 p= 0,621	R= -0,143 p= 0,641	R= 0,344 p= 0,149	R= 0,349 p= 0,143	R= -0,061 p= 0,804	R= -0,161 p= 0,51
Ilo akut CO rel	R= -0,418 p= 0,155	R= -0,454 p= 0,12	R= -0,387 p= 0,191	R= -0,502 p= 0,081	R= -0,135 p= 0,661	R= -0,106 p= 0,73	R= 0,219 p= 0,367	R= 0,23 p= 0,343	R= -0,127 p= 0,605	R= -0,197 p= 0,418

**(Legende: 6-MWT = 6-Minuten-Gehtest; NYHA = New York Heart Association; PVR = pulmonalarterieller Widerstand; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck; CI = Cardiac Index; Ilo = Iloprost; Bos = Bosentan, R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz)**

### **3.7 Signifikante und relevante Ergebnisse**

Im Folgenden sollen sämtliche relevanten ( $R > 0,4$  oder  $< -0,4$ ) und signifikanten Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) zusammenfassend dargestellt werden.

#### **3.7.1 Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie**

Der absolute Wert des mPAP der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der Änderung des PVR unter Bosentantherapie (absolut und relativ).
- mit der Änderung des NYHA unter Bosentantherapie (absolut und relativ).

Der relative Wert des mPAP der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der Änderung des NYHA unter Bosentantherapie (absolut und relativ).

Der relative Wert des PVR der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der Änderung des NYHA unter Bosentantherapie (absolut und relativ).

#### **3.7.2 Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie**

Der absolute und der relative Wert des PVR der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der absoluten und relativen Änderung der Strecke im 6-MWT unter Bosentantherapie.

#### **3.7.3 Pulmonale Hypertonie mit Lungenkrankheiten**

Der absolute Wert des mPAP der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der Änderung des Absolutwertes des mPAP unter Iloprosttherapie.
- mit der Änderung des Absolutwertes des PVR unter Iloprosttherapie.

Der relative Wert des mPAP der Akuttestung mit korreliert signifikant:

- mit der Änderung des mPAP unter Iloprosttherapie (absolut und relativ).
- mit der Änderung des PVR unter Bosentantherapie (absolut und relativ).

Der absolute und der relative Wert des PVR der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der absoluten und relativen Änderung des NYHA unter Iloprosttherapie.

Der absolute und der relative Wert des CO der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der absoluten und relativen Änderung des NYHA unter Iloprosttherapie.

### **3.7.4 Chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie**

Der absolute Wert des mPAP der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der Änderung des Relativwertes des mPAP unter Iloprosttherapie.
- mit der absoluten und relativen Änderung des CI unter Iloprosttherapie.

Der relative Wert des mPAP der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der absoluten und relativen Änderung des mPAP unter Iloprosttherapie.
- mit der Änderung des Relativwertes des PVR unter Iloprosttherapie.
- mit der absoluten und relativen Änderung des CI unter Iloprosttherapie.
- mit der Änderung des Absolutwertes des CI unter Sildenafiltherapie.

Der absolute Wert des PVR der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der Änderung des Relativwertes des CI unter Sildenafiltherapie.

Der relative Wert des PVR der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der absoluten und relativen Änderung des mPAP unter Iloprosttherapie.
- mit der absoluten und relativen Änderung des PVR unter Iloprosttherapie.

Der absolute Wert des CO der Akuttestung korreliert signifikant:

- mit der Änderung des Relativwertes des PVR unter Bosentantherapie.

## 4. DISKUSSION

In der hier vorliegenden Arbeit konnte, bezogen auf die Vorhersagbarkeit des Langzeittherapieerfolges einer spezifischen Therapie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (genauer IPAH, APAH, LD-PH, CTEPH), gezeigt werden, dass, unter einer Akuttestung mittels Rechtsherzkatheter mit Iloprost, bei

1. IPAH Patienten
  - der absolute und der relative Wert des mPAP
  - der relative Wert des PVR
2. APAH Patienten
  - der absolute und der relative Wert des mPAP
3. LD-PH Patienten
  - der absolute und der relative Wert des mPAP
  - der absolute und relative Wert des PVR
  - der absolute und der relative Wert des CO
4. CTEPH Patienten
  - der absolute und der relative Wert des mPAP
  - der absolute und der relative Wert des PVR
  - der absolute Wert des CO

Veränderungen aufweist, welche signifikante Hinweise ( $p < 0,05$ ) auf den Krankheitsverlauf unter der spezifischen Therapie gibt. In der statistischen Auswertung der von uns erhobenen Daten, ergab sich bei der Überprüfung der Korrelation keine Signifikanz, da die Voraussetzung für die Durchführung einer linearen Regressionsanalyse nicht gegeben waren, insbesondere nicht die Normalverteilung der Parameter im strengeren Sinne. Wir nahmen multiple Testungen vor und bedienten uns deshalb der Bonferroni-Korrektur, um die Kumulierung der Alpha-Fehler bei den multiplen Vergleichen zu neutralisieren.

Vor Therapiebeginn erhielt jeder Patient eine klinisch-körperliche Untersuchung und musste einen 6-MWT durchführen. Während der ersten Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden die Basisparameter, wie der mittlere pulmonalarterielle Druck, der mittlere

systemarterielle Druck, der Cardiac Output, der rechtsatriale Druck, der pulmonale Wedge-Druck und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung ermittelt. Anhand dieser Daten konnten der Cardiac Index sowie der pulmonalvaskuläre Widerstand berechnet werden. Nach der Applikation von aerosiliertem Iloprost (2,5 bzw. 5 µg) wurden die Parameter nach 5, 15, 30, 45 und 60 Minuten erneut bestimmt. Um die Wirksamkeit der Therapie von Sildenafil, Bosentan bzw. inhalativem Iloprost zu ermitteln, wurde nach einem Zeitintervall von ca. drei Monaten erneut eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt und die hämodynamischen Parameter wurden erneut ermittelt. Außerdem erfolgte eine körperliche Untersuchung mit Feststellung des NYHA-Grades und ein 6-MWT wurde durchgeführt.

Die Patienten wurden anhand der Ätiologie der PH in vier Gruppen unterteilt: IPAH, APAH, LD-PH und CTEPH. Innerhalb dieser Gruppen wurde die Therapieansprache auf Sildenafil und inhalatives Iloprost bzw. Bosentan nochmals getrennt untersucht.

In der hier durchgeführten Arbeit hinsichtlich der Vorhersagbarkeit des Therapieerfolgs der spezifischen Therapie der pulmonalen Hypertonie, anhand der akuten Ansprache der pulmonalen Hämodynamik auf inhalative Prostanoiden, waren der mittlere pulmonalarterielle Druck, der pulmonalvaskuläre Widerstand sowie der Cardiac Index von besonderem Interesse.

Diese Arbeit gliedert sich in drei Teile. Der erste Abschnitt geht der Frage nach, inwiefern wir eine akute Wirksamkeit von Iloprost in der Rechtsherzkatheteruntersuchung belegen können. Hierfür haben wir, wie in jedem Abschnitt dieser Arbeit, die Ätiologien IPAH, APAH, LD-PH und CTEPH getrennt betrachtet.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit den langfristigen Therapieerfolgen der verschiedenen, von uns untersuchten PH-Ätiologien. Die von uns näher untersuchten Ätiologien wurden hier nochmals in jeweils drei Gruppen unterteilt, je nachdem, ob die Patienten Iloprost, Sildenafil oder Bosentan in der Dauertherapie erhielten.

Der dritte Abschnitt dieser Arbeit beschäftigt sich nun mit der Frage, ob anhand der akuten Wirkung von Iloprost in der Rechtsherzkatheteruntersuchung, Vorhersagen für die langfristigen Therapieerfolge möglich sind.

#### 4.1 Akute Wirksamkeit von inhalativem Iloprost (1. Fragestellung)

Wir untersuchten 115 Patienten mit IPAH. In der Akuttestung mit aerosiliertem Iloprost sprachen 42,6 % (n = 49) der Patienten bereits nach 5 min. maximal auf das Medikament an. Dies zeigte sich durch einen Abfall des mPAP um 22,14 % (12 mmHg), einen Abfall des PVR um 36,99 % ( $410,7 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) sowie einen Anstieg des CI um 20,48 % ( $0,43 \text{ l/min/m}^2$ ). Somit zeigte sich also eine akute Verbesserung der hämodynamischen Parameter.

Unsere Untersuchung schloss 156 Patienten mit der Diagnose APAH ein. Wir konnten die akute Wirkung von inhaliertem Iloprost aufzeigen. Die Wirkung konnte anhand des Abfalls des mPAP um 16,2 % (8,5 mmHg), des Abfalls des PVR um 32,4 % ( $321,4 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) sowie des Anstiegs des CI um 17 % ( $0,39 \text{ l/min/m}^2$ ) festgestellt werden.

122 Patienten mit der Diagnose LD-PH konnten in unsere Untersuchung einbezogen werden. Auch für diese Patientengruppe konnten wir die akute Wirksamkeit von inhalativem Iloprost belegen. Der mPAP fiel um 24 % (9,5 mmHg), der PVR fiel um 38,1 % ( $236,7 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) und der CI stieg um 8 % ( $0,2 \text{ l/min/m}^2$ ).

Die Gruppe der Patienten mit CTEPH umfasste in unserer Untersuchung 177 Patienten. Hier zeigte sich die maximale akute Ansprache auf aerosiliertes Iloprost bei 35 % (62) der Patienten nach 15 min. Anhand des Abfalls des mPAP um 13,71 % (6,5 mmHg), des Abfalls des PVR um 20,06 % ( $174,6 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) und des Anstiegs des CI um 17,65 % ( $0,39 \text{ l/min/m}^2$ ) konnten wir auch hier die akute Wirkung von Iloprost zeigen.

Die akute Wirksamkeit, bezogen auf die Hämodynamik, konnte für Iloprost bereits in mehreren Studien belegt werden. In einer von Hoepfer et al. [63] prospektiv angelegten Studie, fanden sich ähnliche Ergebnisse. Hier fiel, nach der Gabe von Iloprost während der ersten Rechtsherzkatheteruntersuchung, der mPAP um 18 % (9 mmHg), der PVR um 14,22 % ( $297 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) und das CO stieg um 18,42 % ( $0,7 \text{ l/min m}^2$ ). Ferner konnten Zhang et al. [151] (hier mit 20  $\mu\text{g}$  aerosiliertem Iloprost) die selektive Wirkung auf den Lungenkreislauf von aerosiliertem Iloprost beweisen. Zudem stellte die Gruppe fest, dass Patienten mit IPAH und weniger stark ausgeprägter PH besonders von Iloprost profitieren, was wir auch in unserer Untersuchung belegen konnten. In einer Studie zur Wirksamkeit von Iloprost bei Patienten mit CTEPH zeigten die Daten von Krug et al. [102] Folgendes: der PVR fiel um 22,3 % ( $235,7 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ), der mPAP um 9,5 % (4,8 mmHg) und der CO stieg um 10,7 % ( $0,39 \text{ l/min m}^2$ ) an. Sie zogen daraus den Schluss der Existenz einer reversiblen Komponente der Vasokonstriktion bei PH, bei

Patienten mit CTEPH, als auch die akute Wirksamkeit von aerosilierten Iloprost in dieser Patientengruppe, ähnlich unserer Untersuchung.

Zusammengefasst sieht man, dass Iloprost, welches während der Rechtsherzkatheteruntersuchung verabreicht wird, eine deutliche Wirkung zeigt und selektiv den Lungenkreislauf beeinflusst. Am ehesten profitieren Patienten mit IPAH, deren Lungendruck und vaskulärer Widerstand um jeweils mehr als 20 % bei einer deutlich gesteigerten Herzleistung sinkt. Patienten mit LD-PH hingegen verbessern ihren PVR und mPAP zwar noch deutlicher, haben jedoch kaum einen Profit, bezogen auf die Herzleistung.

#### **4.2 Wirksamkeit der Langzeittherapien (2. Fragestellung)**

In unserer Untersuchung konnten wir für alle berücksichtigten Ätiologien die Wirksamkeit von Iloprost in der Langzeittherapie aufzeigen. Am ehesten, bezogen auf Hämodynamik und Belastbarkeit, profitierten jedoch Patienten mit IPAH. In unserer Arbeit sah man dies am Fallen des mPAP um 6,8 % (4,1 mmHg) und des PVR um 8,2 % ( $100,3 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) sowie am Steigen des CI um 3,9 % ( $0,077 \text{ l/min/m}^2$ ). Im 6-MWT steigerten sich die Patienten ( $n = 31$ ) um 12,61 % (40,4 m), der NYHA fiel von 3,0 auf 2,9. APAH-Patienten hatten mit Abstand den größten Erfolg, bezogen auf ihre Belastbarkeit, zu verzeichnen. So gingen die Patienten im Schnitt 23,23 % (63,2 m) (40) im 6-MWT weiter als vor der Therapie. Auch der NYHA fiel um 0,3 Punkte von 3,5 auf 3,2.

Unter einer Langzeittherapie mit Sildenafil für alle von uns betrachteten Ätiologien, konnte sowohl die Belastbarkeit der Patienten gesteigert als auch ihre Hämodynamik verbessert werden. Die deutlichsten Erfolge zeigten sich jedoch für Patienten mit IPAH, hier hämodynamisch mit dem Fallen des mPAP im Mittel um 6,54 % (3,7 mmHg) und des PVR um 17,74 % ( $202,6 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) sowie dem Anstieg des CI um 11,27 % ( $0,23 \text{ l/min/m}^2$ ). Auch die Belastungsfähigkeit wurde gesteigert. So verbesserten sich die mit Sildenafil therapierten IPAH-Patienten im 6-MWT (55 Patienten) um 14,34 % (48 m) und der NYHA Wert (41 Patienten) sank von 3,1 auf 2,9. Aber auch Patienten mit APAH profitierten deutlich von einer Therapie mit Sildenafil. Dies zeigte sich im Sinken des mPAP um 9,98 % (5,67 mmHg) und des PVR um 18,64 % ( $213,5 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) sowie im Anstieg des CI um 12,79 % ( $0,28 \text{ l/min/m}^2$ ). Die Belastbarkeit der Patienten konnte ebenso gesteigert werden: im 6-MWT steigerten sich die Patienten um 16,61 % (49,7 m) (62 Patienten). Der NYHA sank von 3,22 auf 3,15. Nicht profitieren vom Sildenafil konnten hingegen Patienten mit LD-PH. Sie waren nach dreimonatiger Therapie in ihrer Belastbarkeit noch mehr eingeschränkt, so verschlechterte sich der NYHA von 3,36 auf

3,38 und die 6-MWT-Strecke konnte nur geringgradig, im Mittel um 2,1 % (5,1 m), verbessert werden.

Von einer Langzeittherapie mit Bosentan in unserer Untersuchung profitierten am ehesten Patienten mit IPAH und CTEPH. Für die IPAH zeigte sich dies in einem Abfall des mPAP, im Mittel um 5,3 % (3,1 mmHg), im Abfall des PVR um 17,43 % (217,6 dyn x s x cm<sup>-5</sup>) und im Anstieg des CI um 5,6 % (0,12 l/min/m<sup>2</sup>). Im 6-MWT steigerten sich die Patienten (n = 34) um 15,1 % (51,9 m) und der NYHA sank von 3,0 auf 2,9. Bei Patienten mit CTEPH fiel der mPAP um 4,5 % (2 mmHg), der PVR fiel um 17,5 % (144 dyn x s x cm<sup>-5</sup>) und der CI konnte um 16,35 % gesteigert werden (0,34 l/min/m<sup>2</sup>). Auch die Belastbarkeit konnte geringgradig verbessert werden: der 6-MWT um 8,4 % (23,6 m) und der NYHA von 3,45 auf 3,35. Patienten, die an einer LD-PH leiden, waren nach dreimonatiger Therapie noch deutlicher in ihrer Belastbarkeit eingeschränkt. So sank die zurückgelegte Strecke im 6-MWT um 14,6 % (30,9 m) (7 Patienten) und der NYHA (8 Patienten) stieg von 3,38 auf 3,63.

In Bezug auf die langfristige Wirksamkeit der spezifischen Therapien der PH gibt es zahlreiche Studien.

### **Iloprost**

In der bereits erwähnten, von Hoepfer et al. [63] prospektiv angelegte Studie, mit insgesamt 24 an primär pulmonaler Hypertonie erkrankten Patienten, wurden die Langzeittherapieerfolge von Iloprost aufgezeigt. Nach einem Jahr verbesserten sich sowohl die Hämodynamik als auch die Belastbarkeit deutlich. Dies zeigte sich in einer Verbesserung der 6-MWT Strecke um 30,6 % (85 m), in einem Abfall des mPAP um 7 mmHg (11,9 %), einen Abfall des PVR um 23,2 % (280 dyn x s x cm<sup>-5</sup>) sowie eines Anstiegs des CO um 15,8 % (0,6 l/min). Olschewski et al. [100] untersuchte in einer prospektiven Studie (der Aerosolized Iloprost randomized Study = AIR Studie) u. a. Patienten mit primärer und nicht primärer PH gesondert. Es zeigte sich, dass Patienten mit primärer PH deutlicher von einer Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost profitieren, als Patienten mit nicht primärer PH. So verbesserten 49,1 % ihre Gehstrecke im 6-MWT um über 10 % und nur 5,7 % verschlechterten sich im 6-MWT; nur 25 % der Patienten mit NPPH hingegen konnten ihre 6-MWT-Strecke um 10 % verbessern. In unserer Untersuchung zeigte sich Ähnliches: Patienten mit IPAH waren neben Patienten mit CTEPH diejenigen, die am ehesten auf die Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost ansprachen, sowohl in der Hämodynamik als auch in der Belastbarkeit. Auch 2010 konnte in einer über 2 Jahre



angelegten, jedoch nicht kontrollierten Studie, der Langzeitbenefit für inhalatives Iloprost, in einer Untersuchung von Olschewski et al. [101], gezeigt werden.

### **Sildenafil**

In einer placebo-kontrollierten, doppelblinden, prospektiven Studie von Galie et al. [125], mit insgesamt 278 an PAH erkrankten Patienten, die sich über 12 Wochen erstreckte, konnte die Wirksamkeit von Sildenafil deutlich gezeigt werden. Dies zeigte sich an einer verbesserten Belastbarkeit und Hämodynamik. So sank der mPAP bei den Patienten, die Sildenafil erhielten, im Mittel um 5,4 % (3,1 mmHg), der CI stieg um 11,3 % (0,27 l/min/m<sup>2</sup>) und der PVR fiel um 18,9 % (175 dyn x s x cm<sup>-5</sup>) ab. Im 6-MWT konnten die Patienten ihre Gehstrecke nach 12 Wochen Sildenafil-Therapie um etwa 40 m steigern. Diese SUPER-I-Studie wurde in einer unkontrollierten Open-Label-Studie weiterhin mit 259 Patienten über drei Jahre fortgesetzt (Rubin et al. 2011) [126]. Auch hier zeigte sich der positive Langzeiteffekt, der anhand der Belastbarkeit der Patienten dargestellt wurde. Mehr als die Hälfte der Patienten (60 %) konnten ihren funktionellen Status beibehalten oder sogar verbessern, außerdem konnten 48 % der Patienten ihre 6-MWT Gehstrecke halten oder verbessern.

### **Bosentan**

In der 2008 veröffentlichten Endothelin Antagonist trial in mildly symptomatic PAH patients (EARLY)-Studie von Galiè et al. [152] konnte die langfristige Wirksamkeit von Bosentan, bezogen auf die Leistungsfähigkeit und Hämodynamik, bei Patienten der funktionellen WHO-Klasse II bewiesen werden. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie von Channick et al., veröffentlicht im Jahr 2001 [111], mit 32 an IPAH und APAH erkrankten Patienten, konnten die positiven Effekte einer Bosentan-Langzeittherapie verdeutlicht werden. Dies zeigte sich in einer Verbesserung des 6-MWT um 70 m im Vergleich zur Placebogruppe, die sich um 6 m verschlechterte. Auch in der Hämodynamik konnten deutliche Effekte erzielt werden, hier hatten Patienten der Bosentan-Gruppe einen um 1 l/min/m<sup>2</sup> höheren CI als Patienten, die Placebo erhielten. Ähnlich verhielt es sich mit dem PVR und dem mPAP. Auch die Studie von Rubin et al. [112], an insgesamt 213 IPAH- bzw. APAH-Patienten, konnte die Langzeitwirksamkeit von Bosentan beweisen. Vor allem die Belastbarkeit konnte hier im Vergleich zur Placebo-Gruppe gesteigert werden. In einer retrospektiven Studie mit 103 Patienten von Provencher et al. [113], konnten die Wirksamkeit von Bosentan und der additiven Prostanoid-Therapie ebenso bewiesen werden.

### 4.3 Vorhersagbarkeit von Therapieergebnissen (3. Fragestellung)

Die Vorhersagbarkeit des Therapie-Erfolgs durch eine spezifische Therapie (Sildenafil, Iloprost sowie Bosentan) der pulmonalen Hypertonie anhand der akuten Ansprache der pulmonalen Hämodynamik auf inhalative Prostanoiden konnte für einige Parameter belegt werden.

#### Iloprost

Wir untersuchten die Vorhersagbarkeit des Therapie-Erfolgs durch eine Therapie mit Iloprost anhand der akuten Ansprache der pulmonalen Hämodynamik auf inhalative Prostanoiden. Hierbei fanden wir für die Gruppe der Patienten mit IPAH keine signifikanten Zusammenhänge.

Für APAH Patienten jedoch fanden wir einen tendenziell signifikanten Zusammenhang zwischen dem Abfall des Absolutwertes des mPAP in der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit dem Therapieerfolg unter Iloprosttherapie, hier wiedergespiegelt in der Belastbarkeit genauer der NYHA Klassifikation (absolut:  $R = -0,426$ ;  $p = 0,078$ ; relativ:  $R = -0,425$ ;  $p = 0,079$ ).

Sämtliche von uns in die Auswertung einbezogenen hämodynamischen Prädiktoren (PVR, mPAP, CO) korrelieren signifikant in unserer Untersuchung mit den Therapie-Erfolgen von Patienten mit der Diagnose LD-PH. Die Vorhersage scheint hier möglich anhand des Absolutwertes des mPAP der Akuttestung (Vorhersage möglich für den Absolutwert mPAP:  $R = 0,71$ ;  $p = 0,043$ ; Absolutwert PVR:  $R = 0,774$ ;  $p = 0,041$ ), anhand des Relativwertes des mPAP der Akuttestung (Vorhersage möglich für den Absolutwert des mPAP:  $R = 0,821$ ;  $p = 0,023$ ; Relativwert des mPAP:  $R = 0,808$ ;  $p = 0,028$ ) anhand des Absolutwertes des PVR der Akuttestung (Vorhersage möglich für den Absolut- und Relativwert NYHA:  $R = 0,687$ ;  $p = 0,041$ ), anhand des Relativwertes des PVR der Akuttestung (Vorhersage möglich für den Absolut- und Relativwert NYHA:  $R = 0,697$ ;  $p = 0,03$ ), anhand des Absolutwertes des CO der Akuttestung (Vorhersage möglich für den Absolut- und Relativwert NYHA:  $R = -0,767$ ;  $p = 0,0016$ ), sowie anhand des Relativwertes des CO der Akuttestung (Vorhersage möglich für den Absolut- und Relativwert NYHA:  $R = -0,697$ ;  $p = 0,037$ ).

In der Gruppe der Patienten mit CTEPH konnten wir zeigen, dass der Abfall des PVR sowie der Abfall des mPAP als Prädiktoren für einen Langzeittherapie-Erfolg wertvoll sind. So korrelieren der Absolutwert des mPAP der Akuttestung mit dem Relativwert des mPAP ( $R = -0,578$ ;  $p = 0,039$ ), sowie mit dem Relativwert des CI ( $R = -0,586$ ;  $p = 0,045$ ). Der Relativwert des mPAP korreliert mit dem Absolut- und Relativwert des mPAP ( $R = -$

0,701;  $p = 0,008$ ;  $R = -0,739$ ;  $p = 0,004$ ), mit dem Relativwert des PVR ( $R = -0,65$ ;  $p = 0,016$ ) sowie mit dem Absolut- und dem Relativwert des CI ( $R = -0,631$ ;  $p = 0,028$ ;  $R = -0,665$ ;  $p = 0,018$ ). Außerdem korreliert der Relativwert des PVR der Akuttetsung mit dem Absolut- und Relativwert des mPAP ( $R = -0,636$ ;  $p = 0,019$ ;  $R = -0,741$ ;  $p = 0,004$ ), sowie mit dem Absolut- und Relativwert des PVR ( $R = -0,581$ ;  $p = 0,037$ ;  $R = -0,719$ ;  $p = 0,006$ ).

### **Sildenafil**

In einem weiteren Teil dieser Arbeit haben wir die Vorhersagbarkeit des Therapie-Erfolgs von Patienten, die langfristig mit Sildenafil behandelt wurden, untersucht. Weder für die Gruppe der IPAH, der APAH noch der LD-PH Patienten konnten wir einen Zusammenhang der Änderung der Hämodynamik in der Akuttetsung mit langfristigen hämodynamischen Parametern sehen.

Es zeigte sich jedoch, dass für Patienten mit der Diagnose CTEPH der akute Abfall des mPAP sowie des PVR mit den Langzeittherapieerfolgen signifikant korrelieren. Hier korrelieren der Relativwert des mPAP der Akuttetsung mit dem Absolutwert des CI ( $R = 0,431$ ;  $p = 0,0$ ), sowie der Relativwert des PVR der Akuttetsung mit dem Relativwert des CI ( $R = 0,408$ ;  $p = 0,0$ ).

### **Bosentan**

Für die Langzeittherapie mit Bosentan zeigte sich in den vier untersuchten Ätiologien folgendes:

Für Patienten mit IPAH haben wir die akute Ansprache untersucht und gesehen, dass der akute Abfall des mPAP sowie der akute Abfall des PVR signifikant mit dem Langzeiterfolg korrelieren. So korrelieren der Absolutwert des mPAP der Akuttetsung mit dem Relativwert des PVR ( $R = -0,457$ ;  $p = 0,043$ ), sowie mit dem Absolut- und Relativwert des NYHA ( $R = 0,485$ ;  $p = 0,035$ ;  $R = 0,494$ ;  $p = 0,031$ ). Auch korreliert der Relativwert des mPAP mit dem Absolut- und Relativwert des NYHA ( $R = 0,467$ ;  $p = 0,044$ ;  $R = 0,479$ ;  $p = 0,038$ ). Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Relativwert des PVR der Akuttetsung mit dem Absolut- und Relativwert des NYHA korreliert ( $R = 0,478$ ;  $p = 0,039$ ;  $R = 0,485$ ;  $p = 0,035$ ).

Für die Gruppe der APAH Patienten war die Änderung des PVR der Akuttetsung signifikant mit dem 6-MWT assoziiert. So korreliert der Absolutwert des PVR der Akuttetsung mit dem Absolut- und dem Relativwert des 6-MWT ( $R = -0,546$ ;  $p = 0,006$ ;  $R = -0,598$ ;  $p = 0,006$ ).

= 0,002). Zudem korreliert auch der Relativwert des PVR mit dem Absolut- und Relativwert des 6-MWT ( $R = -0,628$ ;  $p = 0,001$ ;  $R = -0,44$ ;  $p = 0,032$ ).

Für Patienten mit LDPH ist der mPAP Abfall als möglicher prädiktiver Wert gefunden worden. Hier korreliert der Relativwert des mPAP sowohl mit dem Absolut- als auch dem Relativwert des PVR ( $R = -0,903$ ;  $p = 0,036$ ;  $R = -0,894$ ;  $p = 0,041$ ).

Die akute Änderung des CO konnte als Prädiktor für Patienten mit CTEPH gefunden werden. Hier korreliert der Absolutwert der Akuttestung mit dem Relativwert des PVR ( $R = -0,558$ ;  $p = 0,047$ ).

#### **4.4 Einordnung unserer Studie in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext**

In Bezug auf die Vorhersagbarkeit von Therapieerfolgen der pulmonalarteriellen Hypertonie existieren bereits eine Reihe von Parametern, welche unter Studienbedingung detektiert wurden.

Eine der wichtigsten Untersuchungen in der PH-Forschung, im Zusammenhang mit Prognoseparametern, welche wir unter anderem als vorbildliche Überlegung für unser Studiendesign verwendeten, zeigt, dass die akute Ansprache auf inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO), die Ansprache auf Kalziumkanalblocker (CCB) in der PH-Therapie vorhersagen kann. Die positive Ansprache auf iNO in der akuten Untersuchung wurde durch den akuten Abfall des PVR und mPAPs um 20 % definiert. Patienten, welche diese akute Reaktion zeigen, erreichen unter der langfristigen CCB-Therapie eine klinische und hämodynamische Verbesserung. Im Gegensatz können Patienten, welche ohne akute Antwort auf iNO mit CCB behandelt werden, mit Abfall des Herzzeitvolumens und des systemischen Gefäßwiderstandes reagieren (Sitbon et al. 1998) [90]. In einer Studie von Barst et al. mit 74 an PPH erkrankten Kindern, konnte der Langzeittherapieerfolg mit Prostacyclinen gezeigt werden. Hier gelang es jedoch nicht, vom akuten hämodynamischen Effekt von Prostacyclinen auf deren Langzeitwirkung zu schließen (Barst et al. 1999) [153]. Des Weiteren konnte im Zentrum für Innere Medizin der Universität Gießen gezeigt werden, dass eine Vorhersage des Langzeitergebnisses einer Sildenafil-Monotherapie bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie möglich ist. So fand man heraus, dass, unter der Akuttestung im Rechtsherzkatheter mit Sildenafil, die relative Veränderung des mPAP und die relative Veränderung des CI sowie die absolute Veränderung des CI signifikante Hinweise auf den Krankheitsverlauf unter Sildenafil-Monotherapie geben können (Müller 2012) [139].

Weitere explizite Analysen zur Vorhersagbarkeit mittels Vasoreaktivitätstests zur Langzeitbehandlung der PH liegen gegenwärtig nicht vor. Jedoch kann man in der aktuellen

Studienlage in den Subgruppenanalysen Hinweise auf Vorhersagen eines Therapieerfolges finden. In der PATENT-1 Studie (Phase 3 Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulant Trial 1) zeigte sich beispielsweise, dass anhand der WHO-Klassifikation auf den Langzeittherapieerfolg geschlossen werden kann. Patienten der Funktionsklasse III oder IV, gemäß World Health Organisation (WHO), profitieren klinisch eher von einer Therapie mit Riociguat, als Patienten der Gruppe I oder II. Man fand heraus, dass die zurückgelegte Distanz im 6-MWT während Therapie mit Riociguat relevant besser wurde für Patienten, welche einer höheren WHO-Funktionsklasse angehörten (also III oder IV) (Ghofrani et al. 2013) [140]. Zudem wurde untersucht, ob es relevante Unterschiede für die Prognose, bezogen auf die Hämodynamik, zwischen therapie-naiven und vortherapierten PH-Patienten gibt. Hier zeigten sich einheitliche hämodynamische Veränderungen, sowohl für therapie-naive Patienten als auch für Patienten, welche mit ERAs und nicht-intravenösen Prostanoiden vortherapiert wurden. Der prognostische Nutzen des 6-MWT, der WHO-Klassifikation und der NT-proBNP-Konzentration konnte hervorgehoben werden. Die Werte der akuten Untersuchung und die Beobachtungen nach 12 Wochen Behandlung zeigten hier eine signifikante Assoziation mit dem Überleben und der Zeitspanne, in der es zu keiner klinischen Verschlechterung kam (Galiè et al. 2017) [141]. In der langfristigen Erweiterungsstudie PATENT-2 zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den veränderten Grundwerten des 6-MWT, der WHO-Klassifikation und der NT-proBNP-Konzentration mit der Zeit, in der es zu keiner klinischen Verschlechterung kommt. Zusätzlich scheint die Veränderung des Grundwertes der NT-proBNP-Konzentration mit dem Gesamtüberleben assoziiert zu sein (Ghofrani et al. 2016) [142]. Alter und Geschlecht haben keinen prognostischen Nutzen, bezogen auf den 6-MWT als primären Endpunkt, für die Wirksamkeit von Riociguat. Die Studienlage ergab hier keine statistisch signifikante prognostische Bedeutsamkeit, welche von den akuten Untersuchungen auf langfristige Ergebnisse schließen lässt (Ghofrani et al. 2013) [140].

In der CHEST-1-Studie (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) wurde die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von Riociguat für CTEPH-Patienten untersucht (Ghofrani et al. 2013) [143]. In der langfristigen Erweiterungsstudie CHEST-2 zeigten sich der 6-MWT und die NT-proBNP-Konzentration als etwaige prognostische Parameter. So fand man einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Werten des 6-MWT und der NT-proBNP-Konzentration, hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit, sowie zwischen den Werten des 6-MWT der NT-proBNP-Konzentration und der WHO-Klassifikation gegenüber dem Zeitintervall, in der es zu keiner klinischen Verschlechterung kommt. Zudem zeigte sich für den veränderten

Wert des 6-MWT nach 16 Wochen eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben und dem Zeitintervall, in der es zu keiner klinischen Verschlechterung kommt (Simonneau et al. 2016) [144].

In der SERAPHIN-Studie (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome), einer Placebo-kontrollierten doppelblinden Multicenterstudie, konnte die signifikante Reduktion der Rate an Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen bei der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) durch den oralen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Macitentan bewiesen werden (Pulido et al. 2013) [145]. Auch hier ergaben sich in einigen Subgruppenuntersuchungen etwaige prognostische Parameter. Beispielsweise konnte der prognostische Nutzen des CI, des RAP und der NT-proBNP-Konzentration hervorgehoben werden. Hier zeigten die Absolutwerte der Basismessung sowie die Werte nach 6 Monaten Therapie, eine Assoziation mit der Morbidität und Mortalität, was auf deren prognostischen Nutzen für Patienten mit PAH hinwies (Galiè et al. 2017) [146]. Auch wurden therapienaive und vortherafierte Patienten miteinander verglichen. Diese Studie zeigte ein höheres Risiko der Krankheitsprogression von Therapienaiven im Vergleich zu Patienten, die bereits eine PAH-spezifische Medikation erhielten. Diese Ergebnisse unterstreichen nochmals die Notwendigkeit einer schnellstmöglichen Therapieinitiation, sobald die Diagnose PAH gestellt wird (Simonneau et al. 2015) [147]. Des Weiteren wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität als möglicher prognostischer Faktor untersucht. Die absoluten Werte dieser gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich prognostisch relevant. Analysen zeigten hier, dass Patienten mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Beginn der Therapie bessere Langzeittherapieergebnisse in Form des reduzierten Risikos der Morbidität und Mortalität erzielen (Mehta et al. 2017) [148].

Der PVR als Prädiktor, findet Bedeutung in einer post-hoc-Analyse in der IMPRES-Studie (Imatinib Mesylate as Add-On Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension) – einer Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Imatinib, einem Proteinkinaseinhibitor, bei Patienten mit fortgeschrittener PAH. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit schlechten hämodynamischen Parametern (ein PVR von über  $1000 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) besser auf Imatinib ansprechen, als Patienten mit weniger weit vorgeschrittener Erkrankung (Hoepfer et al. 2013) [149]. Somit prognostiziert eine schlechte Hämodynamik eine gute Ansprache auf Imatinib.

#### 4.5 Schlussfolgerungen/ Fazit

Parameter und Faktoren auszumachen, welche mit einem langfristigen Therapieergebnis für PH-Patienten assoziiert sind, sind essentiell für Behandler und Patient. Es erlaubt den behandelnden Ärzten, die Schwere der Erkrankung einzuschätzen und zu bestimmen, ob ein Patient von einer spezifischen Therapie profitiert oder sich seine Verfassung verschlechtert, um somit die Therapie unter diesen Aspekten individuell anzupassen.

Vor Beginn der medikamentösen Langzeittherapie wird zunächst eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Vasoreaktivitätstestung durchgeführt. Ziele sind die Prognoseabschätzung sowie Erkenntnisse über die Sicherheit der in Frage kommenden Therapie zu gewinnen und letzten Endes ein Konzept für die zukünftige spezifische Therapie zu erarbeiten. Eine Vasoreagibilitätstestung wird bei IPAH, HPAH und Medikamenteninduzierter PAH empfohlen, um Patienten zu identifizieren, die mit hohen Dosen von Kalziumantagonisten behandelt werden können. Für die Durchführung der Vasoreagibilitätstestung wird als Goldstandard Stickstoffmonoxid empfohlen. Inhalatives Iloprost kann bei der Vasoreagibilitätstestung als Alternative in Betracht gezogen werden (Galiè et al. 2016) [154].

Bislang gelang es für CCB, eine positive Vorhersagbarkeit durch die akute Vasoreagibilitätstestung vor einer Langzeitbehandlung zu beweisen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Vorhersage des Langzeitergebnisses einer Sildenafil-Monotherapie bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie möglich ist. So fand man heraus, dass unter der Akutttestung im Rechtsherzkatheter mit Sildenafil, die relative Veränderung des mPAP und die relative Veränderung des CI sowie die absolute Veränderung des CI signifikante Hinweise auf den Krankheitsverlauf unter einer Sildenafil-Monotherapie geben können (Müller 2012) [139].

Da die Vorhersagbarkeit des Langzeitergebnisses einer Sildenafil-Therapie durch die akute Ansprache auf Sildenafil in der Vasoreagibilitätstestung zum Teil möglich ist, nahmen wir an, dass eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der positiven Vorhersagbarkeit einer Iloprost-Langzeittherapie und einer akuten Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost bestehen könnte. Zudem untersuchten wir die PH-Entitäten getrennt, um hier mögliche Korrelationen aufzudecken.

Diese Annahme konnte zum Teil bestätigt werden. So korrelieren die absoluten Veränderungen des mPAP und des CI sowie die relativen und absoluten Veränderungen des PVR der Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost mit den klinischen und hämodynamischen Ergebnissen einer Iloprost-Langzeittherapie. Dies gilt jedoch nicht uneingeschränkt.

Wir untersuchten die PH-Ätiologien, welche nicht durch die Erkrankung des linken Herzens bedingt sind, getrennt voneinander. Eine Vorhersagbarkeit der IPAH durch die akute Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost ist nicht nachweisbar. Für die APAH können nur klinische Aspekte (NYHA) prognostiziert werden. Für die CTEPH und LD-PH hingegen ist jedoch anhand der akuten Änderungen der hämodynamischen Parameter eine positive Vorhersagbarkeit unter Iloprost-Langzeittherapie möglich.

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die akute Ansprache auf Iloprost in der Vasoreagibilitätstestung auch mit der Bosentan-Langzeittherapie korreliert. Dies aber mit Einschränkung. Hier korrelieren für CTEPH und LD-PH lediglich hämodynamische Parameter. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre hier der geringe Stichprobenumfang bei mitunter unvollständigen Datensätzen in der Erhebung des NYHA und 6-MWT. Überraschend ist hier, dass für IPAH Patienten von der akuten Ansprache der Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost, auf den Therapieerfolg unter Bosentan-Therapie geschlossen werden kann.

Eine Korrelation zwischen der akuten Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost und einer Sildenafil-Langzeittherapie ergab sich lediglich für die CTEPH und dies auch nur begrenzt für die Hämodynamik, trotz umfangreicher Stichproben.

Zusammengefasst fanden wir Faktoren, welche mit einem langfristigen Therapieerfolg assoziiert sind. Die vorliegende Arbeit ermöglicht Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie, welche für eine Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost in Frage kommen, eine individualisierte Prognoseabschätzung und damit eine angepasste Therapieplanung.



#### **4.6 Einschränkungen unserer Studie**

Die Grenzen dieser Arbeit liegen zunächst im offenen und retrospektiven Design, also dem Fehlen einer Vergleichsgruppe, sowie der deskriptiven Auswertung der Daten. Zudem erhielten einige unserer Patienten mehr als ein PH-spezifisches Medikament. Es ergeben sich hier Grenzen, einen eindeutigen Effekt von Iloprost auf die Langzeitwirkung der spezifischen Therapie vorherzusagen. Genauere Subgruppenanalysen würden hier Abhilfe schaffen. Zudem waren einige Stichproben sehr klein, sodass die Vergleichbarkeit mit anderen Studien beeinträchtigt sein könnte. Die Aussagekraft der Ergebnisse dieser untersuchten Gruppen scheint hier also möglicherweise eingeschränkt. Bei einigen unserer untersuchten Patienten waren die Datensätze nicht vollständig, so waren mitunter das NYHA-Stadium, das klinische Outcome oder auch einige hämodynamischen Parameter nicht vollständig dokumentiert. Der Großteil der Datensätze war jedoch vollständig. Der Untersuchungszeitraum von 1997-2011 stellt sich sehr lang dar. In dieser Zeit kam es bei einigen Patienten zum vorzeitigen Verlassen der Studie. Zudem kam es in diesem Beobachtungszeitraum zu Veränderungen in den Therapieleitlinien und den verwendeten technischen Hilfsmitteln. Unsere Untersuchungen wurden an einem Schwerpunktzentrum durchgeführt, hierbei können sich gegensätzliche Verteilungen einzelner Untergruppen der pulmonalen Hypertonie im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung ergeben.

#### **4.7 Ausblick**

Die personalisierte oder individualisierte Medizin ist ein Behandlungskonzept, das zunehmend im klinischen Alltag an Bedeutung gewinnt. Es bedeutet, anhand bestimmter Charakteristika eines Patienten, wie z. B. genetische, molekulare und zelluläre Besonderheiten, die Wirksamkeit, Verträglichkeit oder optimale Dosierung eines in Betracht kommenden Medikaments oder einer Therapie zu bestimmen; also eine Vorhersage der Behandlung zu treffen. Die personalisierte Medizin ermöglicht es, jedem Patienten als Individuum eine „maßgeschneiderte Pharmakotherapie“ zu erstellen. Patienten erhalten das für sie maßgeschneiderte Medikament, in der für sie individuell vorhergesagten Dosierung.

So war es ein Ziel dieser Arbeit, anhand der individuellen Hämodynamik eines Patienten, Vorhersagen über die Wirksamkeit einer für ihn in Frage kommenden spezifischen Therapie zu treffen. In Zukunft könnte anhand der akuten Ansprache in der Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost, die spezifische Langzeittherapie mit Einschränkung vorausgesagt werden. Interessant wäre es hierbei, weitere Faktoren zu untersuchen, welche

prognostisch wertvoll sind. So zum Beispiel die Parameter, die in den aktuellen Leitlinien die Therapieansprache beurteilen, wie die rechtsventrikuläre Größe und Funktion, das BNP/NT-proBNP-Level oder die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub> Level) in der Spiroergometrie.

In der Erforschung und Therapie einiger Erkrankungen ist das Konzept der personalisierten Medizin schon fest etabliert. Im Bereich der Onkologie ermöglichen es genetische Besonderheiten, Therapieerfolge vorherzusagen. So wirkt der Wirkstoff Cetuximab, welcher in der Therapie des metastasierenden, EGFR-exprimierenden Kolorektalkarzinoms und zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich zugelassen ist, nur dann, wenn das KRAS-Gen noch unmutiert ist (Qiu et al. 2010) [134]. Auch im Feld der Hämodynamik wurden bereits Prädiktoren erforscht, welche individuelle Langzeittherapieerfolge vorhersagen können. Infolge von invasiven Messungen während der Implantation biventrikulärer Herzschrittmacher, gelang es, akute hämodynamische Parameter als Prädiktoren zu definieren. Dies gelang für die akute Verbesserung der linksventrikulären Schlagkraft im Rahmen von Druck-Volumen-Kurven-Analysen. Die akute Verbesserung der linksventrikulären Schlagkraft gilt, in Folge dieser Studien, als ein geeigneter Vorhersagewert des „reverse remodelling“, also dem Stopp vom Umbau kardialen Gewebes in Folge von Herzfehlern oder Herzschwäche (Rad et al.; De Roest et al. 2013) [155, 156].

Es wäre wünschenswert, wenn die personalisierte Medizin auf dem Feld der pulmonalen Hypertonie im Bereich der Forschung und Therapie ebenso an Bedeutung gewinnt, um sich in der Praxis zu etablieren.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

*Hintergrund:* Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine bis heute nicht heilbare Erkrankung. Ziel der Diagnostik ist vor allem, ein für den Patienten und die spezifische Entität dieser Erkrankung optimales Therapieregime zu erstellen. So gelang es Sitbon et al. (1998), anhand der akuten Ansprache auf Stickstoffmonoxid in der Rechtsherzkatheteruntersuchung Vorhersagen über einen Langzeittherapieerfolg mittels Calciumkanalblocker (CCB) zu treffen. Patienten, die in der akuten Situation einen Abfall des mittleren pulmonalen arteriellen Drucks (mPAP) um mindestens 20% des Ausgangswerts aufweisen, haben eine sehr hohe Langzeittherapieerfolgswahrscheinlichkeit bei Verwendung von CCB.

*Hypothese:* Wir prüften in unserer Studie, ob anhand der akuten Vaso-Reaktionsfähigkeit auf Prostazyklinanaloga in der Rechtsherzkatheteruntersuchung diejenigen Patienten zu detektieren sind, die in besonderem Maße von einer Langzeittherapie mit Iloprost, Sildenafil und / oder Bosentan profitieren.

*Methoden:* Im Zeitraum 1997-2011 wurden insgesamt 570 Patienten mit der Diagnose PH untersucht. In der ersten Rechtsherzkatheteruntersuchung erhielten die bislang therapie-naiven Patienten das Prostazyklin Iloprost; die akute Ansprache wurde dokumentiert. Anhand weiterer Rechtsherzkatheteruntersuchungen unter der Langzeittherapie mit den Medikamenten Iloprost, Bosentan und Sildenafil wurden statistische Zusammenhänge zwischen Akutansprache und Langzeittherapieerfolg bestimmt.

*Ergebnisse:* Für alle von uns untersuchten Ätiologien der PH (idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH), assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie (APAH), pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie (LD-PH)

und pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH)) konnte in der akuten Vasoreaktivitätstestung durch Iloprost eine signifikante Besserung der Hämodynamik und den von uns betrachteten klinischen Parameter (mPAP, pulmonal-vasikulärer Widerstand (PVR), Cardiac Index (CI), New York Heart Association Klassifikation (NYHA) und 6-Minuten-Gehtets (6-MWT)) erreicht werden. Uneingeschränkt gezeigt werden, konnte die statistisch signifikant positive Ansprache auf eine Langzeittherapie bei Patienten mit IPAH für Iloprost und Sildenafil, bei Patienten mit APAH für Sildenafil, bei Patienten mit LD-PH für Bosentan und bei Patienten mit CTEPH für Sildenafil. Schließlich zeigten sich signifikante Hinweise auf den Krankheitsverlauf bei Betrachtung der akuten Vasoreaktivitätstestung. Das Abfallen des mPAP in der Akuttestung ist positiv prädiktiv für PVR und NYHA und das Abfallen des PVR für den NYHA bei IPAH-Patienten unter Bosentantherapie. Bei Patienten mit einer APAH unter Bosentantherapie ist der mPAP prädiktiv für die zurückgelegte Strecke im 6-MWT. Für Patienten mit

LD-PH konnten wir zeigen, dass mPAP, PVR und CO als Prädiktoren für Patienten unter Iloprosttherapie genutzt werden können, hier konnte die Korrelation für mPAP, PVR und NYHA gefunden werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass der mPAP als Prädiktor für Patienten unter Bosentantherapie für den PVR dienlich sein kann. Für die Gruppe der CTEPH Patienten konnten wir zeigen dass mPAP und PVR eine Vorhersage des Therapieverlaufs unter Iloprost und Sildenafil ermöglichen und der CO der Akuttestung auf Langzeittherapieerfolge unter Bosentantherapie hinweisen kann.

*Fazit:* Es existieren signifikante Parameter in der akuten Vaso-Reaktivitätstestung von Prostazyklinanaloga, die eine Vorhersage des Langzeittherapieerfolges ermöglichen.

## 6. SUMMARY

*Background:* Pulmonary hypertension (PH) remains to this day an incurable disease. The major aim of diagnosis is to create an optimal therapeutic regimen suitable for the individual patient as well as for the specific manifestation of the disease. Notably, Sitbon et. al. (1998) were able to make predictions of long-term therapy success using calcium antagonists (CCB) via measurements of the acute response to nitric oxide in right heart catheterization. Patients who showed at least a 20% decrease in the mean pulmonary artery pressure (mPAP) compared to the initial value of a baseline catheterization were more likely to have high long-term success of the CCB therapy.

*Hypothesis:* In our study, we sought to determine whether or not acute vaso-responsiveness to prostacycline analogues in right-heart catheterization examinations can be used to identify patients who would strongly benefit from long-term therapy with Iloprost, Sildenafil and / or Bosentan.

*Methods:* A total of 570 patients with a diagnosis of PH were included from 1997 to 2011. In the first right-heart catheterization examination, the patients who had not yet got any treatment received the Prostacyclin Iloprost; the acute response was documented. Based on further right heart catheterizations for those patients receiving long-term therapy using the drugs Iloprost, Bosentan and Sildenafil, we identified relationships between acute response and long-term therapy success.

*Results:* For all aetiologies related to PH (idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), associated pulmonary arterial hypertension (APAH), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), and pulmonary hypertension due to lung diseases (LD-PH)) which were investigated in the current study, a significant improvement in haemodynamics was observed in the acute vasoreactivity testing using Iloprost. A significant positive response to long-term therapy was fully demonstrated in patients with IPAH using Iloprost and Sildenafil, in patients with APAH using Sildenafil, in patients with CTEPH using Sildenafil, and in patients with LD-PH using Bosentan (as tested with mean pulmonary arterial pressure (mPAP), pulmonary vascular resistance (PVR), cardiac index (CI), New York Heart Association (NYHA) Classification, and 6-minute walk test (6-MWT)). Finally, significant predictive evidence regarding the progression of the disease was determined by means of an acute vasoreactivity test. A decrease of mPAP in the acute test was positively predictive for both PVR and NYHA in IPAH-patients undergoing Bosentan therapy; values of PVR were further predictive for NYHA in this group. In patients with APAH using Bosentan therapy, the mPAP was predictive for the distance reached in the 6-MWT. For patients with LD-PH, we showed that mPAP, PVR and CO could be used as predictors for those who received long-term treatment with Iloprost, the

correlation being shown for mPAP, PVR and NYHA. Furthermore, PVR predictions could be made for patients undergoing Bosentan therapy from the initial mPAP. Lastly, we showed that mPAP and PVR in CTEPH patients predicted the treatment outcomes for those undergoing Iloprost and Sildenafil therapy, and the CO could be used for predictions in patients undergoing Bosentan therapy.

*Conclusion:* There are significant parameters in the acute vasoreactivity testing of prostacyclin analogues, which allow a prediction of long-term therapy success.

## 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HT	5-Hydroxytryptamin
6-MWT	6-Minuten-Gehtest
µm	Mikrometer
A .	Arteria
ACCP	College of Chest Physicians
AIR-Studie	Aerosolized Iloprost Randomized Study
ALK1	Activin receptor-like kinase type 1
APAH	Assoziierte Pulmonalarterielle Hypertonie
BFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor tyre 2
BNP	B-type natriuretisches Peptid
BREATHE	Bosentan Randomizes trial of Endothelin Antagonist Therapy for pulmonary hypertension
Bzw.	Beziehungsweise
Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CAV1	Caveolin-1
CCB	Kalziumkanalblocker
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHEST	Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial
cm	Zentimeter
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
COPD	chronisch obstructive Lungenerkrankung

CTEPH	Chronische Thrombembolische Pulmonale Hypertonie
CVP	zentraler Venendruck
d.h.	das heißt
dyn	Kraft
EARLY	Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Arterial Hypertension Patients
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
ENG	Hämorrhagischer Teleangiektasie
ERA	Endothelinrezeptorantagonisten
ERS	European Respiratory Society
ESC	europäischen Gesellschaft für Kardiologie
ET-1	Endothelin-1
et. al.	Et alii
g	gramm
ggf.	gegebenenfalls
GRIPHON	Studie, the Prostacyclin (PGI <sub>2</sub> ) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hf	Herzfrequenz
HLA	Histokompatibilitätsantigen
HPAH	hereditärer pulmonal arterieller Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Interkostalraum
IE	internationale Einheiten
ILE	interstitiellen Lungenerkrankungen



IMPRES	Imatinib Mesylate as Add-On Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Study
iNO	inhalatives Stickstoffmonoxid
IP	Prostacyclin-Rezeptor
IPAH	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
i.v.	intravenös
JCV	humanes Pylomavirus-2
K <sup>+</sup>	Kalium
KCNK3	potassium channel, subfamily K, member
KO	Körperoberfläche
kPa	Kilopascal
KRAS V-Ki-ras2	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
NRTI	nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
l	Liter
LDPH	Pulmonale Hypertonie bei chronischer Lungenerkrankung
NYHA	New York Heart Association
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAPK	mitogen-activated protein kinase
mmHG	Millimeter-Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
mRAP	Mittlere rechtsatrialer Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NTproBNP	N-terminales pro-BNP
NYHA	New York Heart Association
o	oral

p	Signifikanz
PAH	Pulmonal-Arterielle Hypertonie
PATENT-1	Phase 3 Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase- Stimulator Trial 1
PAWP	Pulmonkapillärer Wedge-Druck
PCH	Kapiläre Hämangiomatose
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PGI2	Prostaglandin I2
PH	pulmonale Hypertonie
PML	progressiven multifokalen Leukenzephalopathie
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PPHN	Persistierender Pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen
ppm	parts per million
PVOD	Veno-okklusive Pulmonale Hypertonie
PVR	pulmonal-vaskulärer Widerstand
R	Relevanz
RAP	rechtsatriale Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
RR	Blutdruck
s.	siehe
s.c.	sub cutan
SD	Standarddeviation
SERAPHIN	Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome
SMAD9	mothers against decapentaplegic 9
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

SUPER	Sildenafil Use in Pulmonary HypERTension
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
u.a.	unter anderem
u.Ä.	und Ähnliche
V.	Vena
v.a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR-2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Δ	Differenz

## 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: IPAH Zeitlicher Verlauf der maximalen Ansprache des PAP auf Iloprost	32
Abbildung 2: IPAH, Verlauf mPAP in mmHg.....	38
Abbildung 3: IPAH, Verlauf PVR in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ .....	39
Abbildung 4: IPAH, Verlauf CI in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ .....	39
Abbildung 5: IPAH Verlauf 6-MWT in m.....	40
Abbildung 6: IPAH Bosentan LT, mPAP akut in mmHg, $\Delta$ PVR LT in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ..	47
Abbildung 7: APAH Zeitlicher Verlauf der maximalen Ansprache des mPAP auf Iloprost .....	50
Abbildung 8: APAH, Verlauf mPAP in mmHg.....	56
Abbildung 9: APAH, Verlauf PVR in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ .....	56
Abbildung 10: APAH, Verlauf CI in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ .....	57
Abbildung 11: APAH, Verlauf 6-MWT in m.....	57
Abbildung 12: APAH, Bosentan LT; PVR akut in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ , $\Delta$ 6-MWT LT in m....	60
Abbildung 13: LD-PH zeitlicher Verlauf der maximalen Ansprache des mPAP auf Iloprost .....	61
Abbildung 14: LD-PH, Verlauf mPAP in mmHg.....	67
Abbildung 15: LD-PH, Verlauf PVR in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ .....	67
Abbildung 16: LD-PH, Verlauf CI in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ .....	68
Abbildung 17: LD-PH, Verlauf 6-MWT in m.....	68
Abbildung 18: LD-PH, Iloprost LT, mPAP akut in mmHg, $\Delta$ mPAP LT in mmHg .....	69
Abbildung 19: LD-PH, Iloprost LT, mPAP akut in mmHg, $\Delta$ PVR LT in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$	70
Abbildung 20: LD-PH, Bosentan LT, mPAP akut in mmHg, $\Delta$ PVR LT in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ .....	72
Abbildung 21: CTEPH zeitlicher Verlauf der maximalen Ansprache des PAP auf Iloprost .....	74

Abbildung 22: CTEPH, Verlauf mPAP in mmHg .....	80
Abbildung 23: CTEPH, Verlauf PVR in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ .....	81
Abbildung 24: CTEPH, Verlauf CI in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ .....	81
Abbildung 25: CTEPH, Verlauf 6-MWT in m .....	82
Abbildung 26: CTEPH, Iloprost LT, mPAP akut in mmHg, $\Delta$ mPAP LT in mmHg.....	83
Abbildung 27: CTEPH, Iloprost LT, mPAP akut in mmHg, $\Delta$ CI LT in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ .....	84
Abbildung 28: CTEPH, Iloprost LT, PVR akut in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ , $\Delta$ PVR LT in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ .....	84
Abbildung 29: CTEPH, Iloprost LT, PVR akut in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ , $\Delta$ CI LT in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ..	85
Abbildung 30: CTEPH, Iloprost LT, PVR akut in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ , $\Delta$ mPAP LT in mmHg .....	86
Abbildung 31: CTEPH, Sildenafil LT, mPAP akut in mmHg, $\Delta$ CI LT in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ .....	87
Abbildung 32: CTEPH, Sildenafil LT, PVR akut in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ , $\Delta$ CI LT in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$	88
Abbildung 33: CTEPH, Bosentan LT, CI akut in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ , $\Delta$ mPAP LT in mmHg.....	90
Abbildung 34: CTEPH, Bosentan LT, CI akut in $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ , $\Delta$ PVR LT in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ .....	90

## 9. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Nizza 2013) .....	1
Tabelle 2: Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association (NYHA).....	7
Tabelle 3: Baseline Patientencharakteristika, aller Patienten welche in der ersten Fragestellung Berücksichtigung finden konnten .....	29
Tabelle 4: Baseline Patientencharakteristika, aller Patienten welche in der zweiten und dritten Fragestellung Berücksichtigung finden konnten.....	31
Tabelle 5: Hämodynamik akut Iloprost bei IPAH.....	33
Tabelle 6: Hämodynamik, 6-MWT vor und während Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost bei IPAH.....	35
Tabelle 7: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Sildenafil bei IPAH .....	36
Tabelle 8: Hämodynamik, 6-MWT vor und während Langzeittherapie mit Bosentan bei IPAH .....	38
Tabelle 9: Relevanz und Signifikanz, IPAH, Iloprost akut und Iloprost langzeit.....	43
Tabelle 10: Relevanz und Signifikanz, IPAH, Iloprost akut und Sildenafil langzeit.....	46
Tabelle 11: Relevanz und Signifikanz, IPAH, Iloprost akut und Bosentan langzeit .....	49
Tabelle 12: Hämodynamik akut Iloprost bei APAH .....	51
Tabelle 13: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost bei APAH .....	53
Tabelle 14: Hämodynamik, 6-MWT vor und während Langzeittherapie mit Sildenafil bei APAH .....	54
Tabelle 15: Hämodynamik, 6-MWT vor und während Langzeittherapie mit Bosentan bei APAH .....	55
Tabelle 16: Relevanz und Signifikanz, APAH, Iloprost akut und Iloprost Langzeit .....	58
Tabelle 17: Relevanz und Signifikanz, APAH, Iloprost akut und Sildenafil Langzeit ....	59
Tabelle 18: Relevanz und Signifikanz, APAH, Iloprost akut und Bosentan Langzeit....	60
Tabelle 19: Hämodynamik akut Iloprost bei LD-PH .....	62

Tabelle 20: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost bei LD-PH .....	64
Tabelle 21: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Sildenafil bei LD-PH .....	65
Tabelle 22: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Bosentan bei LD-PH.....	66
Tabelle 23: Relevanz und Signifikanz, LDPH, Iloprost akut und Iloprost Langzeit .....	71
Tabelle 27: Relevanz und Signifikanz, LDPH, Iloprost akut und Sildenafil Langzeit.....	72
Tabelle 24: Relevanz und Signifikanz, LDPH, Iloprost akut und Iloprost Langzeit .....	73
Tabelle 25: Hämodynamik akut Iloprost bei CTEPH.....	75
Tabelle 26: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost bei CTEPH.....	77
Tabelle 27: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Sildenafil bei CTEPH.....	78
Tabelle 28: Hämodynamik, 6-MWT vor und während der Langzeittherapie mit Bosentan bei CTEPH.....	80
Tabelle 29: Relevanz und Signifikanz, CTEPH, Iloprost akut und Iloprost Langzeit.....	86
Tabelle 30: Relevanz und Signifikanz, CTEPH, Iloprost akut und Sildenafil Langzeit..	89
Tabelle 31: Relevanz und Signifikanz, CTEPH, Iloprost akut und Bosentan Langzeit .	91

## 10. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-1431.
- 2) Badesch DB, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 55-60.
- 3) Leschke M, Wädlich A, Waldenmeier S, Faehling M. Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. *Internist* 2009; 50: 1086-1100.
- 4) Haltano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. *Report on a WHO Meeting* 1975; 7-45.
- 5) Beuckelmann DJ. Pulmonale Hypertonie. *Internist* 1997; 38: 1020-1033.
- 6) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A. et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; Vol 62, No. 25: D34-41
- 7) Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1987; 76: 135-141
- 8) Jonigk D, Hoeper MM, Kreipe H, Länger F. Histopathologische Aspekte der Pulmonalen Hypertonie. *Der Pathologe* 2012; 33: 183-191.
- 9) Rosenkranz S. Pulmonal arterielle Hypertonie. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 2007; 2: 101-119.
- 10) Renner MK, Lang I. Aktuelle Aspekte der Pulmonalen Hypertonie. *Journal of Cardiology* 2010; 17: 293-299.
- 11) Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:466-474
- 12) Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology* 2011; 8: 443-445.
- 13) Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54: 3-9.



- 14) Newman JH, Trembath RC, Morse JA, Grunig E, Loyd JE, Adnot S. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 33-39.
- 15) Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1655-1665.
- 16) Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 70-75.
- 17) Kreymborg K, Uchida S, Gellert P, Schneider A, Boettger T, Voswinckel R. Identification of right heart-enriched genes in a murine model of chronic outflow tract obstruction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2010; 49: 598-605.
- 18) Ghofrani HA., Osterloh ICH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5: 689-702.
- 19) Wharton J, Strange JW, Moller GM, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 172: 105-113.
- 20) Launay JM, Hervé P, Peoc'h K, Tournois C, Callebert J, Nebigil CG. Function of the serotonin 5hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nature Medicine* 2002; 8: 1129-1135.
- 21) Eddahibi S, Guignabert C, Barlier-Mur AM, Dewachter L, Fadel E, Dartevielle P. Cross talk between endothelial and smooth muscle cells in pulmonary hypertension: critical role for serotonin-induced smooth muscle hyperplasia. *Circulation* 2006; 113: 1857-1864.
- 22) Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K<sup>+</sup> channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 351: 726-727.
- 23) Mandegar M, Yuan JX. Role of K<sup>+</sup> channels in pulmonary hypertension. *Vascular Pharmacology* 2002; 38: 25-33.

- 24) Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. The role of K<sup>+</sup> channels in determining pulmonary vascular tone, oxygen sensing, cell proliferation, and apoptosis: Implications in hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary arterial hypertension. *Microcirculation* 2006; 13: 615–632.
- 25) Burg ED, Remillard CV, Yuan JX. Potassium channels in the regulation of pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis: pharmacotherapeutic implications. *British Journal of Pharmacology* 2008; 153: 99–111.
- 26) Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morrell NW. ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165: 398–405.
- 27) Drömann D. Thromboembolien und Pulmonale Hypertonie. *Internist* 2009; 50: 1080-1085.
- 28) Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S. Chronisch thromboembolische Hypertonie. *Empfehlung der Kölner Konsensus-Konferenz Deutsche medizinische Wochenschrift* 2010; 125.
- 29) Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *European Respiratory Review* 2010; 19: 53-63.
- 30) Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3: 608–614.
- 31) Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020.
- 32) Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 90: 372–376.
- 33) Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X. High prevalence of rare fibrinogen mutations in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009; 114: 1929–1936.

- 34) Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal* 2008; 31: 1357-1367.
- 35) Hauber HP. Interstitielle Lungenerkrankung und pulmonale Hypertonie. *Internist* 2009; 50: 1072-1079.
- 36) Hopkins N, McLaughlin P. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: Rarefaction or angiogenesis? *Journal of Anatomy* 2002; 201:335-348.
- 37) Hegewald MJ, Markewitz B, Elliott CG. Pulmonary hypertension: clinical manifestations, classification and diagnosis. *International Journal of Clinical Practice* 2007; 61: 5-15.
- 38) Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 2006; 60: 749-771.
- 39) Simmoneau G, Nazzareno G, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G. Clinical Classification of pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 5-12.
- 40) Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, Seeger W, Grimminger F, Ghofrani HA. Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie. *Der Internist* 2009;
- 41) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute- walk test in patient with primary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161: 487-492.
- 42) American Thoracic Society ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166: 111-117.
- 43) Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-365.
- 44) Noritoshi N, Toshio N, Masaaki U, Toru S, Shingo K, Fumio S. Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.

- 45) Nagaya N, Uematsu M, Satho T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 160: 487-492.
- 46) Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijałkowska A, Sikora J, Florczyk M. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-848.
- 47) Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D. Nicht invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2010; 135: 67-77.
- 48) Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A, Claussen M, Ghofrani HA, Gorenflo M. Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2010; 135: 115-124.
- 49) Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW IV, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *Summer Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39: 1214–1219.
- 50) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1996; 9: 6838-847.
- 51) Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Schranz D, Rosenkranz S. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. *Pneumologie* 2010; 64: 401-414.
- 52) Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009; 179: 615–621.
- 53) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine* 1991; 115: 343-349.

- 54) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses calcium-channel Blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 76-81.
- 55) Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *European Heart Journal* 2003;24:356–365.
- 56) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB. A comparison of continuous intravenous Epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 296-301.
- 57) Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2004; 25: 2243–2278
- 58) Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, et al. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 19: 1060–1064
- 59) Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, et al. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32: 1068–1073.
- 60) Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: Suppl. 12 56S–61S.
- 61) Miller OI, Tang SF, Keech A, et al. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide. *Lancet* 1995; 346: 51–52.
- 62) Lavoie A, Hall JB, Olson DM, et al. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 153: 1985–1987
- 63) Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J. Long-Term Treatment of primary Pulmonary Hypertension

- with aerosolized Iloprost, a Prostacyclin Analogue. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342; 1866-1874
- 64) Jing ZC, Jiang X, Han ZY, XU XQ, Wang Y, Wu Y. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2009; 33: 1354-1360
- 65) Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: 2546-2552.
- 66) Rosenkranz S, Bondermann D, Buerke M, Felgendreher R, Freyhaus H, Grünig E. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen. *Empfehlung der Kölner Konsensus-Konferenz, Deutsche medizinische Wochenschrift* 2010;135:102-114.
- 67) Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: FIRST *American heart Journal* 1997; 134: 44-54.
- 68) Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11: 12-20.
- 69) Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007; 115: 59-66.
- 70) Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2004; 23: 637-648.
- 71) Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338-343.
- 72) Hoepfer MM. Die pulmonale Hypertonie – historische Entwicklung, derzeitiger Stand der Therapie und Ausblick. *Pneumologie* 2010; 64:577-586.

- 73) Simonneau G, Escournou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by Nifedipin. *New England Journal of Medicine* 1981; 304:1582-1585.
- 74) Galiè N, Hooper M, Humbert M et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary Hypertension. *European Heart Journal*. 2009; 30: 2493-2537
- 75) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998; 31(7): 1650–1657.
- 76) Chan L, Chin LM, Kennedy M et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143:133-143
- 77) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *European Respiratory Journal*; 2009 [Epub ahead of print].
- 78) Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2012; 40: 84-92
- 79) Ladwig KH, Ledrbogen F, Albus C et al. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology. *Update 2013. German Medical Science*. 2014; 12: Doc09
- 80) Burns AM, Peacock AJ, Johnson MK et al. Hypoxemia in patients with pulmonary hypertension during simulated air travel. *Respiratory Medicine*. 2013; 107: 298-304
- 81) Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ et al. Outcome of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *European Respiratory Journal*. 2013; 41: 06 1302-1307
- 82) Grünig E, Ehlken N, Hohenforst-Schmidt W et al. Allgemeine Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014; 139: 136-141
- 83) Hooper MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2005; 26: 858-863.

- 84) Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112:714–721
- 85) Klose H, Opitz C, Bremer H et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014; 139: 142-150
- 86) Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Köln 18. Auflage 2010; S.:133-136
- 87) Farber HW, Karlinsz JB, Faling LJ. Fatal outcome following nifedipine for primary pulmonary hypertension. *Chest* 1983; 83: 708–709.
- 88) Aromatorio GJ, Uretsky BF, Reddy PS. Hypotension and sinus arrest with nifedipine in pulmonary hypertension. *Chest* 1985; 87: 265–267.
- 89) Partanen J, Nieminen MS, Luomanmaki K. Death in a patient with primary pulmonary hypertension after 20 mg of nifedipine. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 812.
- 90) Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary PAH. *European Respiratory Journal*. 1998; 12: 265-70.
- 91) Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
- 92) Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Köln 18. Auflage 2010; S.:388
- 93) Tudor RM, Cool CD, Geraci MW Wang J, Abman SH, Wright L. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159: 1925–1932.
- 94) Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simmeneau G. Medical Therapie for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 35-62.



- 95) Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2008; 31: 891–901.
- 96) Ewert R, Schäper C, Halank M, Gläser S, Opitz CF. Inhalative iloprost pharmacology and clinical application. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 2195-2207
- 97) Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Annals of Internal Medicine* 1996; 124: 820–824.
- 98) Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Schranz D, Rosenkranz S. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009; 64: 401-414.
- 99) Dernaika TA, Beavin M, Kinasevitz GT. Iloprost Improves Gas Exchange and Exercise Tolerance in Patients with Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2010;79:377–382
- 100) Olschewski H, Simmoneau G, Galiè N, Higgenbottam T, Naeije R, Rubin LJ. Inhaled Iloprost for severe Pulmonary Hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2002; 347: 322-329
- 101) Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 731-740
- 102) Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H, Wirtz H, Seyfarth HJ. Acute Improved Hemodynamics following Inhaled Iloprost in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2008;76:154–159.
- 103) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P. Long-Term Intravenous Epoprostenol Infusion in Primary Pulmonary Hypertension Prognostic Factors and Survival. *Journal of the American College of Cardiology,* 2002; 40: 780-788
- 104) Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Grünig E, Haefeli WE, Held M. Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie, Empfehlung der Kölner Konsensus-Konferenz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2010; 135: 87-101.

- 105) Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2004; 23: 595-600.
- 106) Skoro-Sajer N, Lang I, Naeije R. Treprostinil for pulmonary hypertension *Vascular Health Risk Management*. 2008; 4(3): 507–513.
- 107) Brain SD, Tippins JR, Williams TJ. Endothelin induces potent microvascular constriction. *British Journal of Pharmacology* 1988; 95: 1005-1007.
- 108) Morelli S, Ferri C, Poletti E, Bellini C, Gualdi GF, Pittoni V. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *American Journal of Medicine* 1995; 99: 255–260.
- 109) Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends in Pharmacological Sciences* 1992; 13: 103-108.
- 110) Schiffrin EL, Touyz RM. Vascular biology of endothelin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1998; 32: 2–13.
- 111) Kelland NF, Kuc RE, McLean DL, Azfer A, Bagnall AJ, Gray GA. Endothelial cell-specific ETB receptor knockout: autoradiographic and histological characterization and crucial role in the clearance of endothelin-1. *Canadian Journal of Physiological Pharmacology* 2010;88: 644–51.
- 112) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. *Lancet* 2001; 358.
- 113) Rubin LJ, Badesch BD, Barst BJ, Galie N, Black CM, Keogh A. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346.
- 114) Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2006; 27: 589–595.
- 115) Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2007; 30: 338–344.

- 116) *Thelin (Sitaxentan) to be withdrawn due to cases of unpredictable serious liver injury.* EMA europe2014; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (Accessed 2014-10-20)
- 117) Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-4.
- 118) Moncada S, Higgs A. The L-arginine–nitric oxide pathway. *New England Journal of Medicine* 1993; 329:2002-12.
- 119) Beavo JA, Reifsnyder DII. Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors. *Trends in Pharmacological Science* 1990; 11: 150-155.
- 120) Rabe KF, Tenor H, Dent G, Schudt C, Nakashima M, Magnussen H. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *American Journal of Physiology* 1994; 266: 536-543.
- 121) Cohen AH, Hanson K, Morris K, Fouty B, McMurty IF, Clarke W. Inhibition of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 97: 172-9.
- 122) Jernigan NL, Resta TC. Chronic hypoxia attenuates cGMP-dependent pulmonary vasodilatation. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology* 2002; 282: 1366-1375.
- 123) Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2007; 30: 922-927.
- 124) Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of Sildenafil. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 13729-32.
- 125) Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Research in Cardiology* 2005; 100: 131-8.
- 126) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D. *Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension.* *New England Journal of Medicine.* 2005; 353: 2148-2157

- 127) Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA. Long-term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension The SUPER-2 Study. *Chest* 2011; 140(5):1274–1283
- 128) Sandoval J, Bauerele O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89:1733–1744
- 129) Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:580–586
- 130) Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119:1801–1806
- 131) Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80:151–155
- 132) McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension\*: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2004; 126: 78-92
- 133) Die forschenden Pharma-Unternehmen. Personalisierte Medizin – das beste Medikament für den Patienten finden. [www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/personalisierte-medizin/personalisierte-medizin-das-beste-medikament-fuer-den-patienten-finden.html](http://www.vfa.de/de/anzneimittel-forschung/personalisierte-medizin/personalisierte-medizin-das-beste-medikament-fuer-den-patienten-finden.html)
- 134) Qiu LX1, Mao C, Zhang J et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *European Journal of Cancer*. 2010; 2781–2787
- 135) Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2006; 354:924-33
- 136) Weisser K, Mentzer D, Volkens P et al. PML nach Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) bei Patienten mit multipler Sklerose. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 2010; 8–11

- 137) Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002; 359: 1121–1122
- 138) Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Wnuk A et al. Introduction of pharmacogenetic screening for the human leucocyte antigen (HLA) B\*5701 variant in Polish HIV-infected patients. *HIV Medicine*. 2010; 11: 345–348
- 139) Müller HT. Vorhersagbarkeit des Langzeitergebnisses einer Sildenafil-Monotherapie bei Patienten mit Pulmonalarterieller Hypertonie. 2012
- 140) Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 330-340.
- 141) Galiè N, Grimminger F, Grünig E et al. Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naïve and pre-treated patients with pulmonary arterial hypertension in the randomized phase III PATENT-1 study. *The Journal of heart and Lung Transplantation*. 2017; 36: 509-519
- 142) Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomized, long-term extension trial. *Lancet*. 2016; 4: 361-371
- 143) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 319-329.
- 144) Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet*. 2016; 4: 372-380
- 145) Pulido T, Adzerikho I, Channik RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 809-818
- 146) Galiè N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic

- param- eters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2017; 38: 1147-1155
- 147) Simonneau G, Channik RN, Delcroix M, et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial Hypertension: insight from SERAPHIN. *European Respiratory Journal*. 2015; 46: 1711-1720
- 148) Mehta S, Sastry BKS, Souza R et al. Macitentan Improves Health-Related Quaiy of Life for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2017; 151: 106-118
- 149) Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC et al. Imatinib Mesylate as Add-On for Pulmo- nary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2013; 127:1128-1138.
- 150) Sitbon O, Channik R, Chin KM et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 2522-2533.
- 151) Zhang HJ, Liu Z, Wang Y, XIONG C, Ni X, He J. Acute responses to inhalation of Iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Chin Med J* 2012; 125: 2826-2831
- 152) Galie N, Rubin LJ, Hoeper M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 2093-100
- 153) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator Therapy for Primary Pulmonary Hypertension in Children. *Circulation* 1999; 99: 1197-1208
- 154) Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Inter- national Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 2016; 1: 67-119
- 155) Rad MM, Blaauw Y, Prinzen FW, Vernooy K. The role of acute invasive haemo- dynamic measurements in cardiac resynchronization therapy: looping towards prediction of long-term response and therapy optimization. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15: 247–249

- 156) De Roest GJ, Allaart CP, Kleijn SA, Delnoy PP, Wu L, Hendriks ML. et al. Prediction of long-term outcome of cardiac resynchronization therapy by acute pressure–volume loop measurements. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15: 299–307

## 11. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt vornehmlich PD Dr. med. Dr. Henning Gall, der mir durch seine hervorragende Betreuung bei der Erarbeitung dieser Doktorarbeit mit viel Geduld und Freundlichkeit zur Seite stand.

Ich danke Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani und Prof. Dr. Werner Seeger für die Stellung des Themas und die Möglichkeit, praktische und klinische Erfahrungen in der PH Ambulanz zu sammeln.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter Katrin Müller-Weichenhain und meinem Bruder Dr. Martin Müller, die mir durch ihre liebe Zuwendung und vielseitige Unterstützung das Studium und somit diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich danke meiner lieben Freundin Anne Seibt, die sich der Herausforderung gestellt hat, das Layout der Arbeit druckreif zu gestalten.

Meinem Mann Dr. Alexander Mach möchte ich besonders danken. Durch seine stete Motivation und konstruktive Kritik konnte ich diese Arbeit zum Abschluss bringen. Die endlose Geduld, mit der er mir bei meinen Überlegungen zugehört und diese Arbeit korrekturgelesen hat, ist bewundernswert.



