

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Leiter: Prof. Dr. W. Seeger

State-of-the Art Management von Patienten mit
pulmonaler Hypertonie – Vom Biomarker über
Belastungsuntersuchungen zum Einsatz
medizintechnischer Medikamentensysteme

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Dr. med. Manuel Jonas Richter
Gießen 2019

Gliederung

Widmung

Teil I

1 Einleitung	3
1.1 Prognostische Parameter bei der pulmonalen Hypertonie.....	9
1.2 Belastungsuntersuchungen bei der pulmonalen Hypertonie.....	12
1.3 Therapie der pulmonalen Hypertonie mittels medizintechnischer Geräte	15
2 Ergebnisse und Diskussion	17
2.1 Neue prognostische Parameter bei der pulmonalen Hypertonie.....	17
2.1.1 <i>Glykosyliertes Hämoglobin A1c (Anlage 1)</i>	17
2.1.2 <i>Schilddrüsenhormone (Anlage 2)</i>	19
2.1.3 <i>Angiopoietin-1 (Anlage 3)</i>	21
2.1.4 <i>Angiopoietin-2 und lösliches P-selectin (Anlage 4)</i>	22
2.1.5 <i>TAPSE/PASP (Anlage 5)</i>	24
2.2 Weiterführende Belastungsuntersuchungen bei der pulmonalen Hypertonie	26
2.2.1 <i>Dynamische Hyperinflation (Anlage 6)</i>	26
2.2.2 <i>Rechtsherzkatheter mit Belastung vor und nach Pulmonalis Endarteriektomie (Anlage 7)</i>	28
2.2.3 <i>Rechtsherzkatheter mit Belastung bei Linksherzinsuffizienz, reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und rechtsventrikulärer Funktionsstörung (Anlage 8)</i>	30
2.3 Prostanoidtherapie mittels medizintechnischer Geräte	32
2.3.1 <i>Akute hämodynamische Antwort auf inhalatives Iloprost (Anlage 9)</i>	32
2.3.2 <i>Inhalationsmuster nach Wechsel von Iloprost-Konzentrationen (Anlage 10)</i>	34
2.3.3 <i>Operative Risiken einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen Infusion von Treprostinil (Anlage 11)</i>	36
2.3.4 <i>Erste prospektive multizentrische Studie mit der vollimplantierbaren Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen Infusion von Treprostinil (Anlage 12)</i>	39
2.3.5 <i>Erste Langzeitdaten der vollimplantierbaren Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen Infusion von Treprostinil (Anlage 13)</i>	42
3 Zusammenfassung	46
4 Abkürzungsverzeichnis	48
5 Literatur	49
6 Danksagung	67

Teil II

Liste der Anhänge

Anhänge 1-13

Diese Schrift ist Mia, Jonathan, Maila, Jano, Jörg, Edith und Hannes
Richter gewidmet.

1 Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) umfasst progressive Erkrankungen des pulmonalen Gefäßsystems unterschiedlicher Ursache und Genese (1). Kennzeichnend ist ein proliferativer Umbau der pulmonalarteriellen Gefäße (Remodeling) mit sukzessiver Erhöhung des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) bzw. der Nachlast und konsekutiver Belastung des rechten Herzens (2). Definierend ist eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) auf über 25 mmHg (1). Auf dem aktuellen Weltkongress für PH in Nizza 2018 wurde zudem eine neue Definition mit einem Grenzwert von 20 mmHg vorgeschlagen (3). Hierbei unterscheidet die Klassifikation der PH fünf klinische Gruppen (Tabelle 1). Diese werden grundsätzlich nach weiteren hämodynamischen Parametern substratifiziert. Von zentraler Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen einer prä- und postkapillären Form anhand des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (PAWP). Die postkapilläre Form wird durch eine Erhöhung des PAWP auf über 15 mmHg definiert. Ferner wird die präkapilläre Form durch einen PAWP \leq 15 mmHg mit gleichzeitiger Erhöhung des PVR auf $> 240 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ abgegrenzt (1). Die präkapilläre Gruppe 1 der klinischen Klassifikation umfasst das Krankheitsbild der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH). Hierbei werden in diese Gruppe unterschiedliche Grunderkrankungen eingruppiert, welche als Gemeinsamkeit eine präkapilläre proliferative Vaskulopathie aufweisen (1). Die Inzidenz (1,1-7,6 / 1 Millionen Einwohner pro Jahr) und die Prävalenz der PAH Gruppe 1 (6,6-26,0 / 1 Millionen Einwohner pro Jahr) sind niedrig (4). Hierbei ist in den amerikanischen und europäischen Registern die idiopathische PAH aus der Gruppe 1 mit 50-60 % aller Fälle am häufigsten klassifiziert worden (4). An der idiopathischen Form erkranken häufiger junge Personen, vor allem Frauen ohne relevante Komorbiditäten (4). Jedoch zeigen aktuelle Registeranalysen, dass vor allem ältere Menschen (> 65 Jahre) mit relevanten Komorbiditäten sehr viel häufiger als bisher angenommen als PAH der Gruppe 1 zuklassifiziert sind (4). Hierbei liegt die Prävalenz einer PH in der Altersgruppe über 65 Jahre bei ca. 10 % (5). Des Weiteren wird zunehmend eine Gruppe von PAH-Patienten mit linkskardialen Risikofaktoren von PAH-Patienten ohne linkskardiale Risikofaktoren unterschieden (6). Erste Auswertungen zeigen ein gewisses Kontinuum zwischen typischer PAH, PAH mit linkskardialen Risikofaktoren und einer PH bei Linksherzerkrankungen der Gruppe 2 auf. Hierbei ist anzumerken, dass spezifische pulmonal vasoaktive Medikamente derzeit nur für die Gruppe 1 der PAH zugelassen sind (1).

Das führende klinische Symptom der PH (ungeachtet der klinischen Klassifikation) ist eine progrediente Dyspnoe bei Belastung (7). Je nach Schweregrad der pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhungen kann diese bereits in Ruhe oder bei stärkerer körperlicher Belastung auftreten. Dieser funktionelle Status nimmt eine Schlüsselrolle ein und wird mittels einer modifizierten WHO-Klasse (World Health Organisation) eingeteilt (7). Ebenfalls, je nach Schweregrad der Erkrankung, berichten die Patienten über weitere Symptome wie z.B. Dyspnoe beim Bücken, Synkope, Aszites oder Beinödeme (5). Jedoch sind die Symptome meist unspezifisch und erschweren Diagnostik und Therapie. Oftmals wird erst nach mehreren Jahren und Konsultation verschiedener Ärzte die Diagnose einer PH gestellt (8). Der diagnostische Algorithmus beinhaltet eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Erfassung eventueller Halsvenenstauung, Zyanose oder Strömungsgeräuschen über der Trikuspidalklappe (5). Ferner sind die Durchführung eines Elektrokardiogramms und

eine Bestimmung des Brain Natriuretic Peptides (BNP) fest im Algorithmus verankert (7). Sind beide Untersuchungen nicht wegweisend in Richtung einer PH, ist differentialdiagnostisch eine andere Dyspnoe-Abklärung zu diskutieren (9). Sollten jedoch Hinweise auf eine Rechtsherzbelastung im EKG oder erhöhte BNP-Werte vorliegen, ist eine weitere Abklärung mittels Spiroergometrie, Lungenfunktion, Bildgebung wie der Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Szintigraphie oder eine Röntgenuntersuchung des Thorax sowie Echokardiographie vorgesehen (5,7). Anschließend ist zur Stellung der definitiven Diagnose, Einordnung innerhalb der klinischen Klassifikation und Therapieeinleitung eine Rechtsherzkatheteruntersuchung indiziert (5). Des Weiteren sollte bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder medikamentenassoziierter PAH eine Vasoreagibilitätstestung im Rechtsherzkatheter durchgeführt werden (5). Nach Ausschluss konkurrierender Ursachen kann schlussendlich die Diagnose einer PAH der Gruppe 1 mit entsprechender therapeutischer Konsequenz gestellt werden. Für die PH der Gruppen 2, 3 und 5 sind bislang keine spezifischen pulmonal vasoaktiven Substanzen zugelassen worden (10). Für Patienten in diesen Gruppen können derzeit spezifische medikamentöse Therapien nur über Studien angeboten oder auf Einzelfallbasis bei Erreichen vordefinierter hämodynamischer Kriterien diskutiert werden. Patienten mit einer inoperablen bzw. rekurrenten chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) der Gruppe 4 können derzeit mit dem spezifischen pulmonalvasoaktiven Medikament Riociguat behandelt werden (11). Ferner rückt zunehmend die pulmonale Ballonangioplastie für die periphere, primär inoperable Form der CTEPH in den Vordergrund (12). Für die operable Form der CTEPH ist weiterhin die pulmonale Endarterektomie (PEA) der Goldstandard der Therapie mit exzellenten hämodynamischen Ergebnissen und Langzeitüberleben (13).

In der Gruppe 1 PAH sind innerhalb der letzten 20 Jahre verschiedene pulmonal-vasoaktive Medikamente zugelassen worden (1). Ergänzende Maßnahmen wie Impfungen gegen Pneumokokken, Influenza, ärztlich kontrolliertes Belastungstraining (14), Diuretika und Langzeitsauerstofftherapie haben ebenfalls ihren Stellenwert in der Behandlung von PAH-Patienten der Gruppe 1 (15). Die Rolle einer oralen Antikoagulation mit Marcumar ist derzeit unklar. Die aktuellen Leitlinien sehen allenfalls bei der idiopathischen Form der PAH eine schwache Empfehlung je nach Risiko und Nutzen vor (1). Analog zu dem klinischen Phänotyp der typischerweise jungen, weiblichen idiopathischen PAH-Patienten existiert in diesem Kollektiv ein Subtyp mit einer ausgeprägten akuten Vasoreagibilität des pulmonalen Gefäßsystems auf inhalatives Stickstoffmonoxid (NO). Diese Vasoreagibilität des Gefäßsystems zeigen ca. 5-10% der idiopathischen PAH-Patienten, und diese sollten im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung identifiziert werden (15). Mehr als 50% dieser „NO-Responder“ weisen eine hervorragende Prognose und beinahe eine Normalisierung der pulmonalen Druckverhältnisse auf (15). Nur diese werden mit hochdosierten Calcium-Kanal-Blockern behandelt (1). Ohne eine Vasoreagibilität und/oder bei Vorliegen einer anderen Form der PAH fußt die spezifische pulmonalvasoaktive Therapie auf den folgenden Säulen: Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5), einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC-Stimulator), Endothelinrezeptorantagonisten (ERA), Prostazykline bzw. Prostazyklinanaloga sowie einem oralen Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten. PDE-5-Inhibitoren wie Sildenafil und Tadalafil adressieren den NO-zyklisches-Guanylatmonophosphat (cGMP)-Signaltransduktionsweg und wirken vasodilatierend und antiproliferativ (7). Riociguat greift im gleichen Pathway an unterschiedlicher

Stelle ein, stimuliert die lösliche Guanylatzyklase und erhöht die cGMP-Konzentration in den pulmonalen Gefäßwandzellen (11,16).

ERA wie Macitentan, Bosentan oder Ambrisentan blockieren die Wirkung von Endothelin-1, das – aus Endothelzellen freigesetzt - über die Endothelinrezeptoren A und B hauptsächlich vasokonstriktorisch auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand wirkt (7).

Parenteral oder inhalativ applizierte Prostazykline bzw. Prostazyklinanaloge wirken über verschiedenste Prostazyklin-Rezeptoren innerhalb aber auch außerhalb des pulmonalen Gefäßsystems. Prostanoiden sind grundsätzlich sehr potente Vasodilatoren sowie starke Inhibitoren der Thrombozytenfunktion (17). Des Weiteren steht mit Selexipag ein oraler Prostazyklin-Rezeptor-Agonist zur Therapie zur Verfügung (17).

Die Auswahl der spezifischen medikamentösen Therapie als auch der Therapiestrategie richtet sich zunehmend nach dem individuellen Risiko, der klinischen Klassifikation der Patienten und phänotypischen Überlegungen (7). Nach der aktuellen Risikostratifizierung ist das Erreichen von prognostisch günstigen hämodynamischen, klinischen, echokardiographischen und laborchemischen Parametern das vorrangige Therapieziel. Hierbei spielen, je nach klinischem Phänotyp, initiale duale oder dreifach Kombinationstherapien eine entscheidende Rolle (18-22).

Grundsätzlich entscheidend für den Krankheitsverlauf ist die Ansprache bzw. die Fähigkeit des rechten Ventrikels, die erhöhten Druck- und Widerstandsbelastungen zu kompensieren bzw. sich zu adaptieren (20,23). Der rechte Ventrikel weist grundsätzlich Mechanismen und Strategien zur Kompensation bei erhöhter Nachlast auf (24). Initial kann dies zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie mit nur geringer Dilatation mit Aufrechterhaltung des cardiac index, Schlagvolumens bzw. globaler Pumpfunktion führen (24). Mit Zunahme der Krankheitsschwere und Dauer der Erkrankung kann jedoch der rechte Ventrikel die zunehmende Nachlast (Druck- und Widerstandserhöhungen) nicht kompensieren. Es resultiert ein Zustand der „Entkopplung“ des rechten Ventrikels von seiner Last, welcher schließlich unbehandelt in rechtskardialer Dilatation und im Rechtsherzversagen mündet (24). Hierbei wird der rechtsventrikulär-pulmonalarteriellen Kopplung (RV-PA-Coupling) eine zentrale Rolle zugewiesen. Der Verlust des RV-PA-Coupling, auch als rechtsventrikuläre Maladaptation charakterisiert, wird als der entscheidende Faktor zur Entstehung des Rechtsherzversagens angesehen (24,25). Die Progression der PH mit schlussendlichem Herzversagen wird somit durch eine zunehmende Verminderung des RA-PA-Coupling definiert (24,25). Beginnend bei einem sehr guten RV-PA-Coupling (E_{es}/E_a ca. 2) nimmt dieses trotz rechtsventrikulärer Hypertrophie mit verbesserter Kontraktilität (E_{es} Anstieg) im Verlauf der Erkrankung aufgrund der progredienten Nachlaststeigerung (E_a) ab. Mit konsekutiver Verschlechterung der rechtsventrikulären Pumpfunktion und Zunahme der Dilatation, bis es schließlich Werte < 1 annimmt und der Zustand der „Entkoppelung“ entsteht (24,25) (Abbildung 1). Parallel hierzu findet sich eine Zunahme der diastolischen Steifigkeit des rechten Ventrikels.

Ungeachtet der Genese der PH besteht eine gewisse zeitliche Heterogenität bezüglich der Adaption des rechten Ventrikels auf die erhöhte Nachlast (23). Hierbei lässt sich weder der Zeitpunkt der „Entkoppelung“ noch das Verhalten der Adaption hin zu einer exzessiven Maladaptation bislang vorhersagen. Bekannt ist nur, dass die Zeit zwischen rechtsventrikulärer Adaption/Maladaptation und letztendlich Rechtsherzversagen unabhängig von der initialen Schwere der pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung zu sein scheint (2,26). In diesem Zusammenhang

beschreiben aktuelle Studien, dass eher die maladaptive Antwort des rechten Ventrikels in Richtung einer schweren Dilatation die Prognose bestimmt, als die Schwere der hämodynamischen Einschränkung wie die Zunahme des PVR (23).

Daher rücken folgende Konzepte bei der PH zunehmend in den Vordergrund:

- 1) Identifizierung und Validierung neuer prognostischer Parameter, Biomarker bzw. echokardiographischer Parameter zur Abschätzung des Therapieerfolges bzw. der Prognose der PH Patienten.
- 2) Einsatz von Belastungsuntersuchungen zur Abschätzung der Prognose als auch zur weiteren Phänotypisierung der Patienten.
- 3) Weiterentwicklung und Einsatz von medizintechnischen Geräten zur Applikation spezifischer pulmonal-vasoaktiver Substanzen.

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1. Idiopathische PAH
- 1.2. Hereditäre PAH
- 1.3. Durch Medikamente oder Toxine verursachte PAH
- 1.4. PAH assoziiert mit:
 - 1.4.1. Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2. HIV-Infektion
 - 1.4.3. Portaler Hypertension
 - 1.4.4. Angeborenen Herzfehlern
 - 1.4.5. Schistosomiasis
- 1.5. PAH mit „long-term response“ auf Calcium Kanal Blocker
- 1.6. Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose
- 1.7. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen

- 2.1. Linksherzerkrankungen mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion
- 2.2. Linksherzerkrankungen mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion
- 2.3. Valvuläre Erkrankungen
- 2.4. Angeborene oder erworbene Obstruktion des Linksherz Einfluss- oder Ausflusstraktes und angeborene Kardiomyopathien

3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- 3.2. Interstitielle Lungenkrankheiten
- 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster
- 3.4. Hypoxie ohne Lungenerkrankung
- 3.7. Fehlentwicklungen

4. Pulmonale Hypertonie durch Obstruktionen der Pulmonalarterien

- 4.1. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
- 4.2. Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen

5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus

- 5.1. Hämatologische Erkrankungen
 - 5.2. Systemische und metabolische Erkrankungen
 - 5.3. Andere
 - 5.4. Komplexe angeborene Herzfehler
-

Tabelle 1. Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie. HIV: Humane Immundefizienz-Virus; PAH: Pulmonalarterielle Hypertonie; Tabelle modifiziert nach (3).

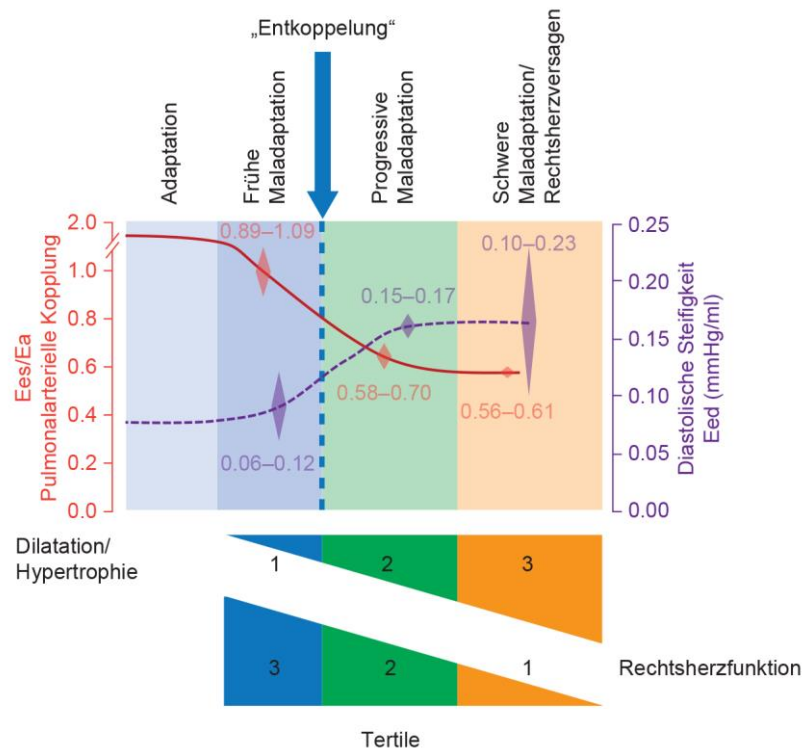


Abbildung 1. Aktuelles pathophysiologisches Konzept der pulmonalarteriellen Kopplung (RV-PA-Coupling, Ees/Ea) und der diastolischen Steifigkeit (Eed) des rechten Ventrikels. Adaptation des rechten Ventrikels (adaptive Hypertrophie) an eine Erhöhung der Nachlast mit konsekutiver Dilatation bis zu einem Punkt der „Entkoppelung“ mit progressiver Maladaptation bis zum Rechtsherzversagen mit Anstieg der diastolischen Steifigkeit und Abfall des RV-PA-Coupling unter 0.8. Ees: End-systolische Elastance; Ea: Arterielle Elastance; Eed: End-diastolische Elastance. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (27).

1.1 Prognostische Parameter bei der pulmonalen Hypertonie

Der progrediente chronische Umbau der pulmonalarteriellen Gefäße mit konsekutiver Rechtsherzbelastung führt unbehandelt zum Rechtsherzversagen (1). Jedoch ist die Erkrankung selbst durch den Einsatz von spezifischen Kombinationstherapien weiterhin nicht heilbar und die langfristige Prognose der Patienten ist eingeschränkt (5). Hierbei gilt es zu beachten, dass, je früher die spezifische Therapie beginnt und je niedriger das individuelle Risiko ist, die Langzeitprognose wesentlich verbessert werden kann (28,29). Jedoch wird nach aktuellen Registeranalysen die PH meist erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, bei schweren Symptomen oder erst beim Vorliegen eines maladaptierten rechten Ventrikels, erkannt (8). Daraus resultiert die klinische Relevanz von Biomarkern zur Früherkennung, Screening, Diagnostik, Kontrolle der Therapieansprache und Prognose des Langzeitverlaufes. Derzeit liegt noch kein spezifischer diagnostischer Test vor, welcher universell und kosteneffektiv einsetzbar ist (30). Ein klinisch bedeutsamer Parameter sollte schnell, genau und zuverlässig bei überschaubarem Aufwand und kostengünstig sein. Ferner sollte er prognostische oder diagnostische Eigenschaften haben sowie eine unmittelbare, patientenrelevante, klinische als auch therapeutische Entscheidungshilfe darstellen (31).

Grundsätzlich können zur Einschätzung der Prognose verschiedene Parameter als Biomarker eingesetzt werden. Dies umfasst klinische, hämodynamische, funktionelle und laborchemische Parameter (32). Die aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der sechsten PH Weltkonferenz weisen den in Tabelle 2 dargestellten Parametern eine Schlüsselrolle zu und adjustieren diese in Bezug zu der 1-Jahres Mortalität (1,33). Klinische Parameter, welche eine Symptomprogredienz anzeigen, sind innerhalb der Risikostratifizierung ebenso erhalten wie hämodynamische, echokardiographische und laborchemische Parameter und sollten im Ganzen betrachtet werden. Zur abschließenden Graduierung bzw. Klassifikation der Patienten innerhalb der Risikostratifizierung hat sich ein Wertungssystem mit Punkten und der jeweiligen gerundeten Summe etabliert (34).

Zentrale Bedeutung zur Einschätzung der Prognose kann verschiedenen laborchemischen Parametern zugewiesen werden. Der aktuell wichtigste Biomarker bei der PH ist das Brain natriuretic peptide (BNP) aus der Familie vasoaktiver Peptide (31). Dieses wird biatrial und biventrikulär im Herzen als Prohormon gebildet und als aktives BNP bzw. N-terminal fragment (NT)-proBNP sezerniert. Die Peptide induzieren die Diurese über eine Erhöhung der glomerulären Filtration und Blockade der Natrium-Rückresorption (31). Ferner führen die Peptide zu einer Reduktion des systemischen Blutdruckes und der Nachlast durch eine Verminderung des arteriellen und venösen Gefäßtonus (31). BNP ist nicht spezifisch für die PH und als kardialer Biomarker ebenfalls bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz pathologisch erhöht (31). Ferner beeinflussen Nierenfunktion (35), der verwendete Labortest und das Alter der Patienten den BNP-Spiegel. Bei der PH konnte gezeigt werden, dass erhöhte BNP-Level mit der Schwere der rechtsventrikulären Dysfunktion, mit der Prognose und der funktionellen Klasse vergesellschaftet sind (36-38). Ferner zeigten Studien, dass BNP bzw. NT-proBNP als relevante klinische Parameter zur Bewertung der Therapieansprache eingesetzt werden können (35,39). Auch wurden bei der PH die Harnsäure (40), Troponin (41), Endothelin(42) sowie D-Dimer (43) als relevante laborchemische Biomarker beschrieben. In einer kürzlich publizierten Studie wurde die prognostische Relevanz verschiedener Biomarker, unter anderem BNP, Cholesterin, Interleukin-6 sowie Tumornekrosefaktor, miteinander verglichen (44). Im

multivariaten Model, adjustiert für das Lungentransplant-freie Überleben, sind BNP, Cholesterin und von Willebrand Faktor signifikant mit dem Überleben assoziiert (44). Des Weiteren wurden bei der PH ein gestörter Glukosemetabolismus und eine Insulin-Resistenz bzw. Glukoseintoleranz beschrieben (45-47). In diesem Zusammenhang konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus eine erhöhte Prävalenz der PH festgestellt werden (48). Aufbauend auf diesen Beobachtungen konnten Belly und Mitarbeiter für das Glykohämoglobin HbA1c eine prognostische Relevanz bei der PAH aufzeigen (49). Der prognostische Stellenwert des HbA1c in anderen PH Gruppen, insbesondere der CTEPH, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit (Anlage 1).

Neben Diabetes mellitus ist auch eine erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei der PH beschrieben (50). Hierbei sind sowohl Über- als auch Unterfunktionen der Schilddrüse als relevante Einflussfaktoren auf die pulmonale Zirkulation dargestellt worden (51-53). Ferner zeigten tierexperimentelle Studien einen relevanten Einfluss pathologisch veränderter Schilddrüsenhormone auf das vaskuläre Remodeling der Pulmonalarterien (54). Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz ist der Einfluss einer abnormalen Regulation der Schilddrüsenhormone als prognostischer Marker bereits validiert worden (55). Entsprechende Studien bei der PH unter Berücksichtigung der aktuellen klinischen Klassifikation fehlen jedoch bislang und sind Gegenstand dieser Arbeit (Anlage 2). Zirkulierende Biomarker, entweder direkt sezerniert oder bei Läsionen pulmonalvaskulärer Zellen vermehrt freigesetzt, stellen weitere Ziele der gegenwärtigen Forschung dar. In diesem Zusammenhang wurde das Angiopoietin-Tie2-Ligand/Rezeptor-System als hochrelevant für die Funktion des Endothels bei der PH (56) aber auch der Linksherzinsuffizienz (57,58) identifiziert. Angiopoetin wird ferner in Angiopoetin-1 (Ang-1) und Angiopoetin-2 (Ang-2) subklassifiziert (56). Ang-1 reguliert die endotheliale sowie peri-endotheliale Permeabilität und weist anti-inflammatorische Effekte in vitro auf (59). Des Weiteren beschreiben Studien eine Überexpression von Ang-1 (mit subsequenter Aktivierung des Tie-2 Systems) mit Assoziation zur Schwere der Einschränkung der pulmonalen Zirkulation (60) und mit Assoziation zum vaskulären Remodeling (61,62). Klinische Studien zur Bedeutung von Ang-1 bei der PH fehlen bislang jedoch und werden in der vorliegenden Arbeit analysiert (Anlage 3).

Ang-2 wird in den Weibel-Palade-Körperchen innerhalb der Endothelzellen gespeichert und durch externe Stimuli, Expression von Thrombin sowie Histamin oder Hypoxie sezerniert (63). Erhöhte Ang-2 Level wurden bei Patienten mit Gruppe 1 PAH als auch bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz nachgewiesen (56,57,64). Hierbei zeigten Studien besonders bemerkenswert, dass Ang-2, analog zum BNP, nach spezifischer PAH-Therapie wieder abnimmt (56,65). Jedoch ist das Verhalten von Ang-2 bei bereits vor-therapierten Patienten der Gruppe 1 PAH, bei denen eine Therapieerweiterung vorgenommen wird (z.B. orales Prostanoid) bislang nicht beschrieben worden und wird in der vorliegenden Arbeit analysiert (Anlage 3).

Ferner weisen aktuelle Studien dem löslichen P-selectin (sP-selectin) eine Rolle in der Pathogenese der PH auf. Grundsätzlich wird membrangebundenes P-selectin von der löslichen Form (nachweisbar im Blutplasma) unterschieden (66). sP-selectin wird durch Schädigungen am Endothel bzw. durch Aktivierung von Thrombozyten freigesetzt (67). Erste Studien beschrieben erhöhte Plasmaspiegel von sP-selectin bei PH Patienten mit subsequenter Reduktion nach Gabe von intravenösem Prostacyclin (68). Die Reduktion der sP-selectin-Spiegel wird durch eine Stabilisierung des Endothels durch die spezifische vasoaktive Therapie erklärt (68).

Daher würde sich sP-selectin als Biomarker zur Therapieansprache bei der PH eignen, jedoch fehlen bislang große klinische Studien. Diese Fragestellung ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Arbeit (Anlage 4).

Neben den bereits genannten, hauptsächlich laborchemischen Parametern, besitzt die Echokardiographie bei der PH eine zentrale Rolle. Diese ist zeitsparend, einfach und am Patientenbett einsetzbar. Leitlinien (69) beschreiben die standardisierte Durchführung der Rechtsherzechokardiographie mit Aufnahme relevanter Parameter. Für eine Reihe von zentralen echokardiographischen Parametern konnte eine klinische Relevanz identifiziert werden (70). Die maladaptiven Umbauprozesse am rechten Ventrikel können echokardiographisch einfach und standardisiert gemessen werden (69,71). Die RV Hypertrophie, gemessen als Dicke der freien rechten Wand, konnte als prognostischer Parameter identifiziert werden (72). Weiterhin haben die Dimensionen des rechten Atriums und des rechten Ventrikels eine klinische und prognostische Bedeutung (1,73). Ferner können der systolische pulmonalarterielle Druck (PASP) und die „Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“ (TAPSE) die Prognose der Patienten abschätzen (73). Hierbei spiegelt die TAPSE über eine Erfassung der maximalen Bewegung des lateralen Anulusringes der Trikuspidalklappe die systolische Funktion wider (70). Der PASP wird über die Bernoulli Gleichung mittels einer Doppler-Messung bei Insuffizienz der Trikuspidalklappe gemessen (70). Anschließend erfolgt die Addition des Druckes im rechten Atrium (RA) (abgeschätzt über die Weite der Vena cava inferior) (69). Ferner wird gerade der PASP auch als Screening-Untersuchung bei der pulmonalen Hypertonie in den aktuellen Leitlinien empfohlen (1). Die Messung von TAPSE und PASP bei der PH sind im klinischen Alltag weit verbreitet, weisen jedoch auch relevante Limitationen auf. Gerade Über- als auch Unterschätzungen im Vergleich zur RV Funktion gemessen im Rechtsherzkatheter sind möglich. Hierbei spielen untersucherabhängige als auch anatomische Faktoren, wie z.B. die Schwere der Trikuspidalklappeninsuffizienz oder die Schallqualität bzw. die Expertise des Untersuchers, eine entscheidende Rolle (70,74,75). In aktuellen Studien bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz war vor allem der Quotient aus TAPSE und PASP als signifikanter und relevanter prognostischer und klinischer Parameter beschrieben worden (76,77). Ferner war der TAPSE/PASP Quotient als nicht-invasiver Surrogat-Parameter des PA-RV-Couplings bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz identifiziert worden (76). Der klinische und prognostische Stellenwert des TAPSE/PASP Quotienten bei PAH-Patienten ist jedoch bislang unbekannt und wird in der vorliegenden Arbeit analysiert (Anlage 5).

Parameter	Berechnung der 1 Jahres Mortalität aus:
Rechtsherzkatheter	Rechtsatrialer Druck (mmHg) Cardiac Index (l/min/m ²) SvO ₂ (%)
Laborchemie	BNP (pg/ml)
Echokardiographie	RA-Fläche (cm ²) Perikarderguss (ja/nein)
Funktionelle Parameter	WHO-Klasse Spiroergometrie: Peak VO ₂ (ml/min/kg) VE/VCO ₂ slope
Klinik	6-Minuten Gehstrecke Symptomprogredienz, Beinödeme, Synkope

Tabelle 2. Parameter und Biomarker der Risikostratifizierung bei der pulmonalen Hypertonie. BNP: Brain natriuretic peptide; RV: rechter Ventrikel; RA: rechtes Atrium; VE/VCO₂: Atemäquivalente für Kohlendioxid; VO₂: Sauerstoffaufnahme; SvO₂: zentralvenöse Sättigung; WHO: World Health Organisation. Modifiziert nach (1).

1.2 Belastungsuntersuchungen bei der pulmonalen Hypertonie

Zunehmend rücken Belastungsuntersuchungen bei der PH in den Fokus der aktuellen Forschung. Hierbei werden invasive und nichtinvasive Belastungsuntersuchungen unterschieden. Die grundlegende Gemeinsamkeit liegt in der Evaluation bzw. Detektion einer in Ruhe nicht evidenten pathologischen Belastungsreaktion sowie die Erfassung einer Belastungslimitation mit möglichem Beitrag zu dem Hauptsymptom der Patienten: Dyspnoe unter Belastung (5,78). Hierbei können Belastungsuntersuchungen differentialdiagnostisch einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der multimodal entstehenden Dyspnoe der PH Patienten leisten. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Pathophysiologie der Belastungslimitation bei der PH.

Bei der PH haben sich der 6-Minuten-Gehtest und die Spiroergometrie als nicht-invasive Belastungstests in der klinischen Routine als auch in der Forschung fest etabliert. Beide Untersuchungen werden nach international oder national anerkannten Standards durchgeführt (79-81). Der 6-Minuten-Gehtest ist ein weit verbreiteter einfacher und sehr gut validierter Belastungstest mit prognostischer Bedeutung und Verankerung in der aktuellen Risikostratifizierung sowie als Endpunkt relevanter Zulassungsstudien (1). Hierbei haben vor allem die 6-Minuten-Gehstrecke(82), das Auftreten von Entsättigungen unter Belastung (83,84) und die Antwort der Herzfrequenz (85) bei der PH eine signifikante prognostische und klinische Bedeutung. Die Spiroergometrie ist bei der PH ein ebenfalls sehr gut validierter Belastungstest und hilft im klinischen Alltag bei der Früherkennung, Differentialdiagnostik, Verlaufskontrolle und prognostischen Einschätzung der Patienten (81,86). Ferner bildet die Spiroergometrie durch die kontinuierliche Aufzeichnung der Atemminutenventilation (VE), der Sauerstoffaufnahme (VO₂), der Atemfrequenz (AF), der Kohlendioxidabgabe (VCO₂) sowie der endexpiratorischen Partialdrücke für O₂ (PETO₂) und CO₂ (PETCO₂) umfassend kardio-pulmonale Interaktionen ab. Des Weiteren besitzen gerade die maximale VO₂ (86) als auch das

Verhältnis von VE zu VCO_2 (ausgedrückt als die V_e/VCO_2 -Slope) (87,88) eine entscheidende prognostische Relevanz bei der PH und finden sich ebenfalls in der Risikostratifizierung der aktuellen Leitlinien wieder (1). Ferner ist die Spiroergometrie in der Lage, komplexe pathologische Veränderungen der pulmonalen Zirkulation, des respiratorischen sowie des muskuloskelettalen Systems bei der PH aufzuzeigen und deren Beitrag zur Dyspnoe und Belastungslimitation abzuschätzen (78). Hierbei weisen gerade Patienten der Gruppe 1 PAH ein besonderes atemmechanisches Muster mit einer oberflächlichen, ineffizienten Ventilation und einem schnellen Atemmuster auf (86,89). Ferner konnten Studien eine leichte periphere Atemwegsobstruktion (90,91) und eine Schwäche der Atemmuskulatur (92) bei PAH-Patienten aufzeigen. In diesem Zusammenhang konnte auch eine Verbesserung der Belastungsfähigkeit sowie eine Verringerung von Symptomen durch gezieltes Training der Atemmuskulatur und durch den Einsatz von Bronchodilatoren bei der PAH gezeigt werden (93,94). Die funktionellen und atemmechanischen Konsequenzen der Einschränkung der Atemmuskulatur und der peripheren Atemwegsobstruktion bei der PH sind unter Belastung jedoch noch unbekannt und werden in der vorliegenden Arbeit mittels der Spiroergometrie analysiert (Anlage 6). Zur erweiterten Messung der pulmonalen Hämodynamik hat sich nach der aktuellen Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen die Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung zunehmend etabliert (95). Die pulmonale Zirkulation zeichnet sich zunächst durch ein „high-flow-low-pressure“ System aus (96). Selbst bei großen Anstrengungen mit einem Herzzeitvolumen (CO) von bis zu 35-40 l/min steigen die pulmonalarteriellen Drücke nur moderat an und die mPAP/CO-Slope nimmt Werte zwischen 0-3 mmHg/l/min an (95). Bei PH-Patienten findet sich durch die erhöhte Nachlast (97) in Verbindung mit inadäquater oder fehlender Relaxation und/oder Gefärekritierung und bei inadäquater rechtsventrikulärer Adaptation verbunden mit Verlust des RV-PA-Coupling (98) eine pathologisch steile mPAP/CO-Slope größer 3 mmHg/l/min (Abbildung 3). Die Bestimmung der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung kann ferner zur Detektion einer in Ruhe nicht vorhandenen Pathologie benutzt werden (95). Weiterhin ist ein pathologischer Anstieg der pulmonalen Drücke bei inadäquatem oder fehlendem Anstieg des CO grundsätzlich mit Belastungslimitationen und dem funktionellen Schweregrad der jeweiligen kardio-pulmonalen Erkrankung vergesellschaftet (99). Hierbei zeigten Studien an Patienten mit Linksherzinsuffizienz einen charakteristischen Anstieg des PAWP unter Belastung im Sinne einer Demaskierung einer systolischen und/oder diastolischen linksventrikulären Dysfunktion (99), verbunden mit einem steilen PAWP/CO-Slope (100). Ebenfalls besitzt die pathologische Antwort der pulmonalen Zirkulation unter Belastung eine signifikante prognostische Bedeutung bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz (101). Ferner konnte die mPAP/CO-Slope bei PAH- und CTEPH- Patienten bereits als prognostisch relevant identifiziert werden (102). In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der pulmonalen Zirkulation unter Belastung durch die spezifische pulmonal vasoaktive Therapie erfolgen kann (103). Unklar ist derzeit jedoch die prognostische Bedeutung der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung bei Patienten mit PH und reduzierter linksventrikulärer Funktion sowie bei Patienten mit CTEPH vor und nach PEA. Die Untersuchung beider Patientenkollektive ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit (Anlage 7 & Anlage 8).

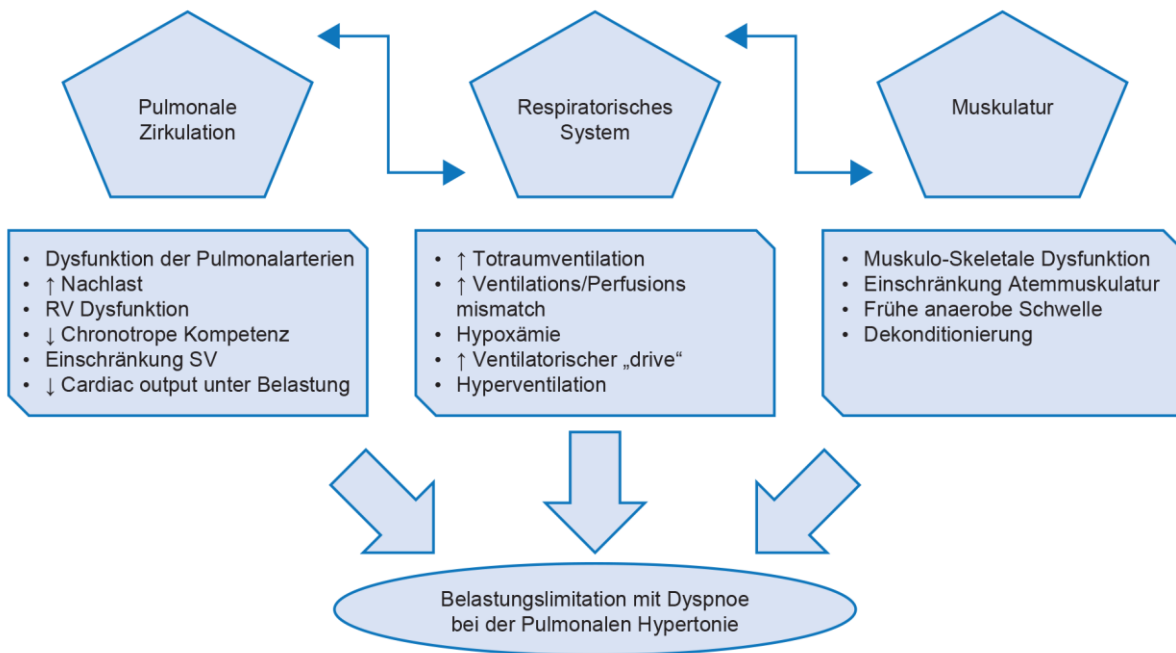


Abbildung 2. Aktuelles pathophysiologisches Konzept der Belastungslimitation bei der pulmonalen Hypertonie. Die multimodalen Ursachen der eingeschränkten Belastbarkeit der PH-Patienten verteilen sich über Einschränkungen der pulmonalen Zirkulation mit inadäquatem oder fehlendem Anstieg des Herzzeitvolumens und zunehmender Nachlast unter Belastung über respiratorische Faktoren mit einer erhöhten Totraumventilation und Zunahme eines Ventilations/Perfusions-Mismatch sowie muskulären Einschränkungen. RV: Rechter Ventrikel; SV: Schlagvolumen. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (14).

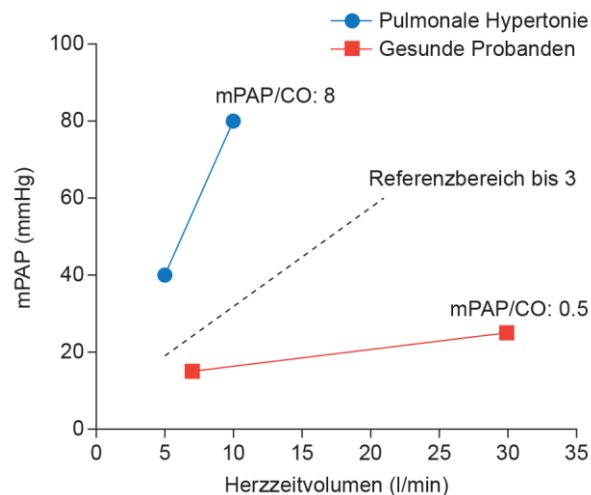


Abbildung 3. Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) in Bezug zum Anstieg des Herzzeitvolumens (CO) unter Belastung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) und bei gesunden Probanden. Bei der PH zeigt sich ein überschießender Anstieg des mPAP bei unzureichendem Anstieg des CO unter Belastung, welches in einer steilen mPAP/CO-Slope resultiert. Bei gesunden Probanden ist die mPAP/CO-Slope kleiner als der Referenzbereich von 3 mmHg/l/min. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (95). Einheit der mPAP/CO-Slope in der Abbildung ist mmHg/l/min.

1.3 Therapie der pulmonalen Hypertonie mittels medizintechnischer Geräte

Die führende Art der Verabreichung der spezifischen pulmonalvasoaktiven Medikation ist die orale Gabe, je nach Halbwertszeit des Medikamentes 1 – 3x pro Tag (1). Jedoch benötigen, außer Selexipag, die zugelassenen Medikamente aus der Gruppe der Prostanoiden einen parenteralen Applikationsweg (104). Hierbei wird grundsätzlich von Verabreichung über Inhalation von einer Anwendung mittels einer subkutanen oder intravenösen Infusion unterschieden. Das Prostazyklinanaloga Iloprost ist in Deutschland für die Inhalation zugelassen (105). Die positiven Effekte einer Inhalation mit Iloprost auf die pulmonale Hämodynamik wurden in frühen Studien bzw. in Fallserien unter Verwendung verschiedener Inhalationssysteme gezeigt (106-108). In der zulassungsrelevanten „AIR“-Studie wurde die Wirksamkeit, Verträglichkeit und eine Verbesserung des primären Endpunktes in einem heterogenen Patientenkollektiv bestehend aus Patienten mit einer PAH Gruppe 1 und einer CTEPH Gruppe 4 gezeigt. Die Inhalation wurde zunächst mit verschiedenen Inhalationssystemen durchgeführt. Diese unterschieden sich relevant in der Handhabung, applizierten Dosis und Technik. Im direkten Vergleich verschiedener Inhalationsgeräte der ersten Generation zeigte sich eine vergleichbare pharmakokinetische und akute hämodynamische Antwort nach Inhalation von Iloprost (109). Jedoch sind die Ergebnisse auf das seit 2006 eingesetzte I-Neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) nicht ohne weiteres übertragbar. Das I-Neb System passt sich dem Inhalationsmuster des Patienten an, adjustiert die Dosis und gibt eine Rückmeldung während der Inhalation. Die Pharmakokinetik und die akute hämodynamische Antwort nach Inhalation mit Iloprost über das I-Neb System bei verschiedenen Patientenkollektiven mit PH ist bislang noch unklar und Gegenstand der vorliegenden Arbeit (Anlage 9).

Eine führende Limitation der inhalativen Therapie mit Iloprost über den I-Neb Inhalator ist die Inhalationsdauer. Auf Grund der Halbwertszeit von inhalativem Iloprost von ca. 20-30 min (17) wird eine Inhalationshäufigkeit von 6-9x am Tag empfohlen. Bei einer durchschnittlichen Inhalationszeit von bis zu 15 min pro Inhalation müssen Patienten mit einer täglichen Gesamtdauer von bis zu 100 min rechnen (110). Die Kombination aus der häufigen Anwendung sowie der langen Inhalationsdauer führt in der klinischen Praxis zu einer schlechten Compliance und zu häufigen Abbruchraten (110). Diese Limitationen in der Anwendung können schlussendlich zu einer Verschlechterung der PH und einer Einschränkung der Prognose führen.

Technische Modifikationen an dem I-Neb System unter Verwendung eines anderen „Chips“, einer anderen Medikamentenkammer und einer höher konzentrierten Iloprost-Formulierung (V20) sollen die Inhalationszeit auf bis zu 5 min reduzieren. Der klinische Nutzen und der Effekt auf die tägliche Anwendung durch eine Reduktion der Inhalationszeit bei PAH-Patienten sind jedoch unbekannt und werden in der vorliegenden Arbeit untersucht (Anlage 10).

Aus der Gruppe der Prostazyklinanaloga ist neben dem inhalativen Iloprost das intravenös oder subkutan zu verabreichende Treprostinil zugelassen. Treprostinil zeichnet sich, im direkten Vergleich mit Iloprost, durch eine längere Halbwertszeit von bis zu 4 Stunden aus (104). Daher kann Treprostinil über externe, batterie-

betriebe Pumpensysteme entweder mit einer subkutanen Nadel an der Bauchdecke oder über teil-getunnelte Katheter (Hickmann) zentralvenös appliziert werden (104). Treprostinil ist vorrangig bei PAH-Patienten mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien bzw. bei Rechtsherzversagen indiziert (1). Parenterales Treprostinil zeigte in mehreren Studien eine hervorragende Wirkung auf die pulmonale Zirkulation und kann den Krankheitsverlauf von PAH-Patienten positiv beeinflussen (111). Jedoch beschränken Fehlfunktionen und Fehlbedienungen der externen Systeme, lokale und systemische Nebenwirkungen oftmals den klinischen Einsatz (112). Gerade systemische Infektionen, mit der Notwendigkeit das getunnelte intravenöse System zu tauschen, stellen für PAH-Patienten einen entscheidenden Risikofaktor dar (113). Ferner weisen Daten eines großen Registers darauf hin, dass gerade PAH-Patienten mit progressivem Verlauf der Erkrankung und im Stadium des Rechtsherzversagens oftmals keine Therapie mit Treprostinil erhalten (112). Das voll-implantierbare Pumpensystem Lenus Pro zur Applikation von intravenösem Treprostinil stellt hierzu eine Alternative bei lokalen oder systemischen Komplikationen sowie Fehlfunktionen der externen Pumpen dar (114). Die Sicherheit und Machbarkeit einer Operation zur Implantation des Lenus Pro Pumpensystems, Beobachtungsstudien zur Beurteilung der kurzfristigen und der langfristigen Prognose sowie der Langzeitrisiken sind derzeit unbekannt. Diese werden in der vorliegenden Arbeit untersucht (Anlage 10, Anlage 11, Anlage 12).

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Neue prognostische Parameter bei der pulmonalen Hypertonie

2.1.1 Glykosyliertes Hämoglobin A1c (Anlage 1)

Bei der CTEPH wird grundsätzlich eine operativ zugängliche Form mit zentralen Gefäßverschlüssen von einer inoperablen Form mit peripheren Veränderungen unterschieden (115). Goldstandard zur Therapie der operablen CTEPH ist die PEA (116). Nach erfolgreicher PEA, durchgeführt an spezialisierten Zentren, besitzt die an CTEPH erkrankten Patienten eine hervorragende Prognose bei gleichzeitiger Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik (117-119). Jedoch weisen einige Patienten nach PEA weiterhin eine PH im Sinne einer residuellen oder rekurrenten CTEPH auf (120,121). Je nach Registeranalyse liegen bei bis zu 50% der CTEPH-Patienten nach PEA weiterhin erhöhte pulmonalarterielle Drücke vor (121). Prognostische Parameter zur Bestimmung der postoperativen Prognose oder Prädiktion einer möglichen residuellen oder rekurrenten CTEPH nach PEA besitzen eine große klinische Relevanz. Zusammenhänge zur Prognose nach PEA waren bereits für verschiedene lungenfunktionelle Parameter, wie z.B. das forcierte expiratorische Volumen (FEV1), Laborwerte wie das heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) und hämodynamische Parameter wie das Herzzeitvolumen beschrieben worden (122,123). In diesem Zusammenhang waren bei PAH-Patienten metabolische Erkrankungen und insbesondere eine gestörte Glukosetoleranz sowie eine Insulinresistenz identifiziert worden (45,46,124). Ferner war die Erkrankung Diabetes mellitus bei Patienten mit PH gehäuft als Komorbidität gefunden worden (48). Aufbauend auf diesen Ergebnissen war glykosyliertes Hämoglobin A1c (HbA1c) bei der PAH als ein relevanter prognostischer Parameter identifiziert worden (49). Dieser wissenschaftliche Hintergrund bildet die Rationale für die Durchführung der vorliegenden Studie.

Prospektiv wurden alle zur PEA geplanten CTEPH-Patienten zwischen März 2013 und März 2014 auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus und/oder Einnahme von Anti-Diabetika wurden ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurden das HbA1c (bestimmt mittels Bio-Rad VARIANT™ II TURBO (Bio-Rad Laboratories, Inc. Hercules, California, USA)) sowie weitere relevante laborchemische, hämodynamische, echokardiographische und funktionelle Parameter erfasst. Ferner wurden ein Jahr nach der PEA nochmals die identischen laborchemischen, hämodynamischen, echokardiographischen und funktionellen Parameter abgefragt. Eine residuelle oder rekurrente CTEPH wurde anhand der Rechtsherzkatheterdaten ein Jahr nach PEA definiert (mPAP > 25 mmHg; PVR > 240 dyne*s/cm⁵).

Die primären Studienziele wurden wie folgt definiert:

- 1) Besteht ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten HbA1c und einer eingeschränkten pulmonalen Hämodynamik sowie funktionellen Klasse vor und nach PEA?
- 2) Kann HbA1c eine residuelle oder rekurrente CTEPH ein Jahr nach PEA vorhersagen?

Assoziationen wurden deskriptiv und mittels Regressionsanalyse berechnet.

Ein kompletter Datensatz (vor und ein Jahr nach PEA) konnte bei 45 Patienten erhoben werden. Der mittlere HbA1c war vor PEA leicht auf 39.8 ± 5.6 mmol/mol erhöht und zeigte ein Jahr nach PEA keine signifikante Änderung. Die pulmonale Hämodynamik, die funktionelle Klasse und Kapazität waren ein Jahr nach PEA deutlich verbessert. Vor PEA zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des HbA1c mit dem cardiac index, dem rechtsatrialen Druck (RAP) und der maximalen VO_2 (Abbildung 4.). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten pulmonalen Hämodynamik oder funktionellen Kapazität und dem HbA1c ein Jahr nach PEA dargestellt werden. Ferner konnte der HbA1c vor PEA das Auftreten einer residuellen oder rekurrenten CTEPH ein Jahr nach PEA nicht vorhersagen. Allenfalls lag ein geringer Zusammenhang zwischen der Differenz im 6-Minuten-Gehtest vor und nach PEA und dem HbA1c vor PEA vor ($r=0.32$; $p=0.03$).

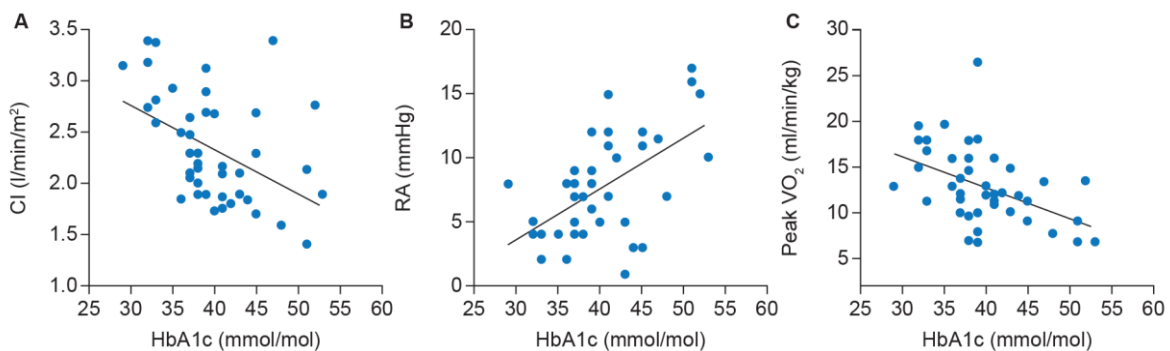


Abbildung 4. Assoziation des HbA1c mit cardiac index (A), RAP (B) und maximaler VO_2 (peak VO_2 ; C) vor pulmonaler Endarterektomie bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (125).

Zusammenfassend konnte erstmalig ein Zusammenhang mit dem Glukosemetabolismus, gemessen über das HbA1c und der Einschränkung der pulmonalen Zirkulation sowie der funktionellen Kapazität vor PEA bei der CTEPH beschrieben werden. Eine prognostische Bedeutung des HbA1c im Hinblick auf den hämodynamischen Erfolg nach der PEA konnte unsere Studie dagegen nicht darstellen. Jedoch konnte sie die für die PAH beschriebenen Störungen des Glukosemetabolismus bestätigen. Nach aktuellen Leitlinien und Kriterien (126) zeigten fünf CTEPH Patienten einen HbA1c > 47.5 mmol/mol und erfüllten die Kriterien eines manifesten Diabetes mellitus. Dies deckt sich mit großen Registeranalysen, welche einen Diabetes mellitus Typ II in 5.3% der CTEPH Patienten beschreibt (127). Der signifikante Zusammenhang zwischen dem HbA1c vor der PEA und cardiac index sowie RAP weist auf einen möglichen Einfluss des Glukosemetabolismus auf die rechtsventrikuläre Funktion hin. Denkbar ist, dass die hyperglykämische Stoffwechsellage eine Einschränkung der myokardialen Relaxation sowie vermehrte Steifigkeit des rechten Ventrikels auslöst und zu einer „diabetischen rechtsventrikulären Kardiomyopathie“ mit sukzessiver Einschränkung des cardiac index führen kann (128). Dieser pathophysiologische Zusammenhang war für PAH-Patienten bereits in früheren Untersuchungen vermutet worden (48). Ferner war grundsätzlich ein Zusammenhang zwischen einem gestörten Glukosemetabolismus und kardio-vaskulären Erkrankungen bei Patienten mit PAH beschrieben worden (129).

Unsere Arbeit konnte HbA1c jedoch nicht als prädiktiven Biomarker identifizieren. Dieser fehlende Zusammenhang könnte durch die Limitationen der Studie erklärbar

sein. Die geringe Stichprobengröße verzerrte möglicherweise die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse und könnte daher einen möglichen prädiktiven Effekt des HbA1c verschleiern. Ferner könnte ein Selektionsbias zu einer Erhöhung der Anzahl der residuellen CTEPH nach PEA geführt haben, da 29 Patienten (ggf. asymptotische Patienten ohne PH) nicht zur Verlaufsuntersuchung erschienen. Zusammenfassend zeigten unsere Daten erstmals einen Zusammenhang der pulmonalen Hämodynamik mit der hyperglykämischen Stoffwechsellage vor PEA bei der operablen CTEPH. HbA1c konnte jedoch nicht als prädiktiver Parameter für den Erfolg einer PEA identifiziert werden. In Anbetracht der sehr geringen Inzidenz (66-104 Fälle pro Jahr/ 100000) (130) sind große multizentrische Studien mit vollständiger Auswertung aller Patienten vor und nach PEA nötig, um die Rolle von HbA1c abschließend bewerten zu können.

2.1.2 Schilddrüsenhormone (Anlage 2)

Bei Patienten mit PH wurde über ein gehäuftes Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen berichtet (50). In der Literatur wird eine Beeinflussung der pulmonalen Zirkulation durch eine klinisch manifeste Hypothyreose sowie auch Hyperthyreose beschrieben (51). Bei der Hyperthyreose bzw. der thyreotoxischen Krise sind durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen pulmonale Endothelschäden bis hin zu einem verstärkten vaskulären Remodeling berichtet worden (52). Ferner wurden durch pathologisch erhöhte als auch erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel negative Folgen auf die kardiale Funktion beschrieben (131). Dieser Hintergrund bildet die Rationale für die Durchführung der vorliegenden Studie.

Retrospektiv wurden Patientendaten des Giessener PH-Registers (132) zwischen 1999 und 2013 ausgewertet. Ferner wurden vorbekannte Schilddrüsenerkrankungen, Schilddrüsenautoantikörper und die Einnahme von Schilddrüsenmedikationen erfasst. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die statistische Analyse erfolgte deskriptiv und nach Dichotomisierung der Schilddrüsenhormone in Tertiale. Uni- und multivariate Cox Regressionsmodelle sowie Kaplan-Meier Überlebenskurven wurden zur Identifizierung des Einflusses von Schilddrüsenfunktionsstörungen auf die Mortalität erzeugt.

Insgesamt wurden 1756 Patienten mit PH in die Studie eingeschlossen. Eine vorbekannte Schilddrüsenerkrankung wiesen 25,2% der Patienten auf. Mit Schilddrüsenmedikamenten vorbehandelt waren 20,2% der Patienten. Sie konnten im Mittel $33,6 \pm 33,5$ Monate nachbeobachtet werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes starben 607 Patienten (34,6 %). Bei PAH-Patienten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von pathologisch erhöhten und erniedrigten Schilddrüsenhormonspiegeln mit dem Gesamtüberleben. Dies konnte ebenfalls für die Subgruppe von Patienten mit idiopathischer PAH gezeigt werden (Abbildung 5). Ferner zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei idiopathischen PAH-Patienten mit Einnahme von Schilddrüsenhormonen im Vergleich zu Patienten ohne Einnahme von Schilddrüsenhormonen (Abbildung 5). Insbesondere konnten das freie Trijodthyronin (fT3) und das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) bei der CTEPH und der PAH als relevanter klinischer Biomarker identifiziert werden.

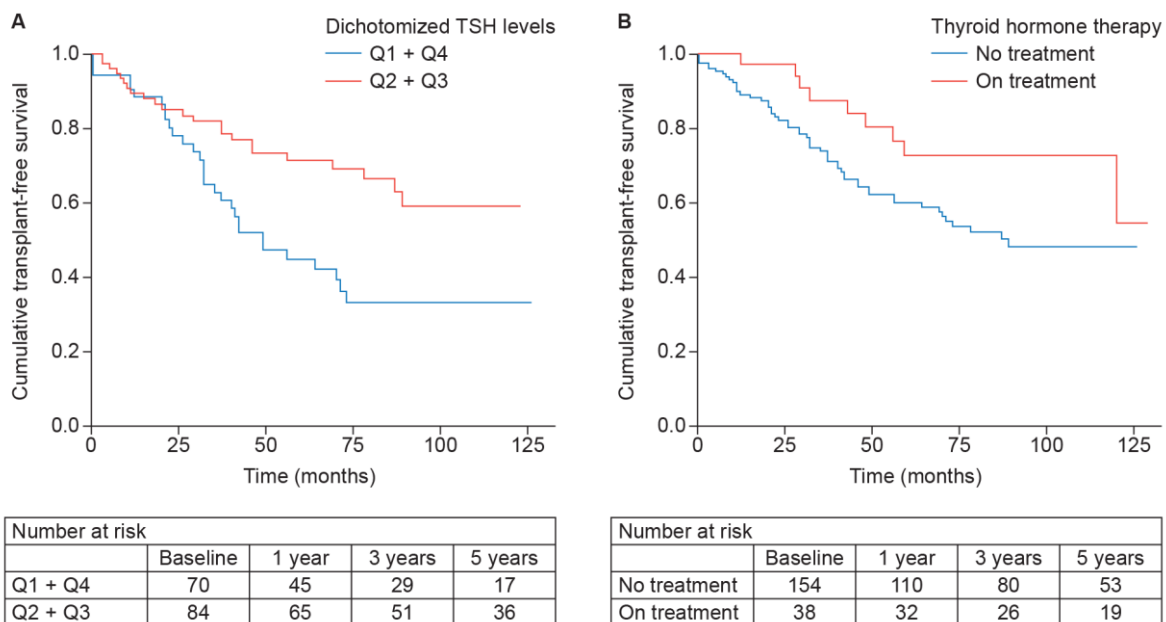


Abbildung 5. Kaplan-Meier Überlebenskurven bei Patienten mit idiopathischer PAH stratifiziert nach Tertialen von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) (A) und stratifiziert nach der Einnahme von Schilddrüsenhormonen (B). Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (133).

Zusammengefasst konnte unsere Studie erstmals Schilddrüsenhormone als relevanten Biomarker bei der PAH und der CTEPH identifizieren. Ferner zeigte unsere Analyse erstmals einen Überlebensvorteil einer Schilddrüsenhormontherapie. Die Rate der bereits vorbekannten Schilddrüsenfunktionsstörungen war in unserem PH-Patientenkollektiv vergleichbar mit der Prävalenz in der Literatur (51,131). Diese Ergebnisse verstärken die Sichtweise, dass die PH trotz präferentieller pulmonalvaskulärer Manifestation eine Systemerkrankung darstellt (51). Hierbei zeigten unsere Daten, dass abnormal hohe und niedrige Schilddrüsenhormonspiegel - mutmaßlich multifaktoriell - die rechtsventrikuläre Funktion beeinflussen. Hohe Schilddrüsenhormonspiegel können eine inadäquate Erhöhung des CO mit konsekutiver kardialer Hypertrophie induzieren (134). Ferner beschrieben Studien eine Verschlechterung der endothelialen Funktion mit zunehmender pulmonalarterieller Vasokonstriktion durch hohe Schilddrüsenhormonspiegel (54). Im Gegensatz dazu sind sehr niedrige Schilddrüsenhormonspiegel mit eingeschränkter systolischer und diastolischer kardialer Funktion sowie inflammatorischen vaskulären Umbauprozessen vergesellschaftet (134,135). Interessanterweise zeigten Studien bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz ebenfalls einen negativen Einfluss von Schilddrüsenhormonauslenkungen auf die Gesamtmortalität. TSH konnte als relevanter Biomarker bei der chronischen Linksherzinsuffizienz identifiziert werden (55). Hauptlimitation unserer Studie sind das retrospektive Studiendesign und das nicht-interventionelle Design. Es steht zur Diskussion, ob eine Schilddrüsenhormontherapie zusätzlich zur spezifischen PAH-Therapie möglicherweise einen langfristigen positiven Effekt haben könnte, was in einem randomisierten Studiendesign zu prüfen wäre. In Analogie weisen Studien zur Substitution mit Eisen bei kardialen Erkrankungen darauf hin, dass die therapeutische Adressierung von systemischen metabolischen Abnormalitäten und/oder manifesten Erkrankungen mit einem Vorteil für die Patienten vergesellschaftet sein kann (136).

In der Zusammenschau identifizierte unsere Studie erstmals Schilddrüsenhormone als relevanten Biomarker bei der PAH und der CTEPH. Prospektive interventionelle Studien sind nötig, um die Rolle einer (additiven) Therapie mit Schilddrüsenhormonen abschließend bewerten zu können.

2.1.3 Angiotensin-II (Anlage 3)

Bei der PAH sind pathologische Veränderungen im Angiotensin-II-Tie2-Ligand-Rezeptor-System beschrieben worden. Pathologische Überexpression von Ang-1 mit konsekutiver Aktivierung des Tie2-Rezeptors wurden bei der hereditären PAH und CTEPH festgestellt. Diese Überexpression konnte mit dem Schweregrad der Erkrankung (137,138) und dem Grad der endothelialen Dysfunktion(60) in Verbindung gebracht werden. Im Gegensatz dazu zeigten andere in vitro Studien teilweise jedoch einen protektiven Effekt von Ang-1 auf das pulmonale Gefäßsystem (139). Ferner zeigte eine Analyse von Patienten mit idiopathischer PAH keinen Zusammenhang von Ang-1 mit der Erkrankungsschwere oder der Prognose (56). Basierend auf den teils widersprüchlichen Studienergebnissen versucht die vorliegende Arbeit, die Bedeutung von Ang1 als Biomarker bei der PH zu charakterisieren.

Prospektiv wurde eine Biomarker-Analyse durchgeführt. Patienten mit einer idiopathischen PAH, PAH assoziiert bei Bindegewebserkrankungen, Gruppe 2 PH und CTEPH konnten in die Studie eingeschlossen werden. Patienten mit einer Gruppe 5 oder Gruppe 3 PH wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Lungentransplantation-freie-Überleben. Als sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung und eine Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung definiert. Ang-1 wurde mit dem Human Ang-1 Quantikine enzyme-linked immunosorbent assay (R&D Systems Inc., Minneapolis, USA) bestimmt. Es wurden Cox Regressionsmodelle sowie Kaplan-Meier Überlebenskurven erzeugt. Assoziationen mit dem Schweregrad der Erkrankung wurden mittels linearer Regressionsanalyse berechnet.

Im Studienzeitraum konnten 151 Patienten eingeschlossen werden, 39 mit idiopathischer PAH, 39 mit einer PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, 32 mit Gruppe 2 PH und 41 CTEPH- Patienten. Ferner wurden 41 Patienten ohne PH als Kontrollgruppe analysiert. Während des Beobachtungszeitraums von $31,5 \pm 40,8$ Monaten starben 57 (29,7%) der Patienten und 101 (52,6%) der Patienten erlebten eine klinische Verschlechterung. Der primäre und die sekundären Endpunkte zeigten keinen Bezug zum Ang-1. Kaplan-Meier Kurven und Cox Regressions-Analyse konnten Ang-1 nicht als relevanten Biomarker identifizieren. In Abbildung 6 ist exemplarisch die stratifizierte Analyse von Ang-1 bei der idiopathischen PAH gezeigt. Ferner zeigte sich auch kein Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung.

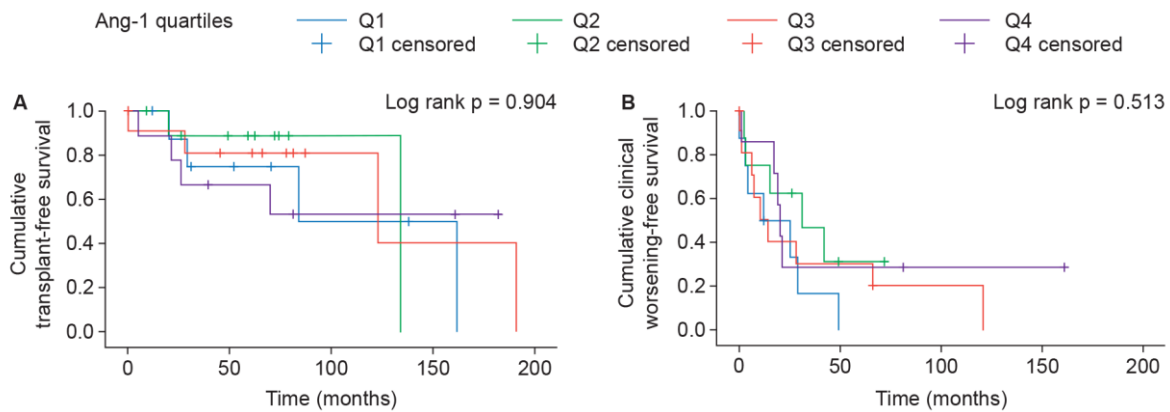


Abbildung 6. (A) Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens und (B) Kurven der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung bei Patienten mit idiopathischer PAH stratifiziert nach Tertialen von Angiotensin-1 (Ang-1). Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (140).

Unsere Studie evaluierte erstmalig Ang-1 als einen möglichen Biomarker bei der PH. Unsere Daten konnten für Ang-1 keine prognostische Relevanz aufzeigen. Ferner zeigte sich keine Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung. Die fehlenden Assoziationen waren möglicherweise durch einen Selektionsbias der Patienten – entweder in unserer oder in früheren Studien - beeinflusst. In unserer Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Ang-1 Spiegel zwischen PH-Patienten und der Kontrollgruppe. Vorherige Publikationen hatten dahingegen deutlich höhere Ang-1 Spiegel bei gesunden Kontrollgruppen im Vergleich zu Patienten mit PH detektieren können (141). Zusammenfassend zeigten unsere Resultate die untergeordnete Rolle (56) von Ang-1 als Biomarker bei der PH. Ferner lassen unsere Daten den Schluss zu, dass Ang-1 bei PH-Patienten pathophysiologische Umbauprozesse bzw. vaskuläres Remodeling nicht adäquat widerspiegelt, obwohl dieses aus vorausgehenden in-vitro und Tiermodell-Studien zu PH zu erwarten gewesen wäre.

2.1.4 Angiotensin-2 und lösliches P-selectin (Anlage 4)

Ang-2 wurde als Biomarker hinsichtlich der prognostischen Relevanz und dem Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung bei der PAH bereits untersucht (56). Ferner konnte gezeigt werden, dass spezifische PAH-Medikationen die Ang-2 Spiegel im Blut beeinflussen, welche sich daher zur Therapiesteuerung bzw. zur Beurteilung der Therapieansprache eignen (65). Das Angiotensin-Tie2 Ligand-Rezeptor-System wird daraufhin als ein wichtiges pathophysiologisches Element bei der Entstehung und Unterhaltung der Erkrankung angesehen (57). Analog dazu wurde für sP-selectin ebenfalls eine relevante Reduktion nach Etablierung einer spezifischen PAH-Therapie beschrieben (68,142). Eine Assoziation zur endothelialen Dysfunktion bzw. Schädigung des Endothels war für sP-selectin bei der PAH beschrieben worden (68). Jedoch ist die Rolle von Ang-2 und sP-selectin als Biomarker zur Vorhersage der Therapieansprache bei PAH-Patienten in einem randomisierten Studiendesign mit Erweiterung der Therapie um orales Treprostinil unklar.

Zu diesem Zweck wurde eine post-hoc Biomarker-Analyse der multizentrischen, randomisierten, doppel-verblindeten, Placebo-kontrollierten FREEDOM-C2 Studie (143) durchgeführt. In dieser Studie wurden Patienten mit bereits vorhandener PAH-

Therapie (PDE-5-Inhibitor oder ERA) 1:1 auf orales Treprostinil oder Placebo randomisiert. Die Dosis des oralen Treprostinil wurde über ein festgelegtes Schema über die ersten 4 Wochen gesteigert. Die Studie hatte eine Dauer von 16 Wochen. Für die vorliegende Studie wurde als primärer Endpunkt die Vorhersage von Ang-2 und sP-selectin auf die Therapie-Ansprache nach Erweiterung der PAH-Medikation um orales Treprostinil definiert. Eine positive Therapieansprache wurde definiert als eine Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke um > 40m oder auf >380m absolut, das Erreichen der NYHA-Klasse I oder II und ein NT-proBNP-Spiegel < 1,800 pg/mL an Woche 16. Das Erreichen aller Kriterien wurde als eine vollständige Therapieansprache definiert. Sekundäre Endpunkte umfassten den Vergleich von Ang-2 und sP-selectin in Abhängigkeit von der erreichten oralen Treprostinil-Dosis. In die FREEDOM-C2 Studie wurden insgesamt 310 Patienten eingeschlossen (143), für die Biomarker-Analyse standen die Daten von 178 Patienten vor Randomisierung zur Verfügung. 83 Patienten wurden auf orales Treprostinil und 95 auf Placebo randomisiert. Der primäre Studienendpunkt einer positiven vollständigen Therapieansprache wurde von 16 der 83 (19.3%) Patienten mit oralem Treprostinil erreicht. Jedoch zeigte unsere Analyse keine Hinweise auf eine Vorhersage der Therapieansprache an Woche 16 durch Ang-2 oder sP-selectin. Ferner zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Ang-2 und sP-selectin Spiegel im Vergleich der beiden Gruppen (orales Treprostinil versus Placebo). Ebenfalls waren die sekundären Endpunkte negativ, es konnten keine dosisabhängigen Veränderungen von Ang-2 oder sP-selectin dargestellt werden.

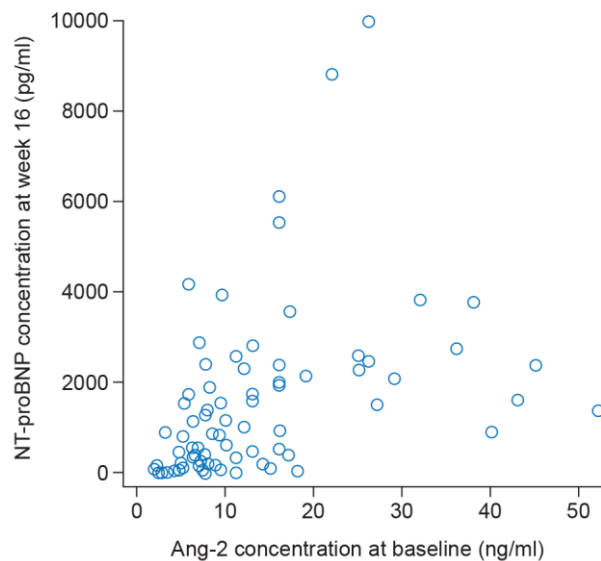


Abbildung 7. Zusammenhang zwischen Ang-2 und NT-proBNP an Woche 16 der Patienten mit oralem Treprostinil (n = 78). Ang-2: Angiopoetin-2; NT-proBNP: N-terminal fragment – pro brain natriuretic peptide. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (144).

Erstmalig wurde eine Biomarker-Analyse bei PAH-Patienten nach Erweiterung der spezifischen PAH-Medikation um orales Treprostinil ausgewertet. Unsere Daten konnten Ang-2 oder sP-selectin nicht als relevante Biomarker einer Therapieansprache identifizieren. Ferner waren Ang-2 oder sP-selectin Spiegel nach Erweiterung der Therapie nicht signifikant verändert. Einzig eine schwache Assoziation von Ang-2 zum dem etablierten Biomarker BNP konnte dargestellt werden (Abbildung 7). Im Gegensatz dazu stehen vorangehende Studien mit initial

unbehandelten Patienten. In diesen Studien konnte Ang-2 und sP-selectin als relevante Biomarker mit einer Assoziation zur Therapieansprache identifiziert werden (56,65,67,68,142). Die fehlenden Zusammenhänge der vorliegenden Studie könnten einerseits durch die bereits vorhandene Therapie der Patienten und andererseits durch eine untergeordnete klinische Wirksamkeit des oralen Treprostinil bedingt sein. Die Vorbehandlung aller Patienten mit spezifischen PAH-Medikamenten führte bereits zu niedrigen Ang-2 und sP-selectin Spiegel bei Studienbeginn und ließ daher möglicherweise keinen Raum für additive Effekte. Des Weiteren wurde eine relevante klinische Verbesserung nur von einer geringen Anzahl der Patienten bei einer insgesamt eher niedrigen Dosis des oralen Treprostinils erreicht. Dies führte möglicherweise zu einer Verzerrung der statistischen Analyse.

Zusammengefasst konnte unsere Studie Ang-2 und sP-selectin nicht als Biomarker identifizieren. Eine längere Studiendauer mit einer größeren Patientenzahl und therapienaiven Patienten mit Randomisierung auf andere spezifische PAH-Therapien wären notwendig, um die klinische Relevanz der Ang-2 und sP-selectin Spiegel als Biomarker bei PH Patienten abschließend zu beurteilen.

2.1.5 TAPSE/PASP (Anlage 5)

Bei der PAH sind mittels Echokardiographie erhobene Messwerte in der klinischen Routine, bei der Diagnosestellung als auch als prognostische Parameter von Bedeutung (73,145). Von besonderer Relevanz konnte das Verhältnis von TAPSE zu PASP identifiziert werden (76). Der TAPSE/PASP Quotient wurde als nicht-invasiver Parameter des RV-PA-Coupling bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz beschrieben (76). Ferner zeigten Studien bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz eine klinische und prognostische Relevanz des TAPSE/PASP Quotienten (146-148). Seine Bedeutung als prognostischer Parameter bei der PAH ist jedoch bislang unklar und Gegenstand der vorliegenden Studie.

Retrospektiv wurden PAH-Patienten des Gießener PH-Registers (132) zwischen November 2003 und Juli 2014 ausgewertet. Nur PAH-Patienten der Gruppe 1 mit vollständiger Echokardiographie bei der Erstaufnahme wurden berücksichtigt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte wurden Zusammenhänge des TAPSE/PASP Quotienten und dem hämodynamischen sowie funktionellen Schweregrad der Erkrankung definiert.

Die statistische Analyse erfolgte deskriptiv und nach Dichotomisierung des TAPSE/PASP Quotienten in Tertiale. Uni- und multivariate Cox Regressionsmodelle sowie Kaplan-Meier Überlebenskurven wurden zur Identifizierung des Einflusses des TAPSE/PASP Quotienten auf das Gesamtüberleben erzeugt.

Insgesamt konnten 290 Patienten mit PAH eingeschlossen werden und die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug $81,3 \pm 55,7$ Monate. Während der Nachbeobachtungszeit starben 145 (50%) der eingeschlossenen Patienten. In verschiedenen multivariaten Cox Regressionsmodellen konnte jeweils der TAPSE/PASP Quotient als der stärkste unabhängige Prädiktor des Gesamtüberlebens identifiziert werden. Die prognostische Relevanz konnte mittels der Kaplan-Meier Analyse untermauert werden. PAH-Patienten mit einem TAPSE/PASP Quotienten im mittleren und oberen Tertial wiesen ein signifikant besseres Überleben auf als Patienten im unteren Tertial (Abbildung 8). Des Weiteren zeigten sich in der Analyse der sekundären Endpunkte signifikante Assoziationen des TAPSE/PASP Quotienten zur pulmonalen Hämodynamik (insbesondere dem PVR), der funktionellen Klasse und der Dilatation der rechtsseitigen Herzhöhlen.

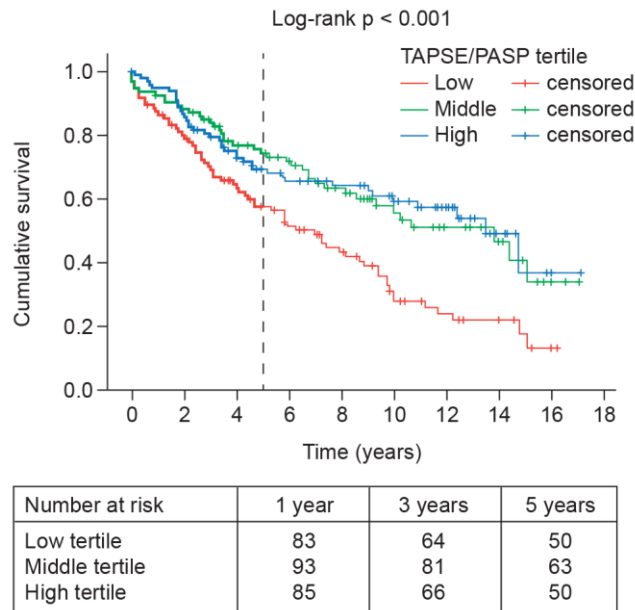


Abbildung 8. Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens bei PAH-Patienten stratifiziert nach Tertialen des TAPSE/PASP Quotienten. PASP: systolischer pulmonalarterieller Druck; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (149).

Der TAPSE/PASP Quotient konnte in unserer Studie erstmalig als ein klinisch relevanter prognostischer Parameter identifiziert werden. Ferner zeigte unsere Studie signifikante Assoziationen zu der funktionellen Klasse, pulmonalen Hämodynamik und Dilatation des rechten Herzens. Unsere Daten implizieren, dass der TAPSE/PASP Quotient vorrangig die rechtsventrikuläre Nachlast und dessen Adaptation darstellt. Der TAPSE/PASP Quotient spiegelt eine Kombination aus longitudinaler Verkürzung (TAPSE) und der rechtsventrikulären kontraktiven Reserve (PASP) (150) des rechten Ventrikels wider. Die klinische Relevanz des TAPSE/PASP Quotienten resultiert aus der Fähigkeit, diese komplexen rechtsventrikulären Mechanismen aufzuzeigen. Des Weiteren scheint der TAPSE/PASP Quotient als nicht-invasives Surrogat des RV-PA-Coupling (76) morphologische und hämodynamische Veränderungen des rechten Herzens besser sichtbar zu machen als isoliert betrachtete echokardiographische Parameter. Jedoch wurde bei der PAH der TAPSE/PASP Quotient bislang noch nicht mit einer invasiven Akquirierung von Druck-Volumen-Kurven validiert. Als weitere Limitationen der vorliegenden Arbeit gelten das retrospektive Studiendesign und fehlende medikamentöse Interventionen. Zusammengefasst konnte unsere Studie erstmalig den TAPSE/PASP Quotienten als einen klinisch relevanten prognostischen Parameter bei PAH-Patienten identifizieren. Weitere Untersuchungen zur Validation des TAPSE/PASP Quotienten als Surrogat des RV-PA-Coupling bei Patienten mit verschiedenen Formen der PH sind notwendig.

2.2 Weiterführende Belastungsuntersuchungen bei der pulmonalen Hypertonie

2.2.1 Dynamische Hyperinflation (Anlage 6)

Neben einer pathophysiologischen Limitation der Belastungsfähigkeit durch erhöhte pulmonale Widerstände und Einschränkungen des CO weisen Patienten mit PH eine veränderte Atemmechanik auf (78). Beschrieben ist eine Entkopplung der Atmung vom metabolischen Bedarf. Dies resultiert aus erhöhter Chemosensitivität, Hyperventilation, erhöhter Totraumventilation und einer gewissen peripheren Atemwegsobstruktion ohne manifeste Lungengerüsterkrankung (89,93). In diesem Zusammenhang konnte bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eine dynamische Hyperinflation unter Belastung detektiert werden (151-153). Bei der COPD entsteht unter Belastung eine dynamische Hyperinflation durch Abnahme der inspiratorischen Kapazität (IC) und Zunahme des end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV) (154). Dieser Effekt wird durch die Atemwegsobstruktion bei der COPD ausgelöst. Bei gesunden Probanden zeigt sich unter Belastung vorrangig eine Zunahme der IC und eine Abnahme des EELV durch zusätzliche Rekrutierung von Lungenabschnitten und Ökonomisierung der Atemmuskulatur (154). Bei der COPD hingegen führt die Atemwegsobstruktion und eine Schwäche der Atemmuskulatur zur dynamischen Hyperinflation mit Verschiebung des Atemzugvolumens in den oberen, nicht-linearen Abschnitt der Druck-Volumen-Atemwegskurve (154). Dieser „shift“ des Atemzugvolumens resultiert in einer verstärkten Atemarbeit der bereits eingeschränkten Atemmuskulatur, verstärkt die neuromechanische Entkopplung von Atmung und metabolischem Bedarf und resultiert in einer gesteigerten Dyspnoe-Sensation der Patienten (155). Bei Patienten mit PAH oder CTEPH ist jedoch das Verhalten von IC und EELV unter Belastung unbekannt und eine dynamische Hyperinflation bisher nicht beschrieben.

Zwischen März 2007 und 2008 wurden Patienten mit PAH der Gruppe 1 und CTEPH in die vorliegende Studie eingeschlossen. Als Vergleichsgruppen wurden Patienten mit COPD, interstitiellen Lungenerkrankungen und gesunde Kontrollpersonen analysiert. Patienten und die gesunde Kontrollgruppe führten eine symptom-limitierende Spiroergometrie auf einem Fahrradergometer in halbliegender Position durch (Vmax 229 Sensormedics, Care Fusion, Yorba Linda, CA, USA). Die IC wurde in der Ruhephase und unter maximaler Belastung mittels eines spezifischen Atemmanövers gemessen (156). Der primäre Endpunkt war die Detektion einer dynamischen Hyperinflation, respektive einer Abnahme der IC unter Belastung. Sekundäre Endpunkte umfassten den Vergleich der dynamischen Hyperinflation mit dem Schweregrad der Erkrankung bei den eingeschlossenen PH-Patienten. Es erfolgte eine deskriptive statistische Analyse.

Insgesamt konnten 121 Patienten und 36 gesunde Probanden eingeschlossen werden. Bei den PH-Patienten zeigte sich eine signifikante Abnahme der IC unter Belastung im Sinne einer dynamischen Hyperinflation (Abbildung 9). Ferner fand sich eine Assoziation der Einschränkung der IC mit dem Schweregrad der Erkrankung (Abbildung 9). PH-Patienten in den fortgeschrittenen funktionellen Klassen zeigten eine stärkere Einschränkung der IC in Ruhe und unter Belastung (Abbildung 9). Ferner bestätigte die vorliegende Studie die signifikante und deutlich ausgeprägte dynamische Hyperinflation bei der COPD. Hingegen wiesen Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung zwar eine reduzierte IC in Ruhe und unter maximaler

Belastung, aber keine dynamische Hyperinflation auf. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte eine erhaltende IC ohne Abnahme unter Belastung.

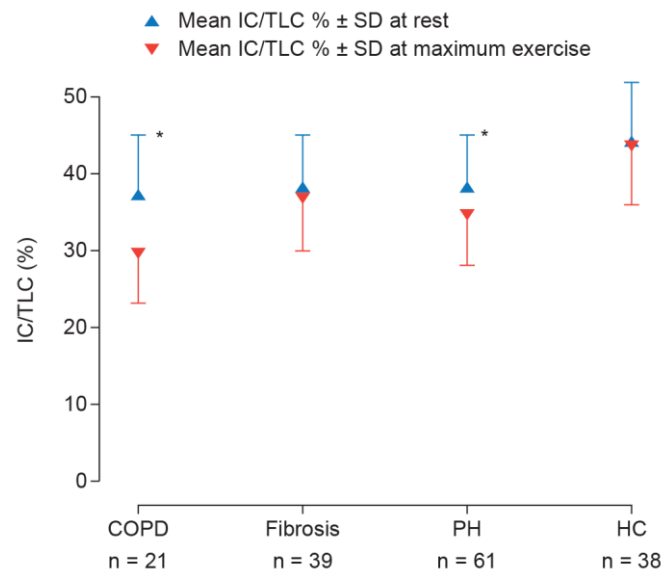


Abbildung 9. Darstellung der IC im Verhältnis zur TLC in Ruhe und unter maximaler Belastung bei Patienten mit COPD, interstitiellen Lungenerkrankungen, PH und gesunden Kontrollpersonen. * $p < 0.0001$ zwischen IC in Ruhe und unter maximaler Belastung; $p < 0.001$ in Ruhe und unter maximaler Belastung. IC: Inspiratorische Kapazität; COPD: chronisch obstruktiven Lungenerkrankung; HC: gesunde Kontrollgruppe; Fibrosis: interstitiellen Lungenerkrankungen; PH: pulmonale Hypertonie. TLC: totale Lungenkapazität. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (157).

Erstmalig konnte unsere Studie eine dynamische Hyperinflation bei PH-Patienten beschreiben und diese dem funktionellen Schweregrad der Erkrankung zuordnen. Dyspnoe unter Belastung stellte das Hauptsymptom bei Patienten mit PH dar. Hierbei lieferte unsere Studie erstmalig Einblicke in die pathophysiologische Atemmechanik der Patienten. Aufbauend auf unseren Ergebnissen könnten therapeutische Strategien folgen, um eine dynamische Hyperinflation bei der PH zu behandeln. In diesem Zusammenhang konnte bereits gezeigt werden, dass die Anwendung von Bronchodilatoren bei der PH ein mögliches additives Therapiekonzept darstellt (93). Ferner wurde beschrieben, dass PH-Patienten von einem kontrollierten Rehabilitationsprogramm mit Training der Atemmuskulatur profitieren und ihre maximale Leistungsfähigkeit steigern können (158). Diese Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Abnahme der Belastungsdyspnoe könnte zu einem Teil durch eine Reduktion der dynamischen Hyperinflation, verbesserte Expansion des Atemzugvolumens unter Belastung und somit verbessertem Wirkungsgrad der Atemmuskulatur erreicht worden sein. Aufbauend auf unseren Ergebnissen erschien von der Arbeitsgruppe von Laveneziana und Mitarbeitern eine weitere Differenzierung und Analyse der dynamischen Hyperinflation bei der PAH (159,160). Hierbei zeigten sie, dass bei einer definierten Subgruppe von PAH-Patienten gehäuft eine dynamische Hyperinflation auftritt. Ferner war die dynamische Hyperinflation stark mit der Empfindung einer Belastungsdyspnoe vergesellschaftet (160). Jedoch konnten Laveneziana und Mitarbeiter eine relevante Schwäche der Atemmuskulatur als Ursache der dynamischen Hyperinflation ausschließen. Daher ist vermutlich die Ursache der dynamischen Hyperinflation bei der PH einzig der

subklinischen bronchialen Atemwegobstruktion zuzuschreiben (91). Analog wurde bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz ebenfalls eine dynamische Hyperinflation unter Belastung beschrieben (161), welche durch pulmonal-venöse Stauung mit nachfolgender peripherer Atemwegobstruktion verursacht sein könnte. Zusammenfassend zeigte unsere Studie erstmalig das Auftreten einer dynamischen Hyperinflation unter Belastung bei PH-Patienten. Die dynamische Hyperinflation konnte mit dem funktionellen Schweregrad der Erkrankung assoziiert werden. Weitere Studien sind hier notwendig, um die Ursachen und therapeutischen Möglichkeiten abschließend zu identifizieren.

2.2.2 Rechtsherzkatheter mit Belastung vor und nach Pulmonalis Endarteriektomie (Anlage 7)

Bei der CTEPH führen chronisch persistierende Gefäßobliterationen zu einer pathologischen Einschränkung der pulmonalen Zirkulation in Ruhe (116). Diese mechanischen Obstruktionen und eine sekundäre vaskuläre Mikroangiopathie führen zu einer Erhöhung des PVR mit konsekutiver Rechtsherzbelastung. Eine Adaptation des rechten Ventrikels über Hypertrophie und moderate Dilatation führt zunächst zu einem erhaltenden CO (25). Im Zuge der Krankheitsprogression setzen maladaptive Prozesse, eine Entkopplung zur Last und eine Verschlechterung des CO ein (25). Belastungsuntersuchungen während des Rechtsherzkatheters hatten in diesem Zusammenhang eine definierte Beziehung zwischen dem Anstieg der pulmonalarteriellen Drücke und des CO gezeigt (95). Eine mPAP/CO-Slope von < 3 mmHg/l/min war als physiologisch definiert worden. Eine Erhöhung der mPAP/CO-Slope war mit einer schlechteren Prognose, Einschränkung der Belastungsfähigkeit und fortgeschrittenem Schweregrad bei PH-Patienten assoziiert worden (95,162,163). Jedoch ist bislang bei CTEPH-Patienten die pulmonale Hämodynamik unter Belastung vor und nach PEA unbekannt und Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Der primäre Endpunkt bestand in der Beschreibung der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung vor und nach PEA. Sekundäre Endpunkte umfassten die Analyse der Belastungsparameter in Hinblick auf die Prognose der Patienten nach 1 Jahr.

Zu diesem Zweck wurden retrospektiv alle PEA Patientendaten zwischen Januar 2011 und Dezember 2013 ausgewertet. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden nur Patienten mit vollständiger Belastungsuntersuchung im Rechtsherzkatheter vor und 1 Jahr nach PEA analysiert. Der Rechtsherzkatheter wurde nach dem Belastungsprotokoll der Kerckhoff-Klinik in Anlehnung an die aktuellen Empfehlungen durchgeführt (95). Die Belastung wurde liegend und symptomlimitiert mit einer konstanten Wattlast von 25, 50 oder 75 Watt durchgeführt. Die Belastungsdauer umfasste insgesamt ca. 5-7 Minuten, wobei pulmonale Drücke kontinuierlich und das CO mittels Thermodilution gemessen wurde. Assoziationen zwischen der Belastungsuntersuchung und dem hämodynamischen Status ein Jahr nach PEA wurden mittels Spearman Rank Korrelation berechnet.

Insgesamt konnten 16 Patienten in einem fortgeschrittenen funktionellen Schweregrad (WHO Klasse III bei 71% der Patienten) eingeschlossen werden. Vor PEA zeigte sich ein überproportional starker Anstieg des mPAP im Bezug zum CO mit einer pathologisch erhöhten mPAP/CO-Slope von $13,3 \pm 10,8$ mmHg/l/min.

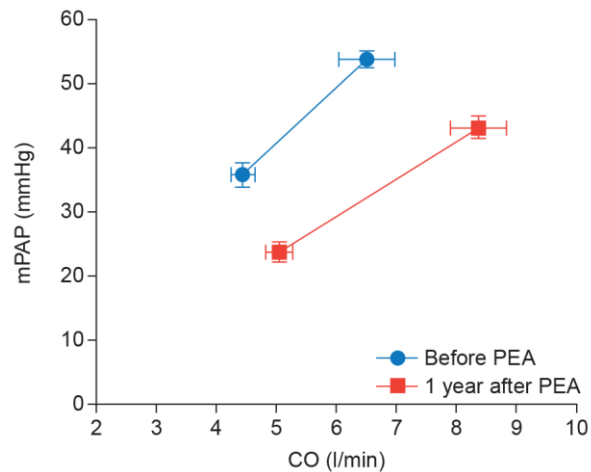


Abbildung 10. Belastungsuntersuchung im Rechtsherzkatheter mit Darstellung der mPAP/CO-Slope vor und ein Jahr nach pulmonaler Endarterktomie bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie. mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; CO: Herzzeitminutenvolumen. Abbildung modifiziert mit Genehmigung von S. Karger AG, Basel nach (164).

Ein Jahr nach PEA stellten sich die Patienten in einem verbesserten funktionellen Status (WHO Klasse I bei 23% und II bei 71% der Patienten) vor. Die mPAP/CO-Slope war signifikant niedriger als vor der PEA, erreichte aber noch nicht Normalwerte (Abbildung 10). Die hämodynamische Prognose nach PEA konnte mittels der mPAP/CO-Slope als auch mit anderen Belastungsparametern nicht vorhergesagt werden. Einzig bestand eine Assoziation der mPAP/CO-Slope zum NT-proBNP ein Jahr nach PEA.

Zusammenfassend charakterisierte unsere Studie erstmalig bei der CTEPH eine pathologische Belastungsreaktion mit steiler mPAP/CO-Slope vor PEA. Ferner zeigte sie, dass durch eine Intervention (PEA) die pulmonale Hämodynamik unter Belastung signifikant verbessert werden kann. Leider konnte unsere Studie keine Belastungsparameter als prädiktive Biomarker des operativen Erfolges identifizieren. Interessanterweise konnte keine komplette Normalisierung der mPAP/CO-Slope (< 3 mmHg/l/min) beobachtet werden. Die Rate der residuellen oder rekurrenten Form der CTEPH lag in unserer Studie bei ca 44%. In der Literatur sind teilweise Raten von bis zu 50%, jedoch ohne direkte funktionelle Konsequenz, beschrieben (121). Die Ursache für eine residuelle oder rekurrente Form der CTEPH ist multifaktoriell. Sie beinhaltet inkomplette chirurgische Entfernung der Obliterationen, irreversible sekundäre Mikropathologie und/oder rezidivierende Thromboembolien (165). Diese Ursachen konnten jedoch in der vorliegenden Arbeit auf Grund des retrospektiven Studiendesigns nicht analysiert werden. Die von unserer Arbeit gezeigte sehr steile mPAP/CO-Slope könnte wesentlich durch die sekundäre Mikrovaskulopathie mit eingeschränkter Endothelfunktion(166) unter Belastung bedingt sein. In diesem Zusammenhang ist beschrieben, dass die Ausprägung der sekundären Mikrovaskulopathie relevant die Prognose der CTEPH-Patienten beeinflusst (165,167). Interessanterweise konnte unsere Studie eine signifikante Verbesserung der mPAP/CO-Slope aufzeigen. Gerade vor dem Hintergrund, dass die mPAP/CO-Slope als prognostischer Parameter bei der Klasse I PH identifiziert wurde, impliziert die niedrigere mPAP/CO-Slope ein Jahr nach PEA, eine verbesserte funktionelle Kapazität des pulmonalen Gefäßsystems. Ferner spiegelt die Abnahme der mPAP/CO-Slope eine verbesserte kontraktile Reserve des rechten Herzens und der

Compliance des pulmonalen Gefäßsystems wider. Als Limitationen sind das retrospektive Studiendesign und die kleine Fallzahl an Patienten anzuführen. Diese Limitationen könnten zu einem Bias bei der Validierung die mPAP/CO-Slope als prognostischem Parameter führen.

In der Zusammenschau konnte unsere Studie erstmalig bei der CTEPH pathophysiologische Mechanismen der pulmonalen Zirkulation unter Belastung beschreiben. Prospektive Studien an größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um die prognostische und therapeutische Konsequenz pathologischer Belastungsreaktionen bei CTEPH weiter zu definieren.

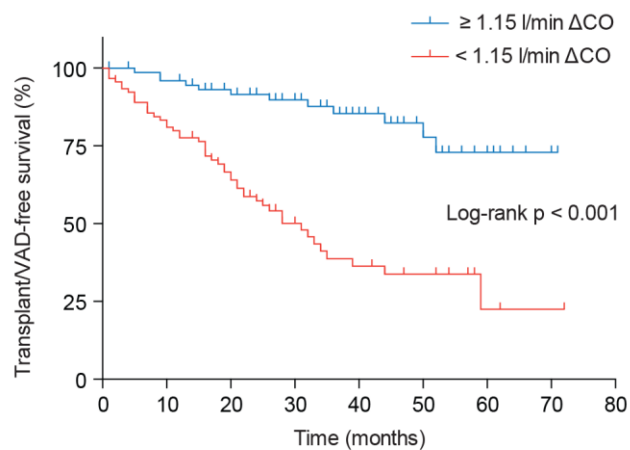
2.2.3 Rechtsherzkatheter mit Belastung bei Linksherzinsuffizienz, reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und rechtsventrikulärer Funktionsstörung (Anlage 8)

Die prognostische Relevanz von nicht-invasiven Belastungsuntersuchungen bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz ist in der Literatur ausführlich beschrieben worden und hat Einzug in die tägliche klinische Routine gefunden (101,146,147). Studien beschrieben bei Patienten mit systolischer und diastolischer Funktionsstörung des linken Ventrikels und einer assoziierten PH eine prognostische und klinische Bedeutung von Belastungsuntersuchungen (168,169). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Belastungsuntersuchungen teilweise einen höheren prädiktiven und funktionellen Stellenwert als Untersuchungen in Ruhe haben (170). Ferner wurde zunehmend die Rolle des rechten Ventrikels und einer assoziierten PH für die Prognose der Patienten mit Linksherzinsuffizienz offensichtlich (171-174). Jedoch ist der klinische und prädiktive Stellenwert einer Belastungsuntersuchung während des Rechtsherzkatheters bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz, reduzierter linksventrikulären Pumpfunktion und rechtsventrikulärer Funktionsstörung derzeit unbekannt und Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Als primärer Endpunkt wurde der Zusammenhang zwischen Parametern der Belastungsuntersuchung und dem Herztransplantation/Assist-freien-Überleben definiert.

Retrospektiv wurden Patienten mit Linksherzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion zwischen September 2009 und August 2014 aus dem Herzinsuffizienz-Register der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim identifiziert. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden nur Patienten mit vollständiger Belastungsuntersuchung im Rechtsherzkatheter eingeschlossen. Der Rechtsherzkatheter mit Belastung erfolgte in liegender Position mit kontinuierlicher Messung der pulmonalen Drücke und des CO via Thermodilutionsmethode. Als Ziel wurde eine Belastungszeit von 5-7 Minuten definiert, hierbei erfolgte die Einstellung einer konstanten Wattzahl von 5, 10, 15, 25, 50 oder 75 Watt. Zur statistischen Analyse wurden uni- und multivariate Cox Regressionsmodelle sowie Kaplan-Meier Überlebenskurven herangezogen.

Insgesamt konnten 167 Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion eingeschlossen werden. Die Patienten wiesen eine relevante Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion mit reduzierter TAPSE, erhöhtem mPAP sowie PAWP und eingeschränktem CO im Sinne einer postkapillären PH bereits in Ruhe auf. Unter Belastung zeigten die Patienten eine deutlich pathologische mPAP/CO-Slope, einen überproportionalen Anstieg des systolischen pulmonalarteriellen Druckes (sPAP) und einen eingeschränkten Anstieg des CO (Δ CO). Die Patienten konnten im Mittel über $29,2 \pm 17,7$ Monate

nachbeobachtet werden. Im Beobachtungszeitraum starben 60 (35,9 %) der Patienten, 8 (4,8%) erhielten eine Herztransplantation und 5 (3,0%) Patienten einen Unterstützungs-Assist. Im Gesamtkollektiv konnte das ΔCO in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor des Herztransplantation/Assist-freien-Überlebens identifiziert werden. Dies konnte mittels Kaplan-Meier Analyse bestätigt werden. Patienten mit einem $\Delta\text{CO} \geq 1,15$ l/min wiesen ein signifikant besseres Herztransplantation/Assist-freies-Überleben auf als Patienten mit einem niedrigeren ΔCO (Abbildung 11). Dies konnte auch für Patienten mit isolierter postkapillärer PH und Mitralklappeninsuffizienz bestätigt werden. Des Weiteren konnten hämodynamische Phänotypen mit einer signifikanten prognostischen Relevanz identifiziert werden. Im multivariaten Model und in der Kaplan-Meier Analyse war der hämodynamische Phänotyp aus $\Delta\text{CO} < 1,15$ l/min und $\Delta\text{sPAP} < 17,5$ mmHg mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert. Bei Patienten mit einer isolierten postkapillären PH war der hämodynamische Phänotyp aus $\Delta\text{CO} < 1,15$ l/min und $\Delta\text{sPAP} < 17,5$ mmHg ebenfalls signifikant mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Ferner zeigten sich signifikante Assoziationen der hämodynamischen Phänotypen und pathologischen Einschränkungen mit der Spiroergometrie.



Number at risk	Time (years)				
	1	2	3	4	5
$\Delta\text{CO} \geq 1.15$ l/min	68	53	36	19	8
$\Delta\text{CO} < 1.15$ l/min	67	38	16	7	2

Abbildung 11. Kaplan-Meier Kurven des Herztransplantation/Assist-freien-Überlebens bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz, reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und PH stratifiziert nach dem Median von ΔCO . CO: Herzzeitvolumen; PH: pulmonale Hypertonie. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (175).

Unsere Studie beschrieb erstmalig ΔCO und einen hämodynamischen Phänotyp aus ΔCO & ΔsPAP als unabhängigen und prognostisch relevanten Parameter bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz, reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und PH. Ferner war der hämodynamische Phänotyp aus ΔCO & ΔsPAP signifikant mit der Einschränkung der Belastungsfähigkeit der Patienten in der Spiroergometrie vergesellschaftet. Interessanterweise zeigten unsere Daten, dass die Kombination aus ΔCO & ΔsPAP unabhängig vom aktuellen Volumenstatus (z.B. rechtsatrialer Druck oder der Nachlast) die Prognose vorhersagte. Dieser hämodynamische Parameter spiegelt möglicherweise den klinischen Phänotyp eines kardialen

„Vorwärtsversagens“ mit reduziertem CO sowie niedrigen pulmonalen Drücken wider. Die Kombination war in der Lage, im Vergleich hierzu ein kardiales „Rückwärtsversagen“ mit erhaltenem CO und erhaltener Fähigkeit des Aufbaus eines erhöhten pulmonalen Druckes abzubilden. Ferner zeigten unsere Daten, dass der Phänotyp des „Vorwärtsversagens“ bzw. Patienten mit fehlendem endogenen CO Anstieg unter Belastung die schlechteste Prognose aufwies. Analog dazu hatten Patienten mit erhaltenem endogenen CO Anstieg, erhaltener rechtsventrikulärer Pumpfunktion und erhaltener kontraktile Kompetenz (Aufbau erhöhter pulmonalarterieller Drücke) eine deutlich bessere Prognose. Der signifikante Einfluss einer erhalten rechtsventrikulären kontraktile Fähigkeit auf die Prognose wurde für Patienten mit Linksherzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (diastolische Dysfunktion) (146,176) sowie für PAH-Patienten ebenfalls beschrieben (102,150). Insgesamt weisen unsere Daten darauf hin, dass die Kombination aus ΔCO & ΔsPAP einem weiteren Surrogat-Parameter der kontraktile Reserve entspricht. Verschiedene Faktoren wie eine eingeschränkte kontraktile Reserve (99), verminderte Reserve des Schlagvolumens (177), chronotrope Inkompetenz (170), erhöhte Nachlast (178), Mitralklappenvitien (179), Vorhofflimmern und dynamische Verschlechterung der Rechtsherzfunktion(168) beeinflussten einen Anstieg des CO als auch den Anstieg des sPAP unter Belastung. Daher muss der in unserer Studie beschriebene Phänotyp auch im Rahmen von Begleit- und Grunderkrankungen betrachtet werden. Limitationen der vorliegenden Arbeit umfassten das retrospektive Studiendesign und fehlende internationale Standards bei dem Belastungsprotokoll. In der Zusammenschau konnte unsere Studie erstmalig den Anstieg des CO und des sPAP unter Belastung als klinisch relevanten Parameter bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz, reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und PH identifizieren. Weiterführende prospektive Studien sind notwendig, um den identifizierten hämodynamischen Phänotyp in die aktuelle Risikostratifizierung mit einzubeziehen.

2.3 Prostanoidtherapie mittels medizintechnischer Geräte

2.3.1 Akute hämodynamische Antwort auf inhalatives Iloprost (Anlage 9)

Zur Behandlung der PAH ist im funktionellen WHO-Stadium III eine Therapie mit inhalativem Iloprost zugelassen (1). Studien mit dem Einsatz unterschiedlicher Inhalatoren hatten eine signifikante Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, der Klinik und der Belastungsfähigkeit der Patienten aufzeigen können (180-184). Die verwendeten Inhalatoren unterschieden sich erheblich durch die eingesetzte Technik, applizierte Dosis und Inhalationsdauer (109). Der Inhalator der dritten Generation I-Neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) (Philips Respironics, Parsippany, NJ) vernebelt Iloprost über ein vibrierendes Gitter (vibrating mesh). Die AAD Technik passt analog der individuellen Atmung die abgegebene Dosis an und vermittelt Feedback-Signale zur korrekten Durchführung. In Kombination erreicht die AAD Technik und das vibrierende Gitter eine exakte Dosierung und verbesserte alveoläre Verteilung des inhalativen Iloprost (105). Die hämodynamische Wirkung des inhalativen Iloprost ist durch die kurze Halbwertszeit von ca. 20-30 min bestimmt (17). Eine bereits veröffentlichte Studie konnte zwischen älteren Verneblern keine Unterschiede hinsichtlich der akuten hämodynamischen Antwort bei PH-Patienten aufzeigen (109). Die akute pharmakokinetische und hämodynamische Antwort auf

Iloprost inhaliert über das I-Neb AAD System ist jedoch unklar und Gegenstand der vorliegenden Studie. Der primäre Endpunkt bestand in der Reduktion des PVR nach Inhalation. Als sekundärer Endpunkt wurde der Anstieg der Plasmakonzentration von Iloprost in einer vordefinierten Subgruppe von idiopathischen PAH-Patienten definiert.

Prospektiv wurden zwischen 2006 und 2007 PH-Patienten entweder auf eine Inhalation mit 2,5 µg oder 5 µg Iloprost randomisiert (1:1). Ausgeschlossen wurden nur PH-Patienten der Gruppe 2 und/oder Patienten mit akuter Verschlechterung der Rechtsherzfunktion sowie der WHO-Klasse. Bei allen Patienten erfolgte eine Inhalation mit Iloprost während des Rechtsherzkatheters. Die Datenerfassung und die Bestimmung der Plasmakonzentration erfolgten vor Start der Inhalation, am Ende und 5, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Ende der Inhalation. Deskriptiv erfolgte eine Auswertung mit dem zweiseitigen T-Test.

Insgesamt konnten 126 Patienten eingeschlossen werden. Es wurden 67 in die 2,5 µg Gruppe (darunter 37 (55%) PAH-Patienten der Gruppe 1) und 59 Patienten in die 5 µg Iloprost Gruppe (darunter 22 (37%) PAH-Patienten der Gruppe 1) randomisiert. Unabhängig von der klinischen Klassifikation und der inhalierten Iloprost-Dosis zeigte sich ein signifikanter Abfall des PVR. Der Abfall war am stärksten 5 Minuten nach Ende der Inhalation ausgeprägt (Abbildung 12). In der iPAH Subgruppe mit verfügbaren Iloprostplasma-Spiegeln zeigte sich analog zum Abfall des PVR eine maximale Iloprost-Konzentration 5 Minuten nach Ende der Inhalation. Dieser Effekt war unabhängig von der inhalierten Iloprost-Dosis ($p = 0,06$). Ferner zeigte sich nach Inhalation von Iloprost ein signifikanter Abfall des pO_2 und des systemischen Blutdruckes.

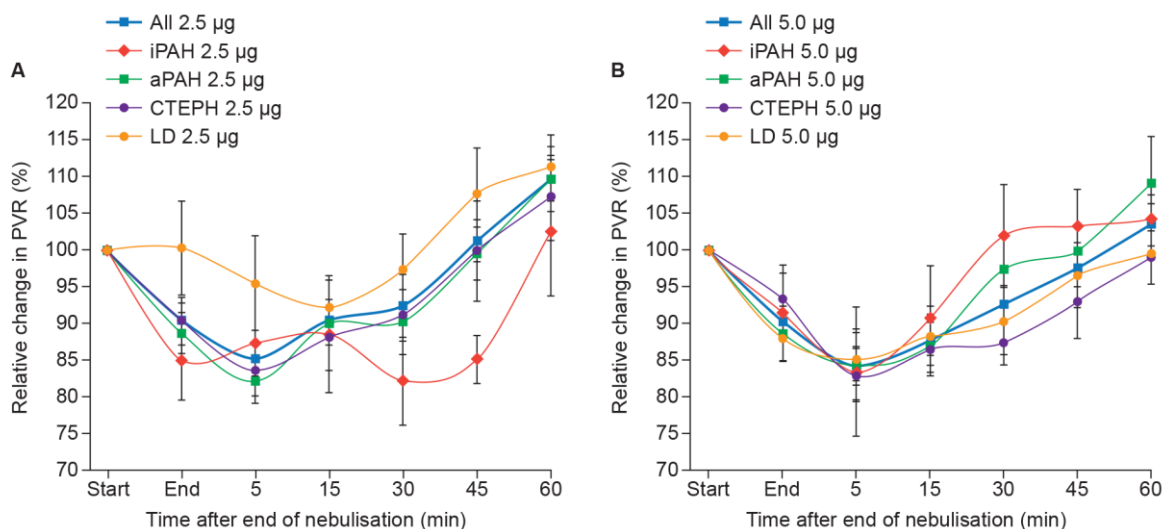


Abbildung 12. Akute hämodynamische Reaktion des PVR nach Inhalation von 2,5 µg (A) oder 5 µg Iloprost (B) in Abhängigkeit der klinischen Klassifikation bei Patienten mit PH. aPAH: assoziierte pulmonalerterielle Hypertonie; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; iPAH: idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie; LD: PH bei Lungenerkrankungen (Gruppe 3); PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand; PH: pulmonale Hypertonie. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (185).

Unsere Studie zeigte erstmalig die akute und relevante Abnahme des PVR unabhängig von der Ätiologie der PH und Dosis des inhalierten Iloprost. Hierbei wiesen idiopathische PAH-Patienten 5 Minuten nach Inhalation maximale

Plasmaspiegel des Iloprost auf. Obwohl die Studie nicht auf einen direkten Vergleich mit älteren Verneblern ausgelegt war, zeigten unsere Daten eine vergleichbare akute Antwort der pulmonalen Zirkulation. Die gemessenen maximalen Plasmaspiegel waren niedriger als in der Literatur beschrieben und möglicherweise durch den eingesetzten Labortest beeinflusst (109). Pathophysiologisch führte die Inhalation mit Iloprost vorrangig durch eine rasche pulmonal-arterielle Vasodilatation zu einer Abnahme der Nachlast (PVR). Die beobachtete Steigerung des cardiac index könnte durch die reduzierte rechtsventrikuläre Nachlast oder indirekte durch positiv inotrope Effekte durch systemische Vasodilatation mit anschließender Aktivierung des Barorezeptor-Reflexes zurückzuführen sein (186). Mittel- und langfristige Effekte des inhalativen Iloprost werden vorrangig über die Senkung der Nachlast ausgeübt (186). Unsere Studie konnte zeigen, dass inhalatives Iloprost auch außerhalb der Zulassung (1) bei PH-Patienten der Gruppe 3, 4 und 5 hochwirksam die pulmonale Zirkulation verbessert. Weitere Studien sind notwendig, um gegebenenfalls inhalatives Iloprost als eine mögliche Therapieoption für diese Gruppen zu identifizieren. Grundsätzlich weist inhalatives Iloprost eine verstärkte pulmonale und intrapulmonale Selektivität auf (187). Jedoch zeigten unsere Daten eine geringe Abnahme der arteriellen Oxygenierung. Diese Beeinflussung kann gerade bei höherer Dosierung oder durch „spill-over-Effekte“ zu einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gasaustausches führen (188). Limitation der vorliegenden Arbeit umfassten ein heterogenes Studienkollektiv, fehlende Verblindung und eine kleine Stichprobenanzahl der pharmakokinetischen Subgruppenanalyse. Zusammenfassend zeigte unsere Arbeit erstmalig eine klinisch relevante und signifikante Abnahme des PVR nach Inhalation mit Iloprost über das I-neb AAD System. Dieser Effekt konnte unabhängig von der applizierten Dosis und der Ätiologie der PH beobachtet werden.

2.3.2 Inhalationsmuster nach Wechsel von Iloprost-Konzentrationen (Anlage 10)

Inhalatives Iloprost ist zur Therapie der PAH in den zwei verschiedenen Konzentrationen 10 mg/mL (V10) and 20 mg/mL (V20) zugelassen (105). Hierbei werden beide Konzentrationen über das I-Neb AAD System vernebelt. Auf Grund der Pharmakokinetik beträgt die tägliche Inhalationsfrequenz 6 bis 9 mal pro Tag (105,181). Durch einen Austausch der Medikamentenkammer und des Vernebelungs-Chips kann über die V10 Konzentration eine abgegebene Dosis von 2,5 µg oder 5 µg erreicht werden. In der täglichen klinischen Praxis limitiert die Inhalationshäufigkeit in Kombination mit einer langen Inhalationszeit von bis zu 15 Minuten die Anwendung. Dies führt zu einer häufigen Anzahl inkompletter Inhalationen, niedriger Inhalationsfrequenz und schlechter Compliance der Patienten. Jedoch kann durch einen weiteren Austausch der Medikamentenkammer und des Vernebelungs-Chips („Gold“) sowie Verwendung der V20 Konzentration eine Reduktion der Inhalationszeit erreicht werden. Das I-Neb System speichert kontinuierlich die Inhalationshäufigkeit, die Anzahl kompletter oder inkompletter Inhalationen und die Inhalationsdauer. Der Einfluss eines Wechsels von V10 auf V20 im Hinblick auf das Inhalationsmuster bei PAH-Patienten ist bislang unbekannt. In unserer Studie umfasste der primäre Endpunkt die Anzahl der kompletten täglichen Inhalationen und die Inhalationshäufigkeit nach dem Wechsel auf V20. Sekundäre Endpunkte umfassten Stratifizierung nach Alter sowie Begleitmedikation, Sicherheitsendpunkte und die mittlere Inhalationsdauer.

Die Studie umfasste eine systematische retro- und prospektive Auswertung der VENTAPLUS Datenbank im Rahmen einer nicht-verblindeten Crossover-Beobachtungsstudie zwischen September 2015 und November 2016. Eingeschlossen wurden Patienten nach einem Wechsel von V10 auf V20. Erfasst wurde das Inhalationsmuster 3 Monate vor und 3 Monate nach der Umstellung. Die statistische Analyse umfasste eine deskriptive, explorative Analyse mit einem gepaarten Vergleich.

Im Beobachtungszeitraum konnten 62 von 64 Patienten final ausgewertet werden. Der primäre Endpunkt bestehend aus dem Anteil vollständiger Inhalationen verbesserte sich signifikant ($p < 0,0001$; Abbildung 13). Ebenfalls zeigte sich eine signifikante Zunahme der Inhalationshäufigkeit ($p = 0,0430$). Die Analyse älterer Patienten (≥ 65 Jahre) zeigte einen verstärkten Effekt auf den Anteil vollständiger Inhalationen durch den Wechsel. Im Beobachtungszeitraum wurde ein einziges unerwünschtes Ereignis (klinische Verschlechterung mit Hospitalisation) registriert. Dieses unerwünschte Ereignis konnte nicht mit dem Wechsel der Konzentration in Verbindung gebracht werden. Die Inhalationsdauer konnte signifikant von $11,8 \pm 4,7$ Minuten auf $6,5 \pm 2,8$ Minuten ($p < 0.0001$) gesenkt werden.

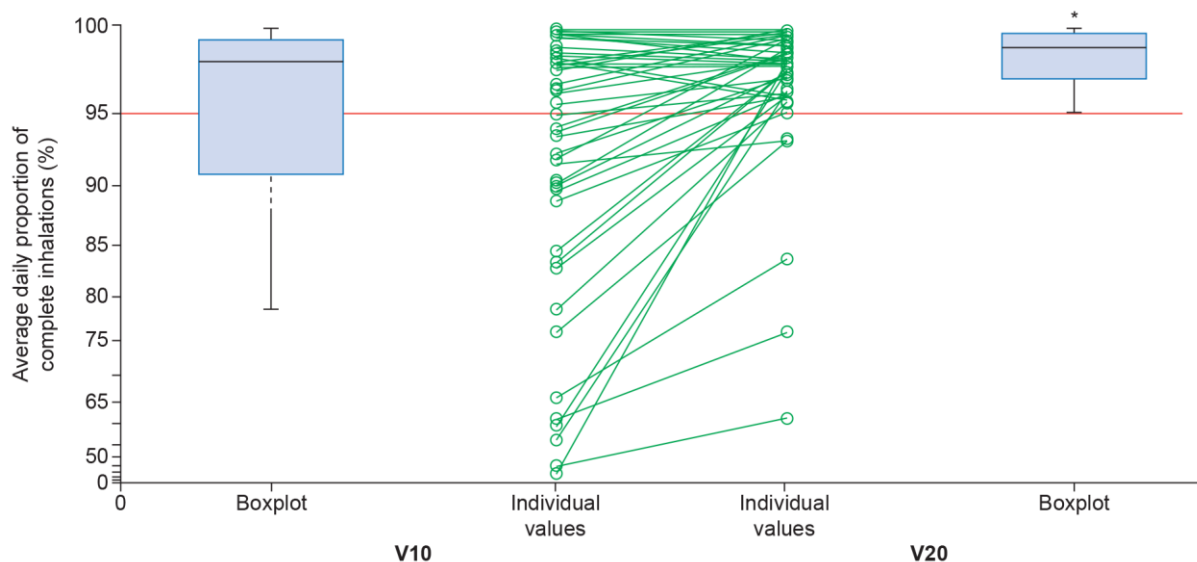


Abbildung 13. Vergleich des prozentualen Anteils vollständiger Inhalationen vor und nach dem Wechsel der Konzentration des inhalativen Iloprost von V10 auf V20. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (189).

Erstmals beschrieb unsere Studie das Inhalationsmuster von Patienten mit dem I-Neb AAD System nach Wechsel der Konzentration, der Medikamentenkammer und des Vernebelungs-Chips. Durch den Wechsel konnte eine signifikante Verkürzung der Inhalationsdauer dargestellt werden. Diese Verkürzung bewirkte eine substantielle Verbesserung des Anteiles der kompletten Inhalationen sowie eine Erhöhung der Inhalationshäufigkeit. Jedoch zeigte unsere Studie ebenfalls, dass trotz der Modifikationen die Patienten im Mittel ($4,9 \pm 1,5$ (V20)) weiter deutlich unter der empfohlenen Inhalationshäufigkeit blieben. Die Ursachen für die grundsätzlich erniedrigte Compliance sind vielfältig und waren nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die weiterhin relativ lange Inhalationszeit von mehreren Minuten in Kombination mit der Inhalationshäufigkeit 6 bis 9 mal pro Tag scheint der Hauptfaktor für die anhaltend niedrige Compliance zu sein (110). Erfreulicherweise zeigten unsere Daten aber auch, dass durch eine relativ einfache Modifikation eine deutliche

Verbesserung der Inhalationsmuster erreicht werden kann. Nebenwirkungen traten nicht auf. Des Weiteren zeigten unsere Daten bei Subgruppen wie älteren Patienten einen verstärkten, positiven Effekt auf die Compliance durch die verkürzte Inhalationszeit. Limitationen der Studie umfassten das Studiendesign, die relativ geringe Patientenzahl und die zeitliche Begrenzung der Beobachtungsdauer. Die niedrige Rate von unerwünschten Ergebnissen könnte durch den Einschluss von Patienten mit bereits etablierter Iloprost-Therapie „geschönt“ worden sein. Ein Vorteil der vorliegenden Studie ist jedoch die Auslesung der Daten direkt aus dem I-neb AAD System ohne Möglichkeit der Verzerrung durch den Patienten oder das Studienkomitee.

Zusammenfassend zeigte unsere Studie erstmals eine signifikante Verbesserung des Inhalationsmusters nach Wechsel der Konzentration, der Medikamentenkammer und des Vernebelungs-Chips. Weitere technische Modifikationen sind notwendig, um die Compliance der Patienten weiter zu verbessern.

2.3.3 Operative Risiken einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen Infusion von Treprostinil (Anlage 11)

Treprostinil, ein stabiles Prostanoid, ist als intravenöse und subkutane Anwendung zur Therapie der PAH zugelassen. Treprostinil zeigte in den zulassungsrelevanten Studien eine Verbesserung der funktionellen Klasse als auch der pulmonalen Hämodynamik (111,190,191). Jedoch zeigen aktuelle Daten, dass Treprostinil gerade bei Patienten mit fortgeschrittenem Schweregrad der Erkrankung unzureichend oder verspätet eingesetzt wird (192). Hierbei limitieren Fehlfunktionen sowie Bedienungsfehler der externen Pumpensysteme, lokale und systemische Infektionen, Schmerzen bei der subkutanen Therapie und schwere katheterassoziierte Infektionen die Anwendung in der täglichen klinischen Praxis (113,193,194). Daher wurden vollimplantierbare Pumpensysteme zur kontinuierlichen Applikation von Treprostinil entwickelt. Diese sollten das Risiko von Fehlbedienungen, Fehldosierungen und vor allem Infektionen minimieren. Bei Komplikationen der subkutanen Therapie ist in Deutschland die Lenus Pro Pumpe zur kontinuierlichen, intravenösen Applikation von Treprostinil zugelassen (Tricumed, Medizintechnik GmbH, Kiel, Germany). In den USA steht eine Pumpe der Firma Medtronic zur Verfügung (114,195). Beide Pumpen unterscheiden sich durch technische Details. Die Implantation in den Oberbauch mit einem getunnelten und zentralvenös platzierten Katheter ist jedoch vergleichbar (114,195). PH-Patienten stellen allerdings eine höchst vulnerable Patientengruppe dar und jede Hospitalisation und/oder jeder operative Eingriff birgt das Risiko einer Dekompensation bzw. Verschlechterung der PH (196,197). Das absolute Risiko für unerwünschte Ereignisse bei der Implantation der Lenus Pro Pumpe ist jedoch bislang unbekannt und von klinischer Relevanz bei der Beratung der PH-Patienten. In unserer Untersuchung umfasste der primäre Endpunkt vordefinierte unerwünschte Ereignisse während der Implantation und in der anschließenden 30 tägigen Nachbeobachtungsphase.

Retrospektiv und prospektiv erfolgte die Auswertung aller Pumpenimplantationen an zwei PH-Zentren. Nach einem vordefinierten Schema wurden intraoperative und postoperative Komplikationen bis 30 Tage nach Implantation erfasst. Die Schwere des unerwünschten Ereignisses und der zeitliche Zusammenhang mit der Implantation wurden detailliert erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv mit dem zweiseitigen t-Test, Mann-Whitney U Test oder dem Pearson Chi-

square Test zum Vergleich zwischen zwei Gruppen. Die Pumpenimplantation an den zwei Zentren wurde nach den jeweiligen lokalen Protokollen durchgeführt. Der größte Unterschied zwischen den Protokollen bestand in der Verwendung einer ausschließlich lokalen Anästhesie in Gießen im Gegensatz zu einer allgemeinen Anästhesie mit Larynxmaske in Greifswald.

Insgesamt konnten 51 Patienten eingeschlossen werden (28 aus Greifswald und 23 aus Gießen). Vor Pumpenimplantation zeigten beide Patientenkollektive eine vergleichbar schwergradig eingeschränkte pulmonale Hämodynamik. Unterschiede ergaben sich im Alter der Patienten, den relevanten Komorbiditäten und der Dosis des subkutan bzw. intravenös applizierten Treprostinil. In Gießen und Greifswald wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 8 schwere unerwünschte Ereignisse dokumentiert (Tabelle 3). Im weiteren Verlauf starben 2 Patienten bei progredientem Rechtsherzversagen. Bei 7 Patienten aus Gießen und 1 Patient aus Greifswald wurden Komplikationen im postoperativen Verlauf registriert, vorrangig Hämatome.

Patient number	Pulmonary haemodynamics at study entry			Specific PAH combination therapy	Complication			
	mPAP (mmHg)	Cardiac index (l/min/m ²)	PVR (dyn·s/cm ⁵)		Description	Onset, day post implantation	Management	Outcome
Giessen pulmonary hypertension centre								
13	65	2.3	928	Quadruple	Atrial fibrillation due to catheter irritation	5	Surgical correction	Discharged
19	53	2.2	1716	Triple	Right heart failure	4	Extra-corporeal membrane oxygenation	Died (day 5)
24	33	4.1	391	Triple	Right heart decompensation	3	Non-invasive ventilation, intravenous diuretics	Discharged
Greifswald pulmonary hypertension division								
12	43	2.8	424	Dual	Seroma, subcutaneous catheter dislocation	19	Surgical correction	Discharged
22	56	3.6	587	Triple	Atrial fibrillation due to catheter irritation	7	Surgical correction	Discharged
24	54	1.6	1388	Dual	Atrial fibrillation due to catheter irritation		Surgical correction	Discharged
25	30	2.5	282	Triple	Respiratory failure	12	Non-invasive ventilation	
28	58	1.09	935	Dual	Haematoma, right heart failure	2	Surgical intervention, supportive treatment at the intensive care unit	Died (day 17)

Tabelle 3. Schwere Komplikationen nach Implantation der Lenus Pro Pumpe stratifiziert nach der pulmonalen Hämodynamik, Zentrum und Prognose der Patienten. mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck; PAH: pulmonalerarterielle Hypertonie; PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand. Tabelle modifiziert mit Genehmigung nach (198).

Erstmalig zeigte unsere Studie das intra- und postoperative Risiko der Implantation einer Lenus Pro Pumpe zur kontinuierlichen Applikation von Treprostinil. Unsere Daten konnten aufzeigen, dass eine Implantation unabhängig von der gewählten Anästhesie (lokale versus allgemeine) bei einem Kollektiv mit höchstem Risiko durchführbar erscheint. Jedoch bestätigten unsere Ergebnisse ein erhöhtes operatives Risiko dieser Patientengruppe (197). Daher legen unsere Daten eine engmaschige professionelle Überwachung der Patienten nahe. Es ist vor allem zu beachten, dass sich die eingeschlossenen Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung befanden. Ferner wurden sie mit hohen Treprostinil-Dosen behandelt und wiesen einen reduzierten funktionellen Status vor der Implantation auf. Hierbei zeigten unsere Daten, dass die schweren unerwünschten Ereignisse vorrangig bei Patienten mit einer schwergradig eingeschränkten pulmonalen Hämodynamik auftraten. Jedoch ist exakt dieses Patientenkollektiv auch entsprechend anfällig für lokale und systemische Infektionen durch die externen Pumpensysteme mit getunnelten Kathetern oder Fehlbedienung bzw. Pumpenfehlern (113,193,199). In diesem Zusammenhang zeigte unsere Studie erstmalig, dass im unmittelbaren postoperativen Verlauf keine systemischen oder lokalen Infektionen auftraten. Ferner beschrieb unsere Studie ebenfalls erstmalig die Machbarkeit einer Transition von subkutanem auf intravenöses Treprostinil in dieser Gruppe mit hohem Risiko. Bourge und Mitarbeiter beschrieben bei der Implantation der in den USA verfügbaren vollimplantierbaren Medtronic Pumpe eine leicht niedrigere Rate an unerwünschten Ereignissen (195). Unterschiede im Studiendesign, Implantationsprotokoll und der Einschluss ausschließlich stabiler Patienten in der WHO-Klasse II und III könnten diese differenten Ergebnisse erklären (195).

Zusammenfassend beschrieben unsere Daten erstmalig das intra- und unmittelbare postoperative Profil an unerwünschten Ereignissen bei PH-Patienten mit schwergradiger Erkrankung. Die Implantation der vollimplantierbaren Medikamentenpumpe Lenus Pro zur kontinuierlichen Applikation von Treprostinil erfordert ein engmaschiges prä- und postoperatives Monitoring zur frühzeitigen Erkennung und Verhinderung von Komplikationen. Hierbei wiesen Patienten mit einer schwergradig eingeschränkten pulmonalen Hämodynamik oder Instabilität der Erkrankung ein besonders hohes postoperatives Risiko auf. Verbesserungen und Standardisierungen der Implantationsprotokolle sind notwendig, um die Versorgung dieses spezifischen Patientenkollektives weiter zu verbessern.

2.3.4 Erste prospektive multizentrische Studie mit der vollimplantierbaren Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen Infusion von Treprostinil (Anlage 12)

Wie bereits unter 2.3.3. beschrieben ist parenteral verabreichtes Treprostinil zur Therapie der PAH in Deutschland zugelassen. Bei systemischen oder lokalen Nebenwirkungen der subkutanen Therapie ist als Alternative die vollimplantierbare Medikamentenpumpe Lenus Pro zugelassen. Vollimplantierbare Pumpensysteme sollen zu weniger lokalen bzw. systemischen Nebenwirkungen, weniger Fehlbedienungen und einer grundsätzlich höheren Akzeptanz sowie Compliance der PH-Patienten führen. Hierbei zeigten Studien eine deutlich erhöhte Mortalität durch systemische Infektionen von externen Pumpensystemen (113,200). Die Lenus Pro Pumpe verfügt über ein Medikamentenreservoir. Dieses Reservoir wird alle 10-30 Tage perkutan über ein spezielles Punktionsset mit Medikation befüllt. Über die Treprostinil-Konzentration und eine definierte, konstante Laufrate der Pumpe wird die individuelle Dosierung bestimmt (114). Die Sicherheit der Lenus Pro Pumpe auch im

Hinblick auf die Wiederbefüllungen ist in der täglichen Praxis bislang unbekannt. Ferner sind mögliche positive Effekte auf die funktionelle Klasse nach Umstellung auf ein vollimplantierbares System noch nicht beschrieben.

Der primäre Endpunkt umfasste schwere unerwünschte intraoperative Komplikationen sowie unerwünschte Ereignisse bis 6 Monate nach Implantation. Sekundäre Endpunkte umfassten Änderungen der funktionellen Klasse und eine Verbesserung der Lebensqualität.

In die prospektive, ein-armige, open-label, multizentrische Beobachtungsstudie konnten PAH-Patienten mit der Indikation zur Lenus Pro Pumpen Implantation eingeschlossen werden. Der Studienzeitraum dauerte vom Februar 2013 bis September 2015. Nur PAH-Patienten mit parenteraler Treprostiniltherapie (subkutan oder intravenös), stabilem Krankheitsbild und vorhandener oraler Mono- oder Kombinationstherapie durften eingeschlossen werden. Die Pumpenimplantation als auch die Wiederbefüllungen der Pumpe wurden nach den jeweiligen Protokollen der teilnehmenden Zentren durchgeführt und waren nicht standardisiert.

Die statistische Analyse umfasste eine deskriptive Auswertung und einen Vergleich der sekundären Endpunkte vor und 6 Monate nach Implantation mit dem gepaarten T-Test, sign Test oder Wilcoxon signed rank Test.

Insgesamt konnten 30 Patienten eingeschlossen und Daten von 29 Patienten am Ende der Studie ausgewertet werden. Intra- und postoperativ wurden 5 unerwünschte Ereignisse registriert (ein Pneumothorax). Während der prospektiven Nachbeobachtungszeit bis zu 6 Monaten nach Implantation wurden von 13 Patienten unerwünschte Ereignisse berichtet. Unter anderem wurden Serome/Hämatome/Schwellungen, Katheterdislokationen, Schmerzen nach Befüllungen und in einem Fall eine Pumpenfehlfunktion beschrieben. Die Fehlfunktion der Pumpe wurde durch die Nutzung einer nicht zugelassenen Nadel bei der Wiederbefüllung ausgelöst. Ein Wechsel der Pumpe und eine intensivmedizinische Stabilisierung und Überwachung des Patienten war im Anschluss notwendig. In der Analyse der sekundären Endpunkte konnte eine signifikante Verbesserung der funktionellen Klasse beobachtet werden (Abbildung 14). Ebenfalls war die 6-Minuten-Gehstrecke nach 6 Monaten signifikant höher (407 ± 122 m versus 440 ± 127 m, gepaarte Analyse, $n = 17$, $p = 0.014$).

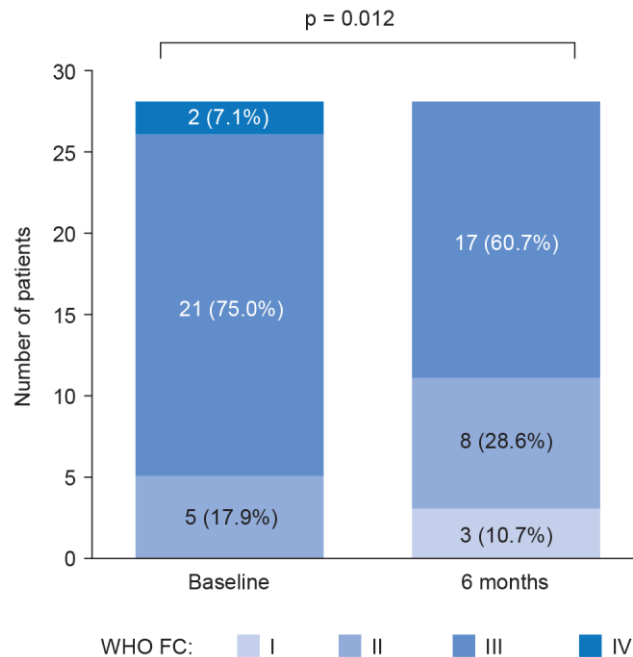


Abbildung 14. WHO funktionelle Klasse vor und 6 Monate nach Lenus Pro Pumpenimplantation. WHO: World Health Organisation. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (201).

Die vorliegende Studie erfasste prospektiv das Sicherheitsprofil der vollimplantierbaren Lenus pro Pumpe über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Implantation. Unsere Untersuchung (in der Zusammenschau mit der Auswertung Anlage 11) beschrieb erstmalig das intra- und postoperative Sicherheitsprofil. Die Rate an Komplikationen war vergleichbar mit Daten zu anderen vollimplantierbaren Systemen (195) oder zentralvenösen Kathetern (202). Grundsätzlich weisen zentralvenös eingebrachte Katheter- oder Portsysteme eine gewisse Rate an unerwünschten Ereignissen auf (203,204). In Analogie zur Anlage 11 zeigte die vorliegende Arbeit erneut, dass unabhängig vom Implantations- oder Narkoseprotokoll eine niedrige Rate von unerwünschten Ereignissen beobachtet werden kann. Jedoch wurden in die aktuelle Studie keine instabilen oder schwergradig erkrankten PH-Patienten eingeschlossen. Dies könnte die Diskrepanz zu den beobachteten schweren unerwünschten Ereignissen der Anlage 11 beeinflusst haben. Jedoch weisen PH-Patienten grundsätzlich ein erhöhtes Risiko bei Hospitalisationen, Operationen und durch die Allgemeinanästhesie auf (205-208). Bei kardialer Dekompensation oder fortgeschrittener Erkrankung ist das Mortalitäts-Risiko nochmals höher. Daher ist eine engmaschige inter- und postoperative Überwachung essentiell. Während des Verlaufes zeigte sich eine niedrige Rate an Katheterdefekten und Okklusionen sowie lokaler Komplikationen wie Serome oder Hämatome. Die beobachtete Rate war vergleichbar mit den bereits veröffentlichten Daten von Bourge und Mitarbeitern (195). Im Verlauf nahm die Rate von Komplikationen nach Implantation ab. Dies stellte einerseits das akzeptable Sicherheitsprofil der Pumpe und andererseits eine gewisse Lernkurve der teilnehmenden Zentren dar. Es wurden keine lokalen oder systemischen Infektionen über einen Verlauf von bis zu 6 Monaten berichtet. Im direkten Vergleich dazu weisen getunnelte Systeme mit externen Pumpen eine Infektionsrate von 0,08 bis zu 1,13 Fälle pro 1000 Behandlungstage auf (199,200,209). Zusätzlich konnte erstmalig ein positiver Effekt eines vollimplantierbaren Pumpensystems auf die funktionelle

Klasse und die Belastungsfähigkeit der PH-Patienten gezeigt werden. Diese Verbesserungen waren mutmaßlich auf weitere Dosissteigerungen des Treprostinils über das implantierte System zurückzuführen. Gerade lokale Nebenwirkungen der subkutanen Therapie verhindern in der täglichen Praxis oftmals eine weitere Dosiserhöhung (210). Limitationen der vorliegenden Arbeit bestanden in einer fehlenden Kontrollgruppe, dem nicht-verblindeten Design, fehlender Standardisierung und der kleinen Stichprobenanzahl.

Zusammenfassend beschrieb unsere Studie erstmal das Sicherheitsprofil einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe in einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie über 6 Monate. Bei einem hoch selektiven Patientenkollektiv konnte unsere Studie ein gutes Sicherheitsprofil über einen mittelfristigen Zeitraum aufzeigen. Die Erhebung von Langzeitdaten an einem größeren Patientenkollektiv ist notwendig, um das Sicherheitsprofil der vollimplantierbaren Medikamentenpumpe weiter im Detail zu charakterisieren.

2.3.5 Erste Langzeitdaten der vollimplantierbaren Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen Infusion von Treprostinil (Anlage 13)

In Anlage 10 und 11 wurden intra- und postoperative unerwünschte Ereignisse nach Implantation einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen intravenösen Applikation von Treprostinil im Detail untersucht. Ebenfalls konnte Anlage 11 erste Daten zur mittelfristigen Sicherheit über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten darstellen. Jedoch sind die langfristigen, multizentrischen Sicherheits- und Prognosedaten bei einem größeren PH-Patientenkollektiv unbekannt.

Der primäre Endpunkt umfasste vordefinierte unerwünschte Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum (intra-operative, post-operative sowie Komplikationen im Langzeitverlauf nach Implantation). Sekundäre Endpunkte analysierten das Drei-Jahres Gesamt- und Lungentransplantationsfreie-Überleben.

In die retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie konnten PH-Patienten mit der Indikation zur Lenus Pro Pumpen Implantation eingeschlossen werden. Der Studienzeitraum lag zwischen Dezember 2009 und Oktober 2016. Das Ende der Nachbeobachtungszeit war Mai 2017. Alle PH-Patienten mit Implantation der Lenus Pro Pumpe, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, Ätiologie der PH oder Begleitmedikation konnten im Beobachtungszeitraum eingeschlossen werden. Die Indikation zur Pumpenimplantation wurde von dem jeweiligen Zentrum bei Patienten mit schweren lokalen Nebenwirkungen oder bei Ablehnung der subkutanen Therapie gestellt. Implantation und Wiederbefüllung der Pumpe wurde nach den jeweiligen Protokollen der teilnehmenden Zentren durchgeführt und waren nicht standardisiert. Teilweise wurde die Wiederbefüllung durch eine spezialisierte Apotheke bei den Patienten zu Hause durchgeführt und vom Zentrum kontrolliert.

Die statistische Analyse umfasste für den primären Endpunkt eine deskriptive Auswertung. Der sekundäre Endpunkt wurde mittels uni- und multivariaten Cox Regressionsmodellen sowie Kaplan-Meier Überlebenskurven analysiert.

Aus acht deutschen PH-Zentren wurden 129 PH-Patienten in einem fortgeschrittenen funktionellen Schweregrad der Erkrankung (in WHO-Klasse III befanden sich 75,2% und in WHO-Klasse IV 14,7% der Patienten) eingeschlossen. Insgesamt wurden 82 unerwünschte Ereignisse bei 60 Patienten registriert. Davon wurden 57 als schwere unerwünschte Ereignisse klassifiziert (0,6 schwere unerwünschte Ereignisse auf 1000 Therapietage). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 24 ± 17 Monate und es

konnten 260 Therapie-Jahre (94757 Therapie-Tage) analysiert werden. Systemische Infektionen wurden im gesamten Beobachtungszeitraum nicht beobachtet. Unter anderem wurden drei lokale Infektionen, 25 Katheter-assoziierte Komplikationen, sieben Pumpen-assoziierte Komplikationen, 36 unerwünschte Ereignisse im Bereich der Pumpentasche und 11 intraoperative Ereignisse erfasst (Abbildung 15). In Bezug auf den sekundären Endpunkt zeigte sich in unserer Studie eine Gesamtüberlebensrate von 66,5 % nach drei Jahren und eine lungentransplantationsfreie-Überlebensrate von 55,7% (Abbildung 16). In der weiterführenden Cox Regressionsanalyse konnte der cardiac index vor Pumpenimplantation als ein unabhängiger Prädiktor des lungentransplantationsfreien Überlebens identifiziert werden.

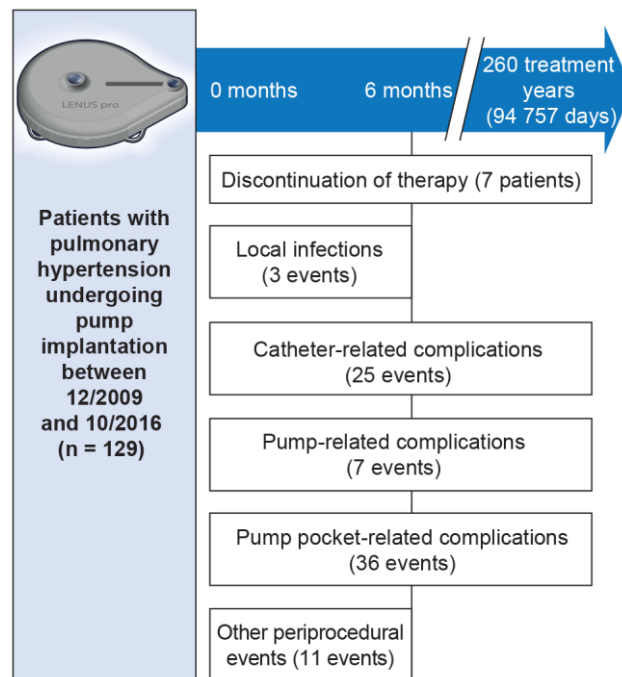
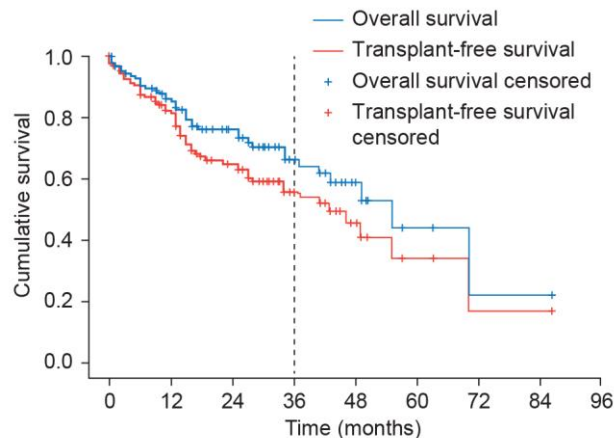


Abbildung 15. Unerwünschte Ereignisse in der Langzeitbeobachtung bei PH Patienten nach Implantation einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe (Lenus Pro Pumpe) zur kontinuierlichen intravenösen Applikation von Treprostinil. PH: pulmonale Hypertonie. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (211).



Number at risk	1 year	2 years	3 years
Overall study population	94	57	29

Abbildung 16. Kaplan-Meier Kurven des Gesamt- und lungentransplantationsfreien Überlebens bei PH-Patienten nach Implantation einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe (Lenus Pro Pumpe) zur kontinuierlichen intravenösen Applikation von Treprostinil. PH: pulmonale Hypertonie. Abbildung modifiziert mit Genehmigung nach (211).

Zusammenfassend konnte unsere Studie erstmals das langfristige Sicherheitsprofil der vollimplantierbaren Lenus Pro Pumpe zur kontinuierlichen Applikation von Treprostinil aufzeigen. Im Beobachtungszeitraum wurden keine systemischen Infektionen beobachtet. Dies bedeutet einen entscheidenden Vorteil dieses Systems für die Patienten. Die Rate an unerwünschten Ereignissen, insbesondere Komplikationen durch die Katheter oder an der Bauchtasche wurde in vergleichbaren Raten zu dem amerikanischen Pumpensystem registriert (195). Jedoch zeigte unsere Studie, im Gegensatz zu dem amerikanischen Pumpensystem (195), eine erhöhte Anzahl von Okklusionen im Kathetersystem. Die Gründe sind derzeit unklar und es wurden die Verwendung unterschiedlicher Kathetersysteme, Differenzen der Flussraten und die begleitende orale Antikoagulation als mögliche Ursachen diskutiert. Das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen unmittelbar postoperativ stellt gerade bei schwergradig eingeschränkten PH-Patienten ein Mortalitätsrisiko dar. Daher legt unsere Studie nahe, dass eine engmaschige bzw. intensivmedizinische prä- und postoperative Überwachung dieser spezifischen Patientenpopulation notwendig ist. Ferner wiesen spezifische Langzeitkomplikationen, z.B. Flussratenabweichungen, auf die Notwendigkeit der kontinuierlichen Kontrolle der Flussraten durch das behandelnde PH-Zentrum hin. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigten die Patienten mit einer vollimplantierten Pumpe eine deutliche erhöhte Sterblichkeit (132). Dies war auf den weit fortgeschrittenen Erkrankungszustand mit einem hohen Anteil bereits zur Lungentransplantation gelisteter Patienten zurückzuführen. Daher ist gerade die Etablierung einer suffizienten Therapie mit systemischen Prostanoiden über vollimplantierbare Pumpensysteme in diesem vulnerablen Patientenkollektiv essentiell. In der Zusammenschau konnte unsere Studie erstmalig das langfristige Sicherheitsprofil und das Gesamtüberleben bei PH-Patienten mit einer vollimplantierbaren Pumpe zur kontinuierlichen Applikation von Treprostinil aufzeigen. Im Beobachtungszeitraum wurden keine systemischen Infektionen berichtet. Beobachtet wurden jedoch schwergradige unerwünschte Ereignisse. Daher

sind technische Verbesserung der Pumpe und des Katheters sowie Standardisierungen bei der Nachsorge und der Implantation erforderlich.

3 Zusammenfassung

Die PH ist eine progressive, chronische Erkrankung unterschiedlichster Ursachen und stellt eine enorme Herausforderung in der täglichen klinischen Praxis dar. In den hier zusammengefassten Arbeiten wurden a) Biomarker zur Diagnosestellung als auch zur Therapiesteuerung, b) Belastungsuntersuchungen zur Phänotypisierung und pathophysiologischen Charakterisierung der Patienten und c) neue medizintechnische Geräte zur Behandlung der PH-Patienten untersucht.

Wir konnten erstmalig einen Zusammenhang der pulmonalen Hämodynamik mit einer hyperglykämischen Stoffwechsellage (analysiert über den HbA1c) vor PEA bei der operablen CTEPH aufzeigen. Innerhalb unserer Studie konnte HbA1c jedoch nicht als prädiktiver Parameter des funktionellen Ergebnisses ein Jahr nach Operation identifiziert werden. Jedoch unterstreicht unsere Studie die Erkenntnis, dass sich bei progressiver PH eine pathologische Beeinflussung verschiedener Organ- und endokrinologischer Systeme entwickeln kann. (Anlage 1; (125))

Vor diesem Hintergrund, konnte der pathologische Zusammenhang zwischen erhöhten und erniedrigten Schilddrüsenhormonen und deren klinischer Bedeutung als relevanter Biomarker bei Patienten mit PAH und CTEPH dargestellt werden. Hierbei stellt unsere Arbeit die Grundlage für weitere interventionelle Studien dar. (Anlage 2; (133))

Unsere Studie evaluierte erstmalig Ang-1 als einen möglichen Biomarker bei der PH, konnte jedoch keine prognostische Relevanz oder Assoziationen mit dem Schweregrad der Erkrankung aufzeigen. Ang-1 ist, trotz eines relevanten pathophysiologischen Zusammenhangs im Zell- und Tiermodell, bei Patienten mit PH kein klinisch relevanter Biomarker. (Anlage 3; (140))

Die Biomarker Ang-2 und sP-selectin können nicht zur Vorhersage der Therapieansprache nach einer Therapieerweiterung mit oralem Treprostinil in der Klinik genutzt werden, wobei für unsere Studie Daten einer großen multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie verwendet worden sind. Möglicherweise sind weiterführende Studien mit veränderter Studiendauer und dem Einschluss therapie-naiver Patienten notwendig, um die klinische Relevanz von Ang-2 und sP-selectin abschließend beurteilen zu können. (Anlage 4; (144))

Als klinisch und prognostisch relevanten Biomarker konnte unsere Studie erstmalig den Quotienten aus TAPSE/PASP bei PAH-Patienten identifizieren. Ferner lieferte unsere Studie erste Hinweise zur klinischen Relevanz des TAPSE/PASP Quotienten als Surrogat des RV-PA-Coupling bei PAH-Patienten. Invasive Methoden zur Bestimmung des RV-PA-Coupling sind sehr aufwendig und daher lieferte unsere Studie wichtige Erkenntnisse für einen klinisch praktikablen Biomarker. (Anlage 5)

Im Hinblick auf den klinischen Nutzen von Belastungsuntersuchungen zeigte unsere Studie erstmalig das Auftreten einer dynamischen Hyperinflation bei Patienten mit PH, abhängig vom funktionellen Schweregrad der Erkrankung. Unsere Studie lieferte einen wichtigen Beitrag dazu, potenzielle pathophysiologische Zusammenhänge und hieraus resultierende therapeutische Möglichkeiten der Belastungsdyspnoe zu identifizieren. (Anlage 6; (157))

Des Weiteren beschrieb unsere Studie zu Belastungsuntersuchungen während des Rechtsherzkatheters erstmalig pathophysiologische Zusammenhänge des pulmonalarteriellen Gefäßsystems unter Belastung vor und ein Jahr nach PEA bei Patienten mit CTEPH. Unsere Auswertung lieferte erste Ansatzpunkte zur weiteren

Erforschung der prognostischen und therapeutischen Konsequenz pathologischer Belastungsreaktionen bei diesem Patientenkollektiv. (Anlage 7; (164))

Im Einklang damit konnte unsere nächste Studie erstmalig die prognostische und klinische Relevanz der Belastungsuntersuchung während des Rechtsherzkatheters bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz, reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion und PH identifizieren. Unsere Studie stellte die Grundlagen dar, den identifizierten hämodynamischen Phänotyp in diagnostische und therapeutische Algorithmen miteinzubeziehen. (Anlage 8; (175))

Auf dem Gebiet der medizintechnischen Geräte zur Behandlung der PH-Patienten zeigte unsere Arbeit erstmalig eine relevante und signifikante Abnahme der Nachlast nach Inhalation mit Iloprost über das I-Neb AAD System. Dieser Effekt ist von klinischer und therapeutischer Bedeutung bei der Betreuung der PH-Patienten. (Anlage 9; (185))

Neben der akuten hämodynamischen Antwort ist aber auch das Inhalationsmuster von klinischer Relevanz. In diesem Zusammenhang zeigte unsere Studie eine signifikante Verbesserung des Inhalationsmusters mit höherem Anteil vollständiger Inhalationen und einer höheren Inhalationshäufigkeit nach Wechsel der Konzentrationen des Iloprost und nach Modifikation des Inhalators. Diese Änderungen werden bereits in der klinischen Routine zur Verbesserung der Compliance der PAH-Patienten angewendet. (Anlage 10; (189))

Neben der Inhalation ist die systemische Applikation von Prostanoiden eine wichtige Behandlungsoption bei der PAH. Unsere Studie analysierte erstmalig das intra- und unmittelbare postoperative Profil an unerwünschten Ereignissen bei Anwendung einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe. Unsere Daten beschreiben ein besonders hohes Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse bei instabilen oder schwerstgradig erkrankten Patienten. Unsere Daten weisen darauf hin, dass Verbesserungen und Standardisierungen der Implantationsprotokolle notwendig sind, um unerwünschte Ereignisse zu minimieren. (Anlage 11; (198))

In diesem Zusammenhang ist auch das mittelfristige (Anlage 12) und das langfristige Sicherheitsprofil (Anlage 13) sowie das Gesamtüberleben (Anlage 13) bei PH-Patienten nach Implantation einer vollimplantierbaren Medikamentenpumpe zur kontinuierlichen intravenösen Applikation von Treprostinil von großer klinischer Bedeutung. Unsere Daten zeigten bei einem hoch selektiven Patientenkollektiv ein akzeptables Sicherheitsprofil auch über einen mittel- bis langfristigen Zeitraum auf. Jedoch sind zur Reduktion schwerwiegender unerwünschter Ereignisse technische Verbesserungen sowie Standardisierungen bei der Nachsorge erforderlich. (Anlage 12 & 13; (201,211))

In der Zusammenschau konnten unsere Studien klinisch relevante Biomarker bei der PH identifizieren, die Bedeutung von Belastungsuntersuchungen erforschen und die klinische Sicherheit und Anwendung medizintechnischer Geräte beschreiben. Auf Grundlage unserer Daten könnten zukünftig der gezielte Einsatz neuer Biomarker, neuer Parameter aus Belastungsuntersuchungen und weitere Veränderungen medizintechnischer Geräte die Behandlung der Patienten mit PH entscheidend erweitern.

4 Abkürzungsverzeichnis

AAD	Adaptive Aerosol Delivery
AF	Atemfrequenz
Ang-1	Angiopoetin-1
Ang-2	Angiopoetin-2
BNP	Brain natriuretic peptide
CO	Herzzeitvolumen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
dPAP	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
DPG	Diastolischer pulmonaler Gradient
Ea	Arterielle Elastance
Eed	End-diastolische Elastance
EELV	End-expiratorisches Lungenvolumen
Ees	End-systolische Elastance
ERA	Endothelinrezeptorantagonisten
fT3	Freies Trijodthyronin
HZV	Herzzeitminutenvolumen
IC	Inspiratorische Kapazität
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminal fragment – pro brain natriuretic peptide
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PA-RV-Coupling	Pulmonalarterielle Kopplung
PASP	Systolischer pulmonalarterieller Druck der Echokardiographie
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PDE-5	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PEA	Pulmonale Endarterektomie
PETCO ₂	Endexpiratorischer Partialdruck für CO ₂
PETO ₂	Endexpiratorischer Partialdruck für O ₂
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RA	Rechtes Atrium
RAP	Rechtsatrialer Druck
RV	Rechter Ventrikel
sGC-Stimulator	Stimulator der löslichen Guanylatzyklase
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck des Rechtsherzkatheters
sP-selectin	Lösliches P-selectin
SV	Schlagvolumen
SvO ₂	Zentralvenöse Sättigung
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VCO ₂	Kohlendioxidabgabe
VE	Atemminutenventilation
VE/VCO ₂	Atemäquivalente für Kohlendioxid
VO ₂	Sauerstoffaufnahme

5 Literatur

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European respiratory journal* 2015;46:903-75.
2. Vonk Noordegraaf A, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2011;20:243-53.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2019;53.
4. Hoeper MM, Humbert M, Souza R et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016.
5. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Deutsches Arzteblatt international* 2017;114:73-84.
6. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:368-78.
7. Sommer N, Richter MJ, Tello K et al. [Update pulmonary arterial hypertension : Definitions, diagnosis, therapy]. *Der Internist* 2017.
8. Strange G, Gabbay E, Kermeen F et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulmonary circulation* 2013;3:89-94.
9. Kovacs G, Avian A, Foris V et al. Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension. *PloS one* 2016;11:e0168706.
10. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *The European respiratory journal* 2015.
11. 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;369:319-29.

12. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *The European respiratory journal* 2017;49.
13. Guth S, Wiedenroth CB, Kramm T, Mayer E. Pulmonary endarterectomy for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Expert review of respiratory medicine* 2016.
14. Richter MJ, Grimminger J, Kruger B et al. Effects of exercise training on pulmonary hemodynamics, functional capacity and inflammation in pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 2017;7:20-37.
15. Hoepfer MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, Satoh T, Galie N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016.
16. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* 2013;369:330-40.
17. Richter MJ, Gall H, Grimminger J, Grimminger F, Ghofrani HA. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1825-34.
18. Coghlan JG, Galie N, Barbera JA et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1219-1227.
19. Dardi F, Manes A, Palazzini M et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *The European respiratory journal* 2015;46:414-21.
20. van de Veerdonk MC, Huis In TVAE, Marcus JT et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2017;49.
21. Sitbon O, Jais X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *The European respiratory journal* 2014;43:1691-7.
22. Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016.
23. van der Bruggen CEE, Tedford RJ, Handoko ML, van der Velden J, de Man FS. RV pressure overload: from hypertrophy to failure. *Cardiovascular research* 2017;113:1423-1432.
24. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236-243.

25. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *The European respiratory journal* 2019;53.
26. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D22-33.
27. Tello K, Dalmer A, Axmann J et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circulation Heart failure* 2019;12:e005512.
28. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *European heart journal* 2017.
29. Kylhammar D, Persson L, Hesselstrand R, Radegran G. Prognosis and response to first-line single and combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2014;48:223-33.
30. Foris V, Kovacs G, Tscherner M, Olschewski A, Olschewski H. Biomarkers in pulmonary hypertension: what do we know? *Chest* 2013;144:274-83.
31. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
32. Jardim C, Souza R. Biomarkers and Prognostic Indicators in Pulmonary Arterial Hypertension. *Current hypertension reports* 2015;17:556.
33. Galie N, Channick RN, Frantz RP et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2019;53.
34. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *The European respiratory journal* 2017;50.
35. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:402-9.
36. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
37. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-92.
38. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-8.

39. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:764-70.
40. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160:487-92.
41. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844-8.
42. Montani D, Souza R, Binkert C et al. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;131:101-8.
43. Shitrit D, Bendayan D, Bar-Gil-Shitrit A et al. Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002;122:1674-8.
44. Al-Naamani N, Palevsky HI, Lederer DJ et al. Prognostic Significance of Biomarkers in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:25-30.
45. Pugh ME, Robbins IM, Rice TW, West J, Newman JH, Hemnes AR. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011;30:904-11.
46. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2009;33:318-24.
47. Hansmann G, Wagner RA, Schellong S et al. Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Circulation* 2007;115:1275-84.
48. Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 2015;5:117-23.
49. Belly MJ, Tiede H, Morty RE et al. HbA1c in pulmonary arterial hypertension: a marker of prognostic relevance? *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012;31:1109-14.
50. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007;132:793-7.
51. Bogaard HJ, Al Hussein A, Farkas L et al. Severe pulmonary hypertension: The role of metabolic and endocrine disorders. *Pulmonary circulation* 2012;2:148-54.
52. Nakchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE. Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis: normal pulmonary hemodynamics restored by (131)I treatment. *Chest* 1999;116:1483-5.

53. Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *The American journal of the medical sciences* 1999;318:289-92.
54. Al Hussein A, Bagnato G, Farkas L et al. Thyroid hormone is highly permissive in angioproliferative pulmonary hypertension in rats. *The European respiratory journal* 2013;41:104-14.
55. Chen S, Shauer A, Zwas DR, Lotan C, Keren A, Gotsman I. The effect of thyroid function on clinical outcome in patients with heart failure. *European journal of heart failure* 2014;16:217-26.
56. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European heart journal* 2010;31:2291-300.
57. Lukasz A, Beutel G, Kumpers P et al. Angiopoietin-2 in adults with congenital heart disease and heart failure. *PLoS one* 2013;8:e66861.
58. Poss J, Ukena C, Kindermann I et al. Angiopoietin-2 and outcome in patients with acute decompensated heart failure. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2014.
59. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nature reviews Molecular cell biology* 2009;10:165-77.
60. Morrell NW, Adnot S, Archer SL et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S20-31.
61. Kugathasan L, Dutly AE, Zhao YD et al. Role of angiopoietin-1 in experimental and human pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128:633S-642S.
62. Kugathasan L, Ray JB, Deng Y, Rezaei E, Dumont DJ, Stewart DJ. The angiopoietin-1-Tie2 pathway prevents rather than promotes pulmonary arterial hypertension in transgenic mice. *The Journal of experimental medicine* 2009;206:2221-34.
63. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood* 2004;103:4150-6.
64. David S, Kumpers P, Hellpap J et al. Angiopoietin 2 and cardiovascular disease in dialysis and kidney transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009;53:770-8.
65. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010;29:137-49.

66. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995;9:866-73.
67. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *European heart journal* 2003;24:2166-79.
68. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N et al. Increased plasma P-selectin and decreased thrombomodulin in pulmonary arterial hypertension were improved by continuous prostacyclin therapy. *Circulation* 2000;102:2720-5.
69. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2010;23:685-713; quiz 786-8.
70. Crowe T, Jayasekera G, Peacock AJ. Non-invasive imaging of global and regional cardiac function in pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 2018;8:2045893217742000.
71. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2015;28:1-39 e14.
72. Ghio S, Pazzano AS, Klersy C et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The American journal of cardiology* 2011;107:628-32.
73. Naeije R. Assessment of right ventricular function in pulmonary hypertension. *Current hypertension reports* 2015;17:546.
74. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *The European respiratory journal* 2007;30:914-21.
75. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;179:615-21.
76. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2013;305:H1373-81.

77. Guazzi M, Dixon D, Labate V et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovascular imaging* 2017.
78. Dumitrescu D, Sitbon O, Weatherald J, Howard LS. Exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2017;26.
79. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:111-7.
80. Breuer HW. [Cardiopulmonary exercise tests -- proposals for standardization and interpretation]. *Pneumologie* 2004;58:553-65.
81. Dumitrescu D, Rosenkranz S. [The role of cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2008;133 Suppl 6:S176-9.
82. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:487-92.
83. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2001;17:647-52.
84. Casanova C, Cote C, Marin JM et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134:746-52.
85. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2006;27:114-20.
86. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise Pathophysiology in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2001;104:429-435.
87. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, Boonstra A, Westerhof N, Bogaard HJ. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. *PloS one* 2013;8:e72013.
88. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Medicine and science in sports and exercise* 2008;40:1725-32.
89. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1028-1035.

90. Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2005;25:125-30.
91. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473-6.
92. Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer HC et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clinical science* 2008;114:165-71.
93. Spiekerkoetter E, Fabel H, Hoepfer MM. Effects of inhaled salbutamol in primary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2002;20:524-528.
94. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-9.
95. Kovacs G, Herve P, Barbera JA et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *The European respiratory journal* 2017;50.
96. Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Comprehensive Physiology* 2012;2:711-41.
97. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:576-83.
98. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA et al. Right Ventricular Myofilament Functional Differences in Humans with Systemic Sclerosis-associated versus Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2018.
99. Lewis GD, Bossone E, Naeije R et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013;128:1470-9.
100. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circulation Heart failure* 2018;11:e004750.
101. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:780-9.
102. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *European journal of heart failure* 2013;15:771-5.
103. Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2008;32:393-8.

104. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2015;24:630-41.
105. EMA. Product information Ventavis.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000474/WC500048691.pdf 2017.
106. Wensel R, Opitz CF, Ewert R, Bruch L, Kleber FX. Effects of Iloprost Inhalation on Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2000;101:2388-2392.
107. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Annals of internal medicine* 1996;124:820-4.
108. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension (PPH) with aerosolization of iloprost. *Intensive care medicine* 1998;24:631-4.
109. Olschewski H, Rohde B, Behr J et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Inhaled Iloprost, Aerosolized by Three Different Devices, in Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 2003;124:1294-1304.
110. Gessler T, Ghofrani HA, Held M et al. The safety and pharmacokinetics of rapid iloprost aerosol delivery via the BREELIB nebulizer in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation* 2017;7:505-513.
111. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;165:800-4.
112. Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, McGoon MD. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: insights from the REVEAL Registry. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013;32:1114-22.
113. Kitterman N, Poms A, Miller DP, Lombardi S, Farber HW, Barst RJ. Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanoids: insights from the REVEAL REGISTRY(R). *Mayo Clin Proc* 2012;87:825-34.

114. Ewert R, Halank M, Bruch L, Ghofrani HA. A case series of patients with severe pulmonary hypertension receiving an implantable pump for intravenous prostanoid therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186:1196-8.
115. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International journal of cardiology* 2018.
116. Kim NH, Delcroix M, Jais X et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2019;53.
117. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.
118. Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011;141:702-10.
119. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;178:419-24.
120. Freed DH, Thomson BM, Berman M et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011;141:383-7.
121. Cannon JE, Su L, Kiely DG et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the UK National Cohort. *Circulation* 2016.
122. Kuniyama T, Gerds J, Groesdonk H et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011;40:154-61.
123. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2008;31:1024-9.
124. Pugh ME, Hemnes AR. Metabolic and hormonal derangements in pulmonary hypertension: from mouse to man. *International journal of clinical practice Supplement* 2010:5-13.
125. Richter MJ, Milger K, Haase S et al. The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PloS one* 2016;11:e0152580.

126. American Diabetes A. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care* 2015;38 Suppl:S8-S16.
127. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *The European respiratory journal* 2013;41:462-8.
128. Widya RL, van der Meer RW, Smit JW et al. Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes care* 2013;36:457-62.
129. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-55.
130. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2017;26:160121.
131. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668-73.
132. Gall H, Felix JF, Schneck FK et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2017;36:957-967.
133. Richter MJ, Sommer N, Schermuly R et al. The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016;35:1427-1434.
134. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-35.
135. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *The American journal of medicine* 2014;127:691-8.
136. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nature reviews Cardiology* 2015.
137. Sullivan CC, Du L, Chu D et al. Induction of pulmonary hypertension by an angiotensin II/TIE2/serotonin pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100:12331-6.
138. Thistlethwaite PA, Lee SH, Du LL et al. Human angiotensin II gene expression is a marker for severity of pulmonary hypertension in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2001;122:65-73.

139. Kim I, Kim HG, So JN, Kim JH, Kwak HJ, Koh GY. Angiotensin-1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-Kinase/Akt signal transduction pathway. *Circulation research* 2000;86:24-9.
140. Richter MJ, Tiede SL, Sommer N et al. Circulating Angiotensin-1 Is Not a Biomarker of Disease Severity or Prognosis in Pulmonary Hypertension. *PLoS one* 2016;11:e0165982.
141. Nadar SK, Blann AD, Lip GY. Plasma and platelet-derived vascular endothelial growth factor and angiotensin-1 in hypertension: effects of antihypertensive therapy. *Journal of internal medicine* 2004;256:331-7.
142. Cella G, Vianello F, Cozzi F et al. Effect of bosentan on plasma markers of endothelial cell activity in patients with secondary pulmonary hypertension related to connective tissue diseases. *The Journal of rheumatology* 2009;36:760-7.
143. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;144:952-8.
144. Richter MJ, Schermuly R, Seeger W, Rao Y, Ghofrani HA, Gall H. Relevance of angiotensin-2 and soluble P-selectin levels in patients with pulmonary arterial hypertension receiving combination therapy with oral treprostinil: a FREEDOM-C2 biomarker substudy. *Pulmonary circulation* 2016;6:516-523.
145. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;174:1034-41.
146. Guazzi M, Naeije R, Arena R et al. Echocardiography of Right Ventriculoarterial Coupling Combined With Cardiopulmonary Exercise Testing to Predict Outcome in Heart Failure. *Chest* 2015;148:226-234.
147. Guazzi M, Villani S, Generati G et al. Right Ventricular Contractile Reserve and Pulmonary Circulation Uncoupling During Exercise Challenge in Heart Failure: Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *JACC Heart failure* 2016;4:625-35.
148. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA et al. Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2018;19:425-432.
149. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology* 2018;266:229-235.

150. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2013;128:2005-15.
151. Laveneziana P, Webb KA, Ora J, Wadell K, O'Donnell DE. Evolution of dyspnea during exercise in chronic obstructive pulmonary disease: impact of critical volume constraints. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184:1367-73.
152. O'Donnell DE, Revall SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164:770-7.
153. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;158:1557-65.
154. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3:176-9.
155. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *The European respiratory journal* 2012;40:322-9.
156. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999;116:488-503.
157. Richter MJ, Voswinckel R, Tiede H et al. Dynamic hyperinflation during exercise in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respiratory medicine* 2012;106:308-13.
158. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *European heart journal* 2015.
159. Laveneziana P, Humbert M, Godinas L et al. Inspiratory muscle function, dynamic hyperinflation and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2015;45:1495-8.
160. Laveneziana P, Garcia G, Joureau B et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2013;41:578-87.
161. Papazachou O, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D et al. Pulmonary function at peak exercise in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology* 2007;118:28-35.

162. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *The European respiratory journal* 2016.
163. Kovacs G, Avian A, Wutte N et al. Changes in pulmonary exercise haemodynamics in scleroderma: a 4-year prospective study. *European Respiratory Journal* 2017;50:1601708.
164. Richter MJ, Sommer N, Gall H et al. Pulmonary Hemodynamic Response to Exercise in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2015;90:63-73.
165. Bonderman D, Martischnig AM, Vonbank K et al. Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy. *Chest* 2011;139:122-7.
166. Stam K, van Duin RW, Uitterdijk A et al. Pulmonary microvascular remodeling in chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 2018;315:L951-L964.
167. MacKenzie Ross RV, Toshner MR, Soon E, Naeije R, Pepke-Zaba J. Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2013;305:H259-64.
168. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circulation Heart failure* 2011;4:276-85.
169. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal* 2014;35:3103-12.
170. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential Hemodynamic Effects of Exercise and Volume Expansion in People With and Without Heart Failure. *Circulation Heart failure* 2014.
171. Cappola TP, Felker GM, Kao WH, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation* 2002;105:1663-8.
172. Chatterjee N, Steiner J, Lewis GD. It's Time to Look at Heart Failure with Preserved Ejection Fraction from the Right Side. *Circulation* 2014.
173. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Singal G et al. Pre-capillary pulmonary hypertension and right ventricular dilation predict clinical outcome in cardiac resynchronization therapy. *JACC Heart failure* 2014;2:230-7.

174. Chatterjee NA, Lewis GD. What is the prognostic significance of pulmonary hypertension in heart failure? *Circulation Heart failure* 2011;4:541-5.
175. Rieth A, Richter MJ, Gall H et al. Hemodynamic phenotyping based on exercise catheterization predicts outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2017;36:880-889.
176. Obokata M, Nagata Y, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, Takeuchi M. Ventricular-Arterial Coupling and Exercise-Induced Pulmonary Hypertension During Low-Level Exercise in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Journal of cardiac failure* 2017;23:216-220.
177. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure* 2013;15:776-785.
178. Dupont M, Mullens W, Skouri HN et al. Prognostic role of pulmonary arterial capacitance in advanced heart failure. *Circulation Heart failure* 2012;5:778-85.
179. Tumminello G, Lancellotti P, Lempereur M, D'Orio V, Pierard LA. Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure. *European heart journal* 2007;28:569-74.
180. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Annals of internal medicine* 2002;136:515-22.
181. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine* 2002;347:322-9.
182. Opitz CF, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European heart journal* 2005;26:1895-902.
183. Kramm T, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *The Annals of thoracic surgery* 2003;76:711-8.
184. Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H, Wirtz H, Seyfarth HJ. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2008;76:154-9.
185. Richter MJ, Ghofrani HA, Voswinckel R et al. Acute hemodynamic effects of nebulized iloprost via the I-neb Adaptive Aerosol Delivery system in pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation* 2015;5:162-70.

186. Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2008;31:891-901.
187. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160:600-7.
188. Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, Stolz D. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension - a randomized controlled crossover trial. *PloS one* 2012;7:e52248.
189. Richter MJ, Stollfuss B, Roitenberg A et al. Switching inhaled iloprost formulations in patients with pulmonary arterial hypertension: the VENTASWITCH Trial. *Pulmonary circulation* 2018;8:2045894018798921.
190. Barst RJ, Galie N, Naeije R et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *The European respiratory journal* 2006;28:1195-203.
191. Benza RL, Tapon VF, Gomberg-Maitland M, Poms A, Barst RJ, McLaughlin VV. One-year experience with intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013;32:889-96.
192. Delcroix M, Spaas K, Quarck R. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: a plea for earlier parenteral prostacyclin therapy. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2009;18:253-9.
193. Keusch S, Speich R, Treder U, Ulrich Somaini S. Central venous catheter infections in outpatients with pulmonary hypertension treated with continuous iloprost. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2013;86:402-6.
194. Kingman MS, Tankersley MA, Lombardi S et al. Prostacyclin administration errors in pulmonary arterial hypertension patients admitted to hospitals in the United States: a national survey. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010;29:841-6.
195. Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M et al. Treprostinil Administered to Treat Pulmonary Arterial Hypertension Using a Fully Implantable Programmable Intravascular Delivery System: Results of the DellVery for PAH Trial. *Chest* 2016;150:27-34.
196. Fischer LG, Van Aken H, Burkle H. Management of pulmonary hypertension: physiological and pharmacological considerations for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2003;96:1603-16.
197. Fox DL, Stream AR, Bull T. Perioperative management of the patient with pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;18:310-8.

198. Richter MJ, Ewert R, Warnke C et al. Procedural safety of a fully implantable intravenous prostanoid pump for pulmonary hypertension. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2017;106:174-182.
199. Rich JD, Glassner C, Wade M et al. The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:36-42.
200. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *International journal of clinical practice Supplement* 2008:5-9.
201. Ewert R, Richter MJ, Steringer-Mascherbauer R et al. Intravenous treprostinil infusion via a fully implantable pump for pulmonary arterial hypertension. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2017;106:776-783.
202. Hoeper MM, Gall H, Seyfarth HJ et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2009;34:132-7.
203. Mudan S, Giakoustidis A, Morrison D et al. 1000 Port-A-Cath (R) placements by subclavian vein approach: single surgeon experience. *World journal of surgery* 2015;39:328-34.
204. Plumhans C, Mahnken AH, Ocklenburg C et al. Jugular versus subclavian totally implantable access ports: catheter position, complications and intrainterventional pain perception. *European journal of radiology* 2011;79:338-42.
205. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *The European respiratory journal* 2013;41:1302-7.
206. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1691-9.
207. Price LC, Montani D, Jais X et al. Noncardiothoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2010;35:1294-302.
208. Kaw R, Pasupuleti V, Deshpande A, Hamieh T, Walker E, Minai OA. Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. *Respiratory medicine* 2011;105:619-24.
209. Oudiz RJ, Widlitz A, Beckmann XJ et al. Micrococcus-associated central venous catheter infection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:90-4.

210. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1636-43.
211. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2018;37:1235-1244.

6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. Werner Seeger und Prof. Ardeschir Ghofrani bedanken für die Bereitstellung meines Themas sowie für ihre vielseitige Förderung meiner Forschung.

Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Frau Mia, die mich immer vollkommen unterstützte und die nicht ausbleibenden Abwesenheiten und Belastungen durch diese Arbeit tolerierte.

Meinen Eltern und meinem Bruder bin ich zutiefst dankbar, da sie meinen Lebensweg immer mit Interesse begleitet und mich in jeder Situation uneingeschränkt unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt auch meinen wissenschaftlichen und klinischen Kollegen Herrn PD. Dr. Henning Gall, Dr. Khodr Tello und PD Dr. Natascha Sommer die mich durch stetigen Gedankenaustausch und teils jahrelange Zusammenarbeit überaus in meiner wissenschaftlichen Entwicklung förderten.

Den Schwestern der Ambulanz Barbara Zenker, Barbara, Zeynep und Christina sowie allen Mitgliedern unseres „Pulmonale-Hypertonie“-Teams, gilt mein besonderer Dank, da ohne deren unermüdlichen Einsatz und stetige Unterstützung die Untersuchungen zu dieser Habilitation nicht möglich gewesen wären.

Allen namentlich hier nicht erwähnten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben, möchte ebenfalls danken.

Liste der Anhänge

1	Richter MJ , Milger K, Haase S, Sommer N, Tello K, Seeger W, Mayer E, et al. The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. PLoS One 2016;11(3):e0152580.
2	Richter MJ , Sommer N, Schermuly R, Grimminger B, Seeger W, Tello K, Ghofrani HA, Gall H. The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 2016.
3	Richter MJ , Tiede SL, Sommer N, Schmidt T, Seeger W, Ghofrani HA, Schermuly R, Gall H. Circulating Angiopoietin-1 Is Not a Biomarker of Disease Severity or Prognosis in Pulmonary Hypertension. PLoS One 2016;11(11):e0165982.
4	Richter MJ , Schermuly R, Seeger W, Rao Y, Ghofrani HA, Gall H. Relevance of angiopoietin-2 and soluble P-selectin levels in patients with pulmonary arterial hypertension receiving combination therapy with oral treprostinil: a FREEDOM-C2 biomarker substudy. Pulmonary Circulation 2016;6(4):516-523.
5	Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, Seeger W, Gall H, Richter MJ . Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. International journal of cardiology 2018; 266: 229-235.
6	Richter MJ , Voswinckel R, Ghofrani HA, Seeger W, Reichenberger F. Dynamic hyperinflation during exercise in patients with precapillary pulmonary hypertension. Respir Med. 2012 Feb;106(2):308-13.
7	Richter MJ , Sommer N, Gall H, Voswinckel R, Seeger W, Mayer E, Wiedenroth CB, Rieth A, Grimminger F, Guth S, Ghofrani HA. Pulmonary Hemodynamic Response to Exercise in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy. Respiration. 2015;90(1):63-73.
8	Rieth, A., Richter MJ , Gall, H., Seeger, W., Ghofrani, H. A. Mitrovic, V., Hamm, C. W. Hemodynamic phenotyping based on exercise catheterization predicts outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. J Heart Lung Transplant. (2017)
9	Richter MJ , Ghofrani HA, Voswinckel R, Seeger W, Schulz R, Reichenberger F, Gall, H. Acute hemodynamic effects of nebulized iloprost via the I-neb Adaptive Aerosol Delivery system in pulmonary hypertension. Pulmonary Circulation 2015;5(1):162-170.
10	Richter MJ , Marsh N, Stollfuß B, Roitenberg A, Kleinjung F, Graeff V, Berghaus S, Müller C, Ghofrani A. EXPRESS: Switching inhaled iloprost formulations in patients with pulmonary arterial hypertension: The VENTASWITCH Trial. Pulmonary Circulation 2018
11	Richter MJ , Ewert R, Warnke C, Gall H, Classen S, Grimminger F, Mayer E, Seeger W, Ghofrani HA. Procedural safety of a fully implantable intravenous prostanoid pump for pulmonary hypertension. Clinical Research in Cardiology 2016
12	Ewert R, Richter MJ , Steringer-Mascherbauer R, Grünig E, Lange TJ, Opitz CF, Warnke C, Ghofrani H-A. Intravenous treprostinil infusion via a fully implantable pump for pulmonary arterial

	hypertension. Clinical Research in Cardiology 2017.
13	Richter MJ , Satenik Harutyunova, Tom Bollmann, Simon Classen, Henning Gall, Felix Gerhardt, Friedrich Grimminger, Jan Grimminger, Ekkehard Grünig, Stefan Guth, Michael Halank, Alexander Heine, Marius M. Hoeper, Hans Klose, Tobias J. Lange, Katrin Meyer, Claus Neurohr, Kai Nickolaus, Karen M. Olsson, Christian F. Opitz, Stephan Rosenkranz, Hans-Jürgen Seyfarth, Christian Warnke, Christoph Wiedenroth, Hossein A. Ghofrani, Ralf Ewert. LONG-TERM SAFETY AND OUTCOME OF INTRAVENOUS TREPROSTINIL VIA AN IMPLANTED PUMP IN PULMONARY HYPERTENSION. J Heart Lung Transplant. (2018)