

PEGASUS

-the effects of commercial air travel on PatiEnts sufferinG from pulmonAry
hypertenSion – a prospective mUlticentric analysis

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus- Liebig- Universität Gießen

Vorgelegt von Lukas Schauerte (geb. Becker) aus Gießen

Gießen, 23. Oktober 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus- Liebig- Universität Gießen

Medizinische Klinik und Poliklinik II
des Zentrums für Innere Medizin

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Henning Gall
2. Gutachter: Prof. Dr. Ardeshir Ghofrani

Tag der Disputation: 04.10.2023

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	PULMONALE HYPERTONIE	1
1.1.1	DEFINITION	1
1.1.2	KLASSIFIKATION	1
1.1.2.1	Häufigkeit und Entstehungsmechanismen	2
1.1.2.2	Klasse 3: PH als Folge von Lungenerkrankungen/Hypoxie	2
1.1.3	SYMPTOME	5
1.1.4	DIAGNOSTIK.....	5
1.1.4.1	Echokardiografie	5
1.1.4.2	Ventilations- Perfusionsszintigrafie	6
1.1.4.3	Rechtsherzkatheter Untersuchung.....	6
1.1.4.4	Belastungstests (Spiroergometrie).....	6
1.1.4.5	Sechs- Minuten- Gehtest.....	7
1.1.4.6	Tests zur Untersuchung von Hypoxie unter Flugbedingungen	7
1.1.4.7	Einschränkungen in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL).....	8
1.1.5	WHO FUNKTIONELLE KLASSE (WHO-FC)	9
1.1.6	THERAPIE	10
1.1.6.1	Supportive Therapie körperliches Training.....	10
1.1.6.2	Medikamentöse Therapie.....	10
1.1.6.3	Operative Therapie.....	13
1.1.6.4	Risiko Abschätzung.....	13
1.1.6.5	Ziele für die Therapie	15
1.2	PHYSIOLOGISCHE GESICHTSPUNKTE DER VENTILATION UND PERFUSION	15
1.2.1	HYPOXISCH PULMONALE VASOKONSTRIKTION	16
1.2.2	DRUCKVERÄNDERUNGEN IN DER HÖHE	17
1.2.3	PATHOLOGISCHE KOMPLIKATIONEN IN DER HÖHE	18
1.2.3.1	AMS (Acute Mountain Sickness).....	18
1.2.3.2	HACE (High Altitude Cerebral Edema)	18
1.2.3.3	HAPE.....	19
1.3	FLUGPHYSIOLOGIE	19
1.3.1	FLIEGEN MIT KARDIORESPIRATORISCHEN EINSCHRÄNKUNGEN	20
1.3.1.1	Fliegen mit COPD	21
1.3.1.2	Fliegen mit Herzinsuffizienz	23

1.3.1.3	Fliegen mit pulmonaler Hypertonie.....	24
1.4	BELASTUNGEN UND AUFWAND VON PATIENTEN VOR FLUGREISEN	26
1.5	ZIELSETZUNG UND AUSBLICK DER FORSCHUNGSARBEIT.....	27
2	<u>MATERIAL UND METHODIK.....</u>	<u>27</u>
2.1	ALLGEMEINER INFORMATIONSBOGEN	28
2.2	ALLGEMEINER FRAGEBOGEN	28
2.3	FLUGFRAGEBOGEN	29
2.4	BOGEN ZUR DATENERFASSUNG (ARZT).....	29
2.5	FINGERPULSOXYMETER	30
2.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
3	<u>ERGEBNISSE.....</u>	<u>30</u>
3.1	CHARAKTERISIERUNG DER NICHT FLIEGENDEN KOHORTE (N=180).....	31
3.2	CHARAKTERISIERUNG DER FLIEGENDEN KOHORTE (N=73)	35
3.3	EINSTELLUNGEN UND ERFAHRUNGEN IM BEZUG AUF FLUGREISEN	39
3.4	ANALYSE DER FLUGPROTOKOLLE	39
3.4.1	ALLGEMEINES ZUR STUDIE	39
3.4.2	BESCHWERDEN WÄHREND DES FLUGES.....	40
3.4.3	BESCHWERDEN NACH DEM FLUG	41
3.4.4	BESCHWERDEN OHNE ZUSÄTZLICHEN SAUERSTOFF	41
3.4.5	ANALYSE DER ENTSÄTTIGUNG UND MÖGLICHER PROGNOTISCHER PARAMETER... 43	
3.5	PATIENTENSTATUS NACH 12 MONATEN	49
4	<u>DISKUSSION.....</u>	<u>51</u>
4.1	ALLGEMEINE BEREITSCHAFT ZU FLUGREISEN.....	51
4.2	GESUNDHEITLICHES RISIKO VON PH- PATIENTEN AUF FLUGREISEN	52
4.3	PROGNOTISCHE AUSSAGEKRAFT VON PARAMETERN ZUR ABSCHÄTZUNG DES GESUNDHEITLICHEN RISIKOS VON FLUGREISEN	54
4.3.1	PO ₂ AUS ARTERIELLER ROUTINE- BGA IN RUHE	55
4.3.2	6MWT	55
4.3.3	PVR UND MPAP	56
4.4	IST ZUSÄTZLICHER SAUERSTOFF AUF FLUGREISEN SINNVOLL?	57
4.5	BESTÄTIGEN UNSERE ERGEBNISSE AKTUELLE LEITLINIENEMPFEHLUNGEN?.....	58

5	<u>KRITISCHE BEURTEILUNG DER STUDIE</u>	<u>59</u>
6	<u>AUSBLICK.....</u>	<u>60</u>
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY</u>	<u>61</u>
8	<u>ERGÄNZEND.....</u>	<u>63</u>
8.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	63
8.2	TABELLENVERZEICHNIS	65
8.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	66
9	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>68</u>
10	<u>ANHANG.....</u>	<u>82</u>
11	<u>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS</u>	<u>88</u>
	<u>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....</u>	<u>91</u>
	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</u>

Alle in der Arbeit verwendeten Termini mit Bezug zu einem Geschlecht, zum Beispiel „Patient“, „Teilnehmer“, „Arzt“ umfassen stets männlich, weiblich und divers, sofern nicht an speziellen Stellen direkt auf das gemeinte Geschlecht hingewiesen wird.

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition

Die aktuelle hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (PH) besteht seit 2022 in den ERS/ ESC Leitlinien mit dem Vorliegen eines mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mPAP) von > 20 mmHg.⁶⁸ In der Vergangenheit hielt sich lange Zeit das Bestehen eines mPAP ≥ 25 mmHg in Ruhe als Definition. Im 6. Weltsymposium für pulmonale Hypertonie aus dem Jahr 2018 in Nizza wurde jedoch bereits darüber nachgedacht diese Grenze zu senken.⁸¹

Dieser mPAP wird durch die Rechtsherzkatheter- Untersuchung (RHK) gemessen. Physiologisch beträgt der pulmonalarterielle Druck (PAP) im Mittel $14,0 \pm 3,3$ mmHg, mit Obergrenze 20,6 mmHg, gemessen in Ruhe.^{80,84}

Hämodynamisch kann man die pulmonale Hypertonie in zwei große Untergruppen beschreiben. Zum einen die präkapilläre PH, bei der die Ursachen der Erkrankung vor dem Kapillarsystem der Lunge lokalisiert sind. Seit dem Weltsymposium 2018 in Nizza¹³⁵ sind die Kriterien ein mPAP > 20 mmHg, pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg, pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) ≥ 3 WU. In den aktuellen europäischen Leitlinien decken sich die Parameter mPAP und PAWP, jedoch ist ein PVR > 2 WU festgesetzt.

Die klinischen Klassen 1, 3, 4 und 5 basieren auf präkapillären Veränderungen. Die klinische Klasse 2 stellt die zweite große hämodynamische Untergruppe dar, welche durch eine isolierte postkapilläre PH mit mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg, PVR ≤ 2 WU nach ERS/ ESC Leitlinien definiert ist.⁶⁸

Die dritte hämodynamische Subgruppe ist die kombinierte prä- und postkapilläre PH. Zugehörig ist die klinische Klasse 5, hämodynamisch definiert durch mPAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHg, PVR > 2 WU.⁶⁸ Auch wird seit 2022 zum ersten Mal wieder die Form der „Exercise PH“ beschrieben, welche durch einen mPAP/ Cardiac Output (CO) slope von > 3 mmHg/L/min zwischen Ruhe und Belastung charakterisiert ist.⁶⁸

1.1.2 Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie ist in fünf klinische Gruppen unterteilt. Diese Einteilung besteht seit dem zweiten „World Symposium on pulmonary hypertension“, welches 1998 in Evian stattfand.¹³⁴ Die letzte weltweite Überarbeitung fand 2018 auf der sechsten Fachkonferenz in Nizza statt¹³⁵ (siehe Tabelle 1, Seite 6). Auch auf europäischer Ebene

findet sich eine aktuelle klinische Klassifikation in den ESC/ ERS Leitlinien 2022, welche eng an die letzte weltweite angelehnt ist.⁶⁸ Die größte Neuerung hier besteht in der Subgruppierung von Gruppe 1.1, idiopathische Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) in das Ansprechen oder Nicht-ansprechen auf Vasoreagibilitätstestungen.⁶⁸

1.1.2.1 Häufigkeit und Entstehungsmechanismen

Die pulmonale Hypertonie ist insgesamt eine seltene Erkrankung. Vor allem die idiopathische Form, welche ohne erkennbare auslösende Ursache auftritt, findet sich sehr selten.⁶⁵

Die wohl am häufigsten zu findende Gruppe ist PH- Gruppe 2 in Folge von Linksherzerkrankungen.^{45,68} In der Häufigkeit folgend lässt sich die Entstehung durch das Vorliegen anderer Lungenerkrankungen wie COPD nennen.^{65,68}

Die Krankheitsentstehung der PAH kann aufgrund multifaktorieller Genese geschehen. Bekannt sind bestimmte Medikamente und Giftstoffe, welche die Ausbildung der Erkrankung fördern.⁴⁵ Auch eine genetische Begünstigung durch Mutationen in beispielsweise Zellrezeptoren ist beschrieben.⁴⁵

Auf zellulärer Ebene besteht Kenntnis über verschiedene Signalwege, welche bei der Pathogenese der PAH eine einflussreiche Rolle spielen können. Einige sind folgend aufgeführt. Ein Ungleichgewicht der Endothelin- Rezeptoren, welches zu einer gesteigerten Vasokonstriktion und Proliferation der pulmonalen Gefäße führt.¹⁰¹ Auch ein geringeres Vorliegen von Stickstoffmonoxid sowie verminderte Prostazyklin- Spiegel können an der Ausbildung der PAH mitverantwortlich sein.¹⁰¹ Zudem können Entzündungsreaktionen zum Umbau der Gefäße (Remodeling) und der Begünstigung einer PAH führen.^{21,101}

1.1.2.2 Klasse 3: Pulmonale Hypertonie als Folge von Lungenerkrankungen/Hypoxie

Der Klasse 3 ist aufgrund der Thematik dieser Arbeit noch einmal besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da das pathophysiologische Problem der Hypoxie auch bei Personen auf Flugreisen eine Rolle spielt. In der Studie sind Patienten aller PH-Klassen eingeschlossen. Seit der Weltkonferenz für pulmonale Hypertonie 2013 in Nizza besteht eine eigene Arbeitsgruppe für pulmonale Hypertonie bei Lungenkrankheiten. Die Ausarbeitungen und Ergebnisse wurden dann 2015 in den ESC/ ERS Leitlinien festgehalten. Auf der Kölner Konsensus Konferenz 2016 wurden folgende Kriterien zur Diagnose der schweren PH bei Lungenkrankheiten festgelegt, von denen mindestens

zwei erfüllt sein müssen. Ein mPAP > 35 mmHg; mPAP ≥ 25 mmHg und Herzindex (CI) < 2,5L/ min; PVR > 6 WU.¹¹⁰

Eine chronische Hypoxie bedingt die Zunahme des pulmonal arteriellen Drucks durch hypoxische Vasokonstriktion der Lungengefäße. Der erhöhte Druck im kleinen Kreislauf führt zur Erhöhung der Nachlast und zur adaptiven Hypertrophie des rechten Herzens. Bei den meisten Personen kann sich der Ventrikel, zumindest für einen langen Zeitraum, an die Situation anpassen. Bei anderen jedoch kommt es aber auch zu einer stetigen Zunahme des Druckes und schlussendlich zum Rechtsherzversagen mit teils tödlichem Ausgang.⁹⁵ Des Weiteren ist anzunehmen, dass eine chronische Hypoxie zu einem Umbau (Remodeling) der großen und kleinen Lungengefäße führt, welche zum Teil an Steifigkeit zunehmen oder sich verschiedene Muskelschichten verdicken. Beides sind Veränderungen, die eine PH begünstigen und die Nachlast des rechten Ventrikels erhöhen.^{67,141} Eine Zunahme der Blutviskosität infolge einer Erhöhung des Hämoglobinwertes, also auch der Erythrozytenzahl bei chronischer Hypoxie, verschlimmert den pulmonalen Hochdruck zusätzlich.¹⁰³

Auch Erkrankungen wie COPD, idiopathische Lungenfibrose (IPF) und weitere diffus parenchymale Lungenerkrankungen können zu einem Anstieg des mPAP führen. Die Entwicklung einer PH aufgrund dieser Erkrankungen wird auch der Klasse 3 zugeordnet.^{15,130}

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
 - 1.1. idiopathisch
 - 1.2. hereditär (BMP2- oder sonstige Mutation)
 - 1.3. durch Medikamente/ Toxine
 - 1.4. assoziiert mit
 - 1.4.1. Bindegewbserkrankungen
 - 1.4.2. HIV- Infektionen
 - 1.4.3. portaler Hypertension
 - 1.4.4. angeborenen Herzfehlern
 - 1.4.5. Schistosomiasis
 - 1.5. Langzeit Responder auf Kalziumkanalblocker
 - 1.6. Pulmonal veno- okklusive Erkrankung bzw. pulmonale kapilläre Hämangiomatose
 - 1.7. Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen
 - 2.1. linksventrikuläre systolische Dysfunktion
 - 2.2. linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
 - 2.3. Klappenerkrankungen
 - 2.4. angeborene/ Erworbene Linksherz- Einfluss-/ Ausflusstrakt- Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien die zu einer postkapillären PH geführt haben
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie
 - 3.1. chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
 - 3.2. restriktive Lungenerkrankungen
 - 3.3. andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster
 - 3.4. Hypoxie ohne Lungenerkrankung
 - 3.5. Entwicklungsstörungen der Lunge
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen (CTEPH)
 - 4.1. chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
 - 4.2. andere Pulmonalarterien- Obstruktionen
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus
 - 5.1. hämatologische Erkrankungen
 - 5.2. systemische und metabolische Störungen
 - 5.3. andere
 - 5.4. komplexe angeborene Herzerkrankungen

Tabelle 1 Klassifikation nach dem 6. Weltsymposium 2018 in Nizza¹³⁴

1.1.3 Symptome

Für die pulmonale Hypertonie gibt es keine pathognomonischen Symptome. Es können Kurzatmigkeit, Müdigkeit, körperliche Schwäche, Angina Pectoris, trockener Husten und Synkopen auftreten.⁴⁹ Auch Schlafstörungen stellen eine häufige Belastung für die Patienten dar.⁸⁹ Einen Einfluss auf das Erscheinungsbild kann auch eine Grunderkrankung, welche die Ursache der pulmonalen Hypertonie darstellt, haben.⁸¹

1.1.4 Diagnostik

Der allgemeine Algorithmus ist laut der Kölner Konsensus Konferenz von 2016 nachfolgend beschrieben. Zuerst beobachtet werden Anamnese, Symptome, klinische Befunde und echokardiografischer Befund, welcher auf eine pulmonale Hypertonie hinweisen könnte. Je nach Resultat der Echokardiografie erfolgt bei niedriger Wahrscheinlichkeit auf Vorliegen einer PH keine weitere Diagnostik in diese Richtung, bei hoher Wahrscheinlichkeit weitere, auch invasive Diagnostik. Natürlich immer auf den Einzelfall bezogen ist es manchmal ratsam, trotz unauffälligem echokardiografischem Befund, weitere Untersuchungen vor allem unter Belastungssituationen, durchzuführen.⁸¹

1.1.4.1 Echokardiografie

Die Echokardiografie ist ein wichtiger Screening Test bei Patienten mit Symptomen, die auf eine pulmonale Hypertonie hinweisen könnten. Sie stellt eine sichere, kostengünstige, nicht- invasive und fast überall verfügbare Möglichkeit dar¹⁰ und dient zudem der Abschätzung der Auswirkungen der PH auf das Herz.⁹³ In den aktuellen ESC/ERS Leitlinien aus dem Jahr 2022 findet sich die Echokardiografie als Klasse 1B Empfehlung zur Erstliniendiagnostik bei vorliegendem Verdacht auf PH.⁶⁸ Die Funktion des rechten Ventrikels ist ein bestimmender Faktor im Outcome.^{38,94,118} Das Vorliegen einer PH kann beispielsweise durch die Trikuspidalklappen- Rückflussgeschwindigkeit (TRV) in Ruhe und weiterer Parameter als hohe, mittlere oder geringe Wahrscheinlichkeit prognostiziert werden.¹¹¹ Die Sensitivität und Spezifität ist abhängig von den vorliegenden Werten des systolischen pulmonalarteriellen Druckes (sPAP).⁵² Sie stellt das wichtigste nicht- invasive diagnostische Mittel bei Abklärung einer PH dar und hinweisend durch die Ergebnisse kann im Anschluss eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung folgen. Empfohlen wird diese zeitnah nach Auffälligkeiten im transthorakalen Echo (TTE).¹⁰⁴ Durch Bestimmung des sPAP ist eine mPAP-Abschätzung relativ gut möglich.¹⁸ In den aktuellen ERS/ESC Guidelines sind neben der TRV auch diverse weitere messbare Parameter aufgeführt, welche zusätzlich auf eine PH hinweisen. Zum Festigen der Verdachtsdiagnose können Beurteilungen in drei

Kategorien ergänzend durchgeführt werden. Beurteilung der Ventrikel, der Pulmonalarterie sowie der V.cava inferior und des rechten Vorhofes. Der Verdacht wird durch Vorliegen von Zeichen aus mindestens 2 verschiedenen Kategorien erhärtet.⁴⁵

Limitierung findet die Untersuchung bei Begleiterkrankungen, die das Ergebnis verfälschen und bei Patienten die kardial kaum Hinweise trotz vorliegender PH bieten. So ist bei symptomatischen Patienten auch ohne Hinweis in der Echokardiografie weitere Diagnostik empfohlen.⁸¹ Auch die Möglichkeit einer Belastungs- Doppler Echokardiografie besteht, bislang findet die Untersuchung in den aktuellen Leitlinien jedoch keine Empfehlung. Die Datenlage zur Aussagekraft ist begrenzt.³⁷

1.1.4.2 Ventilations- Perfusionsszintigrafie

Eine Ventilations- Perfusionsszintigrafie ist zum Ausschluss oder der Bestätigung des Vorliegens einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) empfohlen, da die Therapie dieser Form abweichend zur PAH ist.^{81,112}

1.1.4.3 Rechtsherzkatheter Untersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) ist eine invasive Methode, welche, in Ruhe durchgeführt, den Goldstandard zum Erlangen hämodynamischer Parameter darstellt.^{28,68,93} Empfohlen wird die vollständige Durchführung in spezialisierten Zentren.⁶⁸ Sie ist notwendig, um die Diagnose der PAH oder CTEPH stellen zu können⁶⁰ sowie die Schwere der hämodynamischen Beeinträchtigung zu erfassen. Die Diagnose Pulmonale Hypertonie benötigt einen durch RHK gemessenen MPAP ≥ 20 mmHg.¹³⁶ Zudem können Vasoreagibilitätstestungen im pulmonalen Kreislauf unter liegendem Katheter durchgeführt werden.¹²⁵ Diese Aussage über eine vorliegende Vasoreagibilität hat entscheidenden Einfluss auf eine medikamentöse Therapie. Die Überprüfung geschieht empfehlenermaßen inhalativ mit Stickstoffmonoxid (NO)⁴⁵, Iloprost oder intravenös mit Epoprostenol.⁶⁸ Hämodynamische Parameter haben sich in mehreren Studien als aussagekräftige prognostische Größe bewiesen.^{7,69} Gewonnene Werte dienen zudem als Grundlage eines medikamentösen Therapieansatzes der PAH und können zur Evaluierung bei etablierter Therapie genutzt werden.^{42,45} Auch Belastungsuntersuchungen werden unter liegendem Katheter zur Detektion belastungsabhängiger PH durchgeführt.⁶⁸

1.1.4.4 Belastungstests (Spiroergometrie)

Die Spiroergometrie stellt eine ergänzende Untersuchung zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie dar, kann jedoch nicht zur Diagnosestellung dienen. Es kann aufgrund verschiedener zu beobachtender Parameter unter anderem eine Abschätzung der Prognose bei gesicherter PH erfolgen.⁸¹

Des Weiteren liefert sie Werte über die maximale O₂-Aufnahme und den systolischen Blutdruck bei maximaler Belastung, beides Parameter, welche möglicherweise eine tendenzielle Prognose über die Überlebenszeit zulassen.¹⁵⁵

1.1.4.5 Sechs- Minuten- Gehstest

Der 6- Minuten- Gehstest (6MWT) ist ein einfacher, nicht invasiver und gut wiederholbarer Test, welcher sich auch für Patienten eignet, die für einen Maximalbelastungstest (z.B. durch Spiroergometrie) ungeeignet sind.^{26,56} Die Resultate aus diesem Test lassen auch Schlüsse auf hämodynamische Parameter und Prognose zu.⁹⁹ Er stellt in vielen zentralen Studien zu Behandlungsmethoden der PAH den primären Endpunkt dar. Vor allem zur Verlaufsüberwachung und der Kontrolle von Therapie wird der Test gerne benutzt. Die Aussagekraft des Tests wird jedoch von einigen Faktoren, z.B. Tagesform, Gewöhnung an den Test, Alter und Gesamt- Gesundheitszustand sowie Komorbiditäten limitiert.³⁹ Das aktuell prognostisch günstigste Therapieziel für ein geringes Risiko der 1-Jahres Sterblichkeit liegt seit den ESC/ERS Leitlinien 2015 bei $\geq 440\text{m}$.^{45,62,68}

1.1.4.6 Tests zur Untersuchung von Hypoxie unter Flugbedingungen

Der Hypoxic Challenge Test (HCT) oder Hypoxic Altitude Stimulation Test (HAST) wurden konzipiert, um herauszufinden ob zusätzlicher Sauerstoff während des Fliegens benötigt wird. Die Grundlage der Überlegungen stellt die Tatsache, dass aufgrund des Kabinendrucks der F_iO₂ von 21 % auf 15 % reduziert ist.

Der Test wird im Sitzen durchgeführt, der Patient bekommt eine Maske, durch welche er die Inspirationsluft erhält. Auch ist eine Durchführung im Bodyplethysmographen möglich. Das Gemisch der Atemgase, speziell dem Anteil des Sauerstoffs, wird während der Untersuchung den Bedingungen in der Kabine angepasst.

Während den 20 Minuten Untersuchung werden pulsoxymetrisch Sauerstoff und Herzfrequenz monitorüberwacht. Vor und nach der Untersuchung wird eine kapilläre Blutgasuntersuchung durchgeführt.^{2,3,29}

Je nach pulsoxymetrisch gemessenem S_aO₂ lässt sich abschätzen ob zusätzlicher Sauerstoff bei respiratorisch vorerkrankten Patienten empfohlen ist oder nicht.

Robson et al untersuchten dies beispielsweise im Jahr 2000. Es entstand ein Algorithmus, welcher die Flugtauglichkeit prognostiziert. Unter Raumluft sollte der S_aO₂ $\geq 90\%$ sein, ansonsten bestehe keine Flugtauglichkeit. Wenn nach 20 Minuten Testung ein S_aO₂ $\geq 90\%$ vorliegt, ist der Patient geeignet zu fliegen. Sollte dieser Wert zwischen 85 und 90 % liegen, richtet sich das weitere Vorgehen nach dem P_aO₂. Bei einem P_aO₂ $> 60\text{ mmHg}$ kann ohne zusätzlichen Sauerstoff geflogen werden. Bei einem Wert unter 60 mmHg wird nach 20 Minuten mit 2L O₂/min erneut gemessen.

Eine Messung nach 20 Minuten unter Sauerstoffgabe und ohne Testung soll auch bei Patienten erfolgen, die in Ruhe einen $S_aO_2 < 85\%$ haben.

Diese erneute Messung wird dann wie folgt interpretiert. Bei einem $P_aO_2 > 60$ mmHg kann mit zusätzlichem Sauerstoff geflogen werden. Sollte der $P_aO_2 < 60$ mmHg sein, wird von Flugreisen abgeraten.¹²⁰

Es bestehen weitere ähnliche Algorithmen, um die Ergebnisse der Untersuchungen auf eine Eignung zu Flugreisen zu übertragen, mit oder ohne zusätzlichen Sauerstoff.¹⁴⁹

1.1.4.7 Einschränkungen in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL)

Immer mehr rückt neben den klassisch gemessenen Parametern und subjektiv medizinischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Fokus.⁹¹

Verglichen mit der Durchschnittsbevölkerung haben PH-Patienten eine deutlich reduzierte Lebensqualität (QoL).¹²³

Dies ist aufgrund der sozialen und beruflichen Einschränkungen, einer unklaren Prognose und Krankheitsdynamik sowie hohen Therapiekosten nicht verwunderlich.^{50,87,114}

Im aktuellen 6. Weltsymposium der pulmonalen Hypertonie wird die Wahrnehmung und Perspektive der betroffenen Patienten besonders begutachtet. In Zukunft spielt die individuelle Wahrnehmung der Krankheitsbelastung im Alltag, das gemeinsame Entscheiden mit dem Arzt/ der Ärztin sowie das Teilnehmen am Krankheitsverlauf eine zunehmende Rolle.⁹¹

In der Zukunft soll das aktive Teilnehmen von PAH Patienten an Stelle des stillen Annehmens einer Therapie weiter gefördert werden.⁵¹

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen verschiedene Messinstrumente zur Verfügung. Nicht nur speziell für die PAH sind der SF-36, EQ-5D, NPH und HADS zu nennen.⁹¹ Mit diesen können physische sowie auch psychische Einschränkungen der Lebensqualität erfasst werden.

Es gibt auch für die PH spezifische Tools zur subjektiven Erfassung der Symptombelastung und der Lebensqualität. So wurde als erstes der CAMPHOR zur Erfassung der HRQoL speziell von PAH Patienten entwickelt.⁹² Als neuerer Fragebogen kann beispielsweise der emPHasis-10, welcher bei Patienten mit PAH, aber auch CTEPH Anwendung findet, genannt werden.^{9,160} Er ist deutlich kürzer als der CAMPHOR Bogen, was die klinische Anwendbarkeit erleichtern kann, die erzielten Ergebnisse sind vergleichbar.⁶¹ Des Weiteren gibt es seit 2016 auch den PAH-SYMPACT ®-

Fragebogen, welcher ursprünglich für die Gruppe der PAH Patienten entwickelt wurde⁹⁰, jedoch auch bei der CTEPH Anwendung finden kann.²⁷

Die pulmonale Hypertonie wirkt sich bei vielen Patienten im Alltag einschränkend aus.¹¹⁴ So sind zum Beispiel progrediente Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, periphere Ödeme und in späteren Stadien ein thorakales Engegefühl sowie (Prä-) Synkopen bei Belastung häufige Symptome.^{59,88} Am meisten im Alltag belastend werden die Symptome Kurzatmigkeit nach Anstrengung, Abgeschlagenheit und Schlafstörungen beschrieben.⁸⁸

Als wichtigste Informationsziele gaben in einer 2013 veröffentlichten Umfrage 317 PAH Patienten neben medikamentösen Behandlungs- und Therapieinformationen oder Informationen über die Erkrankung auch Informationen zur Reisefähigkeit an.⁵⁵

Zudem besteht bei PAH Patienten oft neben Angst auch die Gefahr einer Depression.¹³

Die Erfassung der Lebensqualität korreliert mit klinisch erhobenen Messergebnissen bei CTEPH und anderen PH-Formen. Beispielsweise mit Leistungsfähigkeit, Hämodynamik, WHO- Funktionsklasse sowie klinischer Verschlechterung und Überlebenszeit.⁸⁷ Der 6-Minuten- Gehstest kann als dynamischer Test die tägliche Lebensqualität besser abbilden als hämodynamische Parameter oder die WHO- Funktionsklasse.⁵⁸

Auch die medikamentöse Therapie der PAH/IPAH kann die HRQoL beeinträchtigen, dies sollte in der Therapieentscheidung mit dem Patienten eine Rolle spielen. So sind diverse Studien zu verschiedenen PH- Medikamenten vorhanden, welche durch HRQoL Messinstrumente und Fragebögen die Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen untersuchen.^{91,119} Eine 2021 durchgeführte Metastudie zeigte, dass die medikamentöse Intervention bei PAH, besonders mit Bosentan und Iloprost, einige Wochen nach Beginn der Therapie, häufig mit einer Steigerung der QoL einher geht.¹¹⁶

In der Gruppe der Patienten mit CTEPH zeigte sich der größte Gewinn an Lebensqualität durch die Pulmonale Endarteriektomie (PEA) als operativen Eingriff, was ohnehin den Goldstandard der Therapie dieser Gruppe darstellt.⁸⁷

1.1.5 WHO Funktionelle Klasse (WHO-FC) = modifizierte NYHA funktionelle Klassen

Der klinische Schweregrad der PAH wird in 4 WHO- Funktionsklassen eingeteilt. Ursprüngliches Instrument ist die NYHA (New York Heart Association) Klassifikation für Herzinsuffizienz, welche dann durch die WHO an die PAH angepasst wurde. Angelehnt ist diese Einteilung an den funktionellen Zustand des Patienten.

Zu Klasse 1 werden Patienten gerechnet, bei welchen die pulmonale Hypertonie keine symptomatischen Auswirkungen auf die normalen alltäglichen Aktivitäten hat. Mit jeder weiteren Klasse werden die Funktionen des Alltags mehr und mehr durch die Krankheit limitiert und äußern sich zunehmend schneller symptomatisch. Patienten, die in die Klasse 4 eingestuft werden, sind nicht mehr in der Lage jegliche körperliche Tätigkeit ohne Symptome auszuführen. Es liegen in dieser höchsten Klasse bereits Zeichen von Rechtsherzversagen vor, Dyspnoe und Erschöpfung können bereits in Ruhe bestehen.^{1,68}

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Supportive Therapie körperliches Training

Im Rahmen der individuellen Belastbarkeit ist es PH- Patienten bereits seit den Leitlinien 2009 empfohlen körperlich aktiv zu sein.^{6,40}

Vor allem in Kombination mit medikamentöser Therapie und Atemgymnastik scheint dies einen positiven Therapieeffekt, teils sogar mit der Verbesserung in eine niedrigere WHO-FC, zu haben. Es konnte in einer Patientenstudie aus dem Jahr 2006 zudem eine deutliche Zunahme der gelaufenen Distanz im 6- Minuten- Gehstest gezeigt werden.⁹⁷ Durch körperliches Training lässt sich zudem ein positiver Effekt auf Abgeschlagenheit und Müdigkeit erkennen.¹⁵³ In den aktuellen Behandlungsleitlinien wird das betreute moderate körperliche Training für PAH Patienten mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit mit einer Klasse 1 Empfehlung ausgesprochen.⁶⁸

1.1.6.2 Medikamentöse Therapie

Die durch Studien zugelassenen Medikamente stehen der WHO-Gruppe 1 PAH, sowie auch seit kurzem der WHO Gruppe 4 CTEPH bei Inoperabilität zur Verfügung.⁴⁵

Nach Abschluss der notwendigen Diagnostik, der PH- Klassifizierung, dem Feststellen des individuellen Risikoprofils sowie das Einteilen in einen Schweregrad werden im nächsten Schritt Therapieoptionen ins Auge gefasst.²⁵

Die aktuelle Therapie- Indikation der PAH besteht aufgrund der Datenlage ab einem mPAP von ≥ 25 mmHg⁴⁴, welche vor dem 6. Weltsymposium in Nizza die Definition einer PH darstellte.^{126,136} Empfehlungen für eine Therapie bereits ab einem mPAP von ≥ 20 mmHg liegen nicht vor, die Studiengrundlage fehlt aktuell.¹²⁶

Für die spezifische medikamentöse Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie stehen diverse Präparate zur Verfügung, welche auf unterschiedlichen Wegen vasoaktiv auf die Pulmonalgefäße wirken.

Hohe Dosen von **Calciumkanalblockern** wie Amlodipin, Nifedipin oder Diltiazem stellen bei der IPAH, HPAH sowie PAH die erste Behandlungsoption dar, sofern eine vasoreaktive Reaktion im RHK nachgewiesen werden konnte. Insbesondere ist diese Therapie für Patienten in WHO- FC I und II empfohlen.^{68,102,145}

Aktuell sind 3 Signalwege der Pathogenese bekannt, in jeden ist ein medikamentöses Eingreifen möglich.⁴⁵ Diese sind der Endothelin- Signalweg, der NO-sGC-cGMP- Signalweg und der Prostazyklin- Signalweg.⁶⁸

Erhöhte Endothelin- Spiegel in Blut und Lungengewebe zeigten sich bei PAH Patienten.³⁶ Endothelin-1 hat einen vasokonstriktiven Effekt auf die Pulmonalgefäße, genauer auf die glatten Muskelzellen dort. Diese besitzen Endothelin Rezeptoren Typ A und B.⁴⁵

Die Gruppe der **Endothelin- Rezeptor- Antagonisten (ERAs)** besteht aus den Medikamenten Ambrisentan, Bosentan und Macicentan. Letzte beiden hemmen die Aktivität beider genannten Rezeptortypen.⁴⁵

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-Is) führen über die Hemmung des Abbaus von cGMP zu einer Vasodilatation im pulmonalen Kreislauf.^{143,157} Auch diese Medikamentengruppe ist für Patienten mit PAH zugelassen. Das bekannteste Präparat Sildenafil zeigte in klinischen Studien eine Verbesserung der Symptome, der Belastungsfähigkeit sowie der hämodynamischen Parameter.^{22,43,137} Weitere Medikamente dieser Gruppe sind Tadalafil und Vardenafil. Auch diese beiden zeigten in Studien eine Verbesserung des Patientenstatus.^{41,76}

Lösliche Guanylatzyklase- Stimulatoren (SGCs) greifen in denselben Signalweg wie auch PDE5-Is ein. Anstelle der Hemmung des Abbaus von cGMP stimulieren die SGCs dessen Produktion.⁷⁰ Das Präparat Riociguat besitzt als einziges PH- Medikament eine Zulassung zur Behandlung von CTEPH- Patienten, welche entweder inoperabel sind oder die Erkrankung auch postoperativ fortbesteht.^{46,146}

Prostazyklin- Analoga und Prostazyklin- Rezeptor- Agonisten stellen weitere Wirkstoffgruppen dar. Epoprostenol als synthetisches Prostazyklin ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit von wenigen Minuten als intravenöse (i.v.) Infusionspumpe zu applizieren.¹²⁸ Patienten mit PAH, IPAH^{71,106} sowie auch nicht operable CTEPH- Patienten¹⁴ profitieren von einer Behandlung.

Iloprost hat den Vorteil, dass es i.v., oral oder als Aerosol verfügbar ist. Anwendung findet dies in der Gruppe der PAH und inoperablen CTEPH- Patienten.^{109,113} Treprostinil kann zudem auch noch subkutan injiziert werden.¹³³

Selexipag stellt den einzigen aktuell zugelassenen **Prostazyklin- Rezeptor- Agonist** dar, die Einnahme findet oral statt. Aktuelle Klasse 1B Empfehlung besteht für PAH Patienten, welche den WHO-FC II oder III zugehörig sind.⁴⁵

Aktuelle Empfehlung für ERAs sowie auch den PDE5-Is Sildenafil und Tadalafil und dem SGC Riociguat besteht für Patienten mit PAH aus den WHO- FC II und III, eingeschränkt auch für WHO-FC IV. Prostazyklin- Analoga werden erst ab WHO- FC III empfohlen, stellen jedoch mit Epoprostenol den einzigen Wirkstoff, welcher bei WHO-FC IV eine Klasse 1A Empfehlung besitzt.⁴⁵

Die Auswahl geeigneter Medikamente, sowie auch die Mono- oder Kombinationstherapie richtet sich zunächst nach dem Ergebnis der Vasoreagibilitätstestung. Bei negativem Ergebnis wird nach kardiopulmonalen Begleiterkrankungen geschaut. Sollten keine vorliegen entscheidet sich nach dem individuellen Risiko (siehe Tabelle 2) welche Kombinationstherapie begonnen wird. In den aktuellen ESC/ ERS Leitlinien besteht für Patienten mit idiopathischer, erblicher oder medikamenten- induzierter PH ohne kardiopulmonale Begleiterkrankungen die Empfehlung direkt mit einer Kombinationstherapie aus entweder Ambrisentan und Tadalafil oder Macicentan und Tadalafil zu beginnen.⁶⁸

Bei Vorliegen kardiopulmonaler Begleiterkrankungen wird in allen Risikogruppen die Monotherapie mit PDE5-Is oder einem ERA empfohlen.⁶⁸

Nach der Einleitung medikamentöser Therapie soll nach 3-6 Monaten eine Re-Evaluation zur Überprüfung des Erfolges stattfinden.¹⁴⁶ Je nach Risiko (siehe Tabelle 3) wird die Therapie dann durch eine medikamentöse Ergänzung eskaliert oder beibehalten.⁶⁸

Eine Klasse 1 Level C Empfehlung zur Nutzung von Langzeit- Sauerstoff (LTOT) besteht bei Patienten mit PAH, deren arterieller pO_2 (p_aO_2) < 60 mmHg liegt.⁶⁸ Auch die Nutzung von Sauerstoff auf Flugreisen hat in der ESC/ ERS Leitlinie Patienten mit p_aO_2 < 60 mmHg eine Klasse 1 Level C Empfehlung erhalten.⁶⁸

1.1.6.3 Operative Therapie

Die pulmonale Endarteriektomie (PEA) stellt eine kurative Methode für Patienten mit CTEPH dar.^{20,75,82,112} Weiterhin bleibt auch die Lungentransplantation für Patienten bei denen andere Therapie im Verlauf versagt eine mögliche Option.^{148,152} Patienten, bei denen diese Möglichkeit erwogen werden könnte, sollen frühzeitig an ein Transplantationszentrum angebunden werden. Als Operationsverfahren ist die bilaterale Lungentransplantation der aktuelle Standard.⁶⁴

1.1.6.4 Risiko Abschätzung

Zum Erstellen eines individuellen Risikoprofils eignen sich einige Messwerte bzw. Klassen-Einteilungen. In den ERS/ ESC Richtlinien von 2022 findet sich eine tabellarische Einteilung zum Bestimmen des Risikos⁶⁸, dargestellt in Tabelle 2. Im 6. Weltsymposium für pulmonale Hypertonie 2018 findet sich die bisherige Einteilung, dargestellt in Tabelle 3.¹⁴⁷ Diese Risikoabschätzung soll zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit genannten ausführlichen Modellen geschehen.⁶⁸ Diverse Instrumente werden von unterschiedlichen internationalen und nationalen Fachgesellschaften und PH- Zentren verwendet. Europäisch gibt es als Beispiel auf Grundlage der COMPERA Datenbank ein Instrument. Zu nennen sind auch der REVEAL-Score, sowie Scores des schwedischen PH- Register (SPAHR) oder dem französischen PH- Netzwerk (FPHN). Gemeinsam ist allen, dass sie eine vergleichbare Effektivität in der Risikoberechnung der 1- Jahres Sterblichkeit aufweisen.¹⁴⁷

Prognosekriterium (erwartete 1- Jahres Sterblichkeit)	Geringes Risiko (< 5%)	Mittleres Risiko (5- 20%)	Hohes Risiko (>20%)
Zeichen des Rechtsherzversagens	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden	vorhanden
Fortschreiten von Symptomen und klinischen Manifestationen	Nein	Langsam	Schnell
Synkopen	Nein	vereinzelt	Wiederholend
WHO funktionelle Klasse	I, II	III	IV
6- Minuten Gehstrecke	> 440m	165 – 440 m	< 165 m
Kardiopulmonaler Belastungstest (CPET)	Spitzen VO ₂ >15 ml/min/kg	Spitzen VO ₂ 11-15 ml/min/kg	Spitzen VO ₂ < 11 ml/min/kg

	VE/VCO ₂ Slope < 36	VE/VCO ₂ Slope 36- 44	VE/VCO ₂ Slope > 44
NT-pro BNP	< 300 ng/l	300–1100 ng/l	> 1100 ng/l
BNP	< 50 ng/l	50–800 ng/l	> 800 ng/l
Echokardiografie	RA Fläche < 18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/mmHg Kein Perikarderguss	RA Fläche 18- 26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19- 0,32 mm/mmHg Minimaler Perikarderguss	RA Fläche > 26 cm ² TAPSE/sPAP < 0,19 mm/mmHg Mittelgroßer oder großer Perikarderguss
Kardiale Magnetresonan- z-Bildgebung (cMRI)	RVEF >54% SVI >40 ml/m ² RVESVI <42 ml/m ²	RVEF 37-54% SVI 26-40 ml/m ² RVESVI 42-54 ml/m ²	RVEF <37% SVI <26 ml/m ² RVESVI >54 ml/m ²
Hämodynamik	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 L/min/m ² SVI >38 ml/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8-14 mmHg CI 2,0-2,4 L/min/m ² SVI 31-38 ml/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2,0 L/min/m ² SVI <31 ml/m ² SvO ₂ < 60%

Tabelle 2 Ausführliches Modell der Risikoabschätzung der PAH nach ERS/ESC 2022⁶⁸

Prognosekriterium	Geringes Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
WHO funktionelle Klasse (WHO- FC)	I, II	III	IV
6- Minuten Gehstrecke (6MWD)	> 440m	165 – 440 m	< 165 m
NT-pro BNP	< 300 ng/l	300–1400 ng/l	> 1400 ng/l
BNP	< 50 ng/l	50–300 ng/l	> 300 ng/l
RAP	< 8 mmHg	8–14 mmHg	> 14 mmHg
CI	≥ 2,5 l/min/m ²	2.0–2.4 l/min/m ²	< 2.0 l/min/m ²
SvO₂ (gemischt-venöse Sauerstoff- Sättigung)	> 65 %	60–65%	< 60%
	Bei Vorliegen von mindestens 3 Kriterien dieser Gruppe und keinem Kriterium der Gruppe hohes Risiko	Weder die Kriterien eines geringen noch eines hohen Risikos liegen vor	Bei Vorliegen von mindestens 2 Kriterien dieser Gruppe, CI oder SvO ₂ muss beinhaltet sein

Tabelle 3 Risikoeinteilung der PAH nach dem 6. Weltsymposium für pulmonale Hypertonie 2018¹⁴⁷

Die Erhebung eines solchen Score kann nicht nur bei der initialen Diagnosestellung zur Einleitung der Therapie hilfreich sein, sondern bietet auch ein Instrument der Re-Evaluierung einer solchen. Bestes anzustrebendes Ziel der Therapie sollte die Überführung in die geringe Risikogruppe sein und den Status dort zu erhalten.^{45,68} Zur Überwachung und Evaluation in Kontrollintervallen empfehlen die ERS/ ESC Leitlinien 2022 ein einfacheres 4- Säulen Modell (Tabelle 4).

Prognosekriterium	Geringes Risiko	Mittel-geringes Risiko	Mittel- hohes Risiko	Hohes Risiko
zugewiesene Punkte	1	2	3	4
WHO-FC	I oder II		III	IV
6MWD	> 440m	320 – 440m	165 – 319m	< 165m
NT-pro BNP	< 300 ng/l	300 – 649 ng/l	650 – 1100 ng/l	> 1100ng/l
BNP	< 50 ng/l	50 – 199 ng/l	200 - 800 ng/l	> 800 ng/l

Tabelle 4 Einfaches 4- Säulen Modell der Risikoabschätzung der PAH nach ERS/ESC 2022⁶⁸

1.1.6.5 Ziele für die Therapie

Als Hauptziel der Therapie ist das Erreichen und Halten des Status „geringes Risiko“ zu setzen.⁶⁸ Dies geht meist mit guter Belastbarkeit, guter Lebensqualität (QoL) sowie guter RV- Funktion einher. Die 1- Jahres Sterblichkeit in dieser Gruppe ist gering.

Patienten sollen durch eine Therapie funktionell möglichst in WHO- FC II oder besser klassifiziert werden können. Seit dem 5. PH- Weltsymposium ist noch eine 6- Minuten- Gehstrecke von $\geq 440\text{m}$ angegeben, der Wert entstammt der größten gemessenen Kohorte.⁷

In einer 2020 veröffentlichten Arbeit zur Überprüfung des Langzeitüberlebens bei aktuellen Therapiezielen wurde gezeigt, dass eine Gehstrecke im 6MWD von 440m im Vergleich zu 380m eine bessere Langzeit- Prognose vorhersagt. Zudem ist die Prognose günstig, wenn es gelingt die Patienten in WHO- FC I oder II zu überführen. Beide Ziele gemeinsam, also WHO- FC I oder II und zusätzlich eine Gehstrecke $\geq 440\text{m}$ sind das Therapieziel mit dem besten Langzeit- Überleben.⁶²

1.2 Physiologische Gesichtspunkte der Ventilation und Perfusion

Auf Meeresebene besteht die Atemluft aus folgenden fraktionellen Anteilen: Stickstoff 79,1%, Sauerstoff 20,9% und $< 0,04\%$ Kohlenstoffdioxid. Nach dem Dalton- Gesetz errechnet sich hieraus ein Sauerstoffpartialdruck (pO_2) von $\frac{20,9}{100} \times 760 \text{ mmHg} = 158,8 \text{ mmHg}$ (ca. 21,1 kPa). Der Partialdruck in den Alveolen der Lunge ist von der Ventilation und Perfusion abhängig. Der lungengesunde junge Erwachsene hat auf Meereshöhe

einen alveolären pO_2 von ca. 100 mmHg. Pro Atemzug werden ca. 10% des Gasgemisches in den Alveolen ausgetauscht, so bleiben die Partialdruckwerte dort weitgehend stabil. In der Pulmonalarterie besteht ein pO_2 von etwa 40 mmHg, nach Passage der Alveolen, also nach weitgehendem Herstellen eines Diffusionsgleichgewichtes beträgt der pO_2 in der Pulmonalvene ungefähr 90 mmHg.⁴ Der Gasaustausch erfolgt auf der Kontaktstrecke der Kapillaren und Alveolen. Ein Diffusionsgleichgewicht ist beim Lungengesunden bereits nach $\frac{1}{3}$ der Kontaktzeit erreicht.⁴ Bei erhöhtem Sauerstoffbedarf des Organismus erhöht sich als Folge auf ein steigendes Herzzeitvolumen auch die Lungendurchblutung und die Kontaktzeit nimmt, infolge des Anstiegs der Strömungsgeschwindigkeit, ab. Auch der Druck in den Pulmonalarterien ist demzufolge leicht erhöht. Der Körper nutzt dies aus, um zusätzliche Lungenkapillaren zu eröffnen, dies wird als kapilläres Recruitment bezeichnet. Dies ist eine Besonderheit der Lungengefäße, welche keine vasokonstriktive Autoregulation wie beispielsweise Niere oder Gehirn besitzen. Sie werden bei Zunahme der Lungendurchblutung druckpassiv weitgestellt. So kann gewährleistet werden, dass auch in solchen Fällen ein Diffusionsgleichgewicht zum Ende der Kontaktstrecke besteht. Pathophysiologische Veränderungen, welche zu Verminderung dieser passiven Dehnbarkeit führen, resultieren in einer pulmonalen Hypertonie.⁴

1.2.1 Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion

Des Weiteren ist die hypoxische Vasokonstriktion (HPV) ein wichtiger Mechanismus unserer Lunge, welcher sich in einem Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks widerspiegelt.⁸³ Durch diese HPV kommt es bei einem Abfall des pO_2 auf alveolärer Ebene zu einer Vasokonstriktion der versorgenden Gefäße, wodurch die Durchblutung gedrosselt und somit die Perfusion der Ventilation angepasst wird (Euler- Lijstrand-Mechanismus).^{4,108} Somit werden vornehmlich die Bereiche der Lunge perfundiert, welche einen hohen alveolären pO_2 aufweisen und für den Gasaustausch von höherem Nutzen sind.^{74,98} Vor Allem beim Aufenthalt in großer Höhe kommt es durch den gesunkenen pO_2 aufgrund des niedrigeren Luftdrucks zu einer solchen Reaktion kommen, welcher die gesamte Lunge betrifft.⁴ Trotz vieler Jahre der Forschung kann man keinen einzelnen Mechanismus für diesen Vorgang verantwortlich machen, dies ist weiterhin Teil der Forschung.^{140,154} Effektorzellen sind die glatten Gefäßmuskulzellen der präkapillären Pulmonalgefäße (PASMC).³⁰ Die HPV verläuft in mindestens zwei Phasen, einer Initialphase, welche nach Sekunden beginnt und nach Minuten ihr Maximum erreicht und einer Phase, welche nach 30 bis 120 Minuten manifest wird und anhaltend ist.¹⁵⁸

1.2.2 Druckveränderungen in der Höhe

Die Atmosphärenluft auf Meereshöhe setzt sich wie genannt aus 79,1% Stickstoff (N₂), 20,9% Sauerstoff (O₂) und 0,04% Kohlenstoffdioxid (CO₂) zusammen. Nach Anwendung des Dalton- Gesetz besteht bei normalem Luftdruck (auf Meereshöhe) von 760 mmHg ein Sauerstoffpartialdruck in der Einatemluft (p_iO₂) von 158,8 mmHg. Im Alveolarraum besteht unter o.g. Bedingungen noch ein pO₂ von ca. 100 mmHg.⁴

Unter zunehmender Höhe nimmt der Luftdruck kontinuierlich ab, auf 5500 m hat sich der pO₂ in der Atmosphärenluft halbiert. Auf 2000m Höhe beträgt der pO₂ in der Umgebungsluft noch ca. 120 mmHg und auf Höhe der Spitze des Mount Everest (8845m Höhe) weitaus weniger, ca. 53 mmHg.⁴

Um die Sauerstoffpartialdrücke im Alveolarraum (p_AO₂) zu ermitteln benötigt man die alveoläre Gasgleichung: $p_{A}O_2 = p_iO_2 - \left(\frac{p_{ACO_2}}{RQ}\right)$, wobei der p_iO₂ den pO₂ in wasserdampfgesättigter Inspirationsluft beschreibt und RQ den respiratorischen Quotient, errechnet aus $\frac{\text{abgeatmete Menge CO}_2}{\text{verbrauchte Menge O}_2}$. Der RQ liegt bei typischer Mischkost bei ungefähr 0,8.⁴ Wenn man nun davon ausgeht, dass der Körper kontinuierlich einen alveolären Kohlenstoffdioxid- Partialdruck (p_ACO₂) von 40 mmHg aufrecht erhalten würde, ist es möglich die unterschiedlichen alveolären Sauerstoffpartialdrücke auf verschiedenen Höhen zu berechnen.⁴

Meereshöhe: $p_{A}O_2 = 150 - \left(\frac{40\text{mmHG}}{0,8}\right) = 100 \text{ mmHg}$

Auf 2000m Höhe: $p_{A}O_2 = 115 - \left(\frac{40\text{mmHG}}{0,8}\right) = 65 \text{ mmHg}$

auf 4500 m Höhe: $p_{A}O_2 = 92 - \left(\frac{40\text{mmHG}}{0,8}\right) = 42 \text{ mmHg}$, welches die höchste geografische Höhe darstellt, auf der Menschen dauerhaft leben.

auf 8845m Höhe: $p_{A}O_2 = 44 - \left(\frac{40\text{mmHG}}{0,8}\right) = -6 \text{ mmHg}$, wobei dieses Ergebnis natürlich unmöglich ist (Höhe Mount Everest)

Der alveoläre pO₂ beträgt auf 2000m nur noch zwischen 64 – 74 mmHg, unter diesen Umständen ist das Hämoglobin im arteriellen Blut noch immer zu > 90% mit Sauerstoff gesättigt. Bereits auf 3000m Höhe beträgt der p_AO₂ nur noch ca. 60 mmHg.¹³² Um den dort bestehenden Abfall des p_AO₂ zu tolerieren, benötigt der menschliche Körper diverse Methoden der Akklimatisierung.⁸⁵ Die Diffusion von Sauerstoff zwischen Alveole und Kapillare ist bei erniedrigtem alveolären Sauerstoffpartialdruck eingeschränkt.¹⁵⁶ Dies führt nachfolgend zu einem erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und einer erniedrigten arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂) im gesamten Organismus. Aus der Gefahr der Minderversorgung des Organismus resultiert das Risiko zellulärer Hypoxie und Organdysfunktion.⁸⁵ Ein Abfall des pO₂ auf beispielsweise 60 mmHg

aktiviert die Chemosensoren (im Glomus caroticum und den Glomera aortica).⁴ Es resultiert eine Hyperventilation mit Hypokapnie und ein Anstieg des pH- Wertes.^{5,132} Auch eine Reihe weiterer Mechanismen setzen auf höherem Niveau ein. Als Anpassung erfolgt eine renale Kompensation der respiratorischen Alkalose durch vermehrte Bikarbonat Ausscheidung.¹³² Durch die bestehende Alkalose verschiebt sich die Sauerstoffbindungskurve nach links, wird jedoch durch vermehrte Bildung von 2,3-Bisphosphoglycerat wieder ausgeglichen.^{5,132} Des Weiteren kommt es in der Niere über einen Anstieg von Hypoxie- induzierten- Faktoren zur Steigerung der Erythropoetin Ausschüttung und es findet sich eine erhöhte Zahl Retikulozyten im Blut.^{85,132,150} So steigt bei einem Aufenthalt $\geq 2500\text{m}$ Höhe nach einiger Zeit die Erythrozytenzahl, der Hämoglobingehalt (Hb) und der Hämatokrit (Hkt).⁸⁵ Durch Anstieg des Hämoglobingehaltes im Blut findet sich in der Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität ein adäquates Mittel zur Kompensation.

Eine weitere Folge ist die Höhendiuurese, denn die Hypoxie hemmt außerdem das Renin-Angiotensin- Aldosteron- System (RAAS), sodass die Niere vermehrt Na^+ und Wasser ausscheidet. Das Plasmavolumen nimmt ab und der Hkt steigt.^{85,132}

1.2.3 Pathologische Komplikationen in der Höhe

1.2.3.1 AMS (Acute Mountain Sickness)

Die AMS wird definiert als das Vorliegen von anhaltenden Kopfschmerzen mit gastrointestinalen Symptomen, Schwindel, Schlafstörung oder Erschöpfung und/ oder Abgeschlagenheit bei Personen, welche unlängst in großer Höhe angekommen sind.^{16,83}

Die Symptomatik beginnt in der Regel binnen den ersten 6 Stunden nach Ankunft und nimmt nach ca. 72 Stunden wieder ab. Vorausgesetzt die Person kann sich erholen und die Höhe wird gehalten. Diagnosestellung wird durch den Lake Louis Score durchgeführt, welcher zum Teil aus eigenen Angaben und zum anderen Teil aus klinischen Untersuchungsergebnissen zusammengesetzt wird. Wenn bei der Selbsteinschätzung mehr als 4 Punkte erreicht werden oder die Gesamtpunktzahl größer als 5 ist liegt eine AMS vor. Die vorliegende Pathophysiologie ist noch nicht hinreichend untersucht, auf jeden Fall spielt die Hypoxie dabei aber eine entscheidende Rolle. Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen legen eine Beteiligung des ZNS nahe.^{72,96}

1.2.3.2 HACE (High Altitude Cerebral Edema)

HACE kann entweder als schwerwiegende Folge von AMS oder HAPE (High Altitude Pulmonary Edema) auftreten oder auch ohne diese Faktoren einsetzen. Die Diagnose wird nach einer kürzlichen Zunahme von Höhe gestellt, wenn bei den Personen

entweder eine Bewusstseinsveränderung oder eine Ataxie bei vorliegender AMS eintritt oder beides ohne AMS. Pathophysiologisch begründet wird HACE durch vorwiegend drei Mechanismen.

1. Hypoxisch bedingte zerebrale Vasodilatation gekoppelt mit möglicher Beeinträchtigung des zerebralen Blutflusses.
2. Störung der Blut- Hirn- Schranke durch hypoxisch freigesetzte Mediatoren wie z.B. VEGF und CGRP.
3. Druckerhöhung durch ungenügende Pufferfähigkeit im Kopf.

Sympathisch getriggerte Steigerung der ADH (Antidiuretisches Hormon) und Aldosteron Spiegel fördern die Salz- und Wasserretention, was zusätzlich ein möglicher Faktor für Ödembildung sein kann. Nach Diagnosestellung muss der Patient direkt als Notfall wieder auf niedrigere Höhen gebracht werden.^{72,96}

1.2.3.3 HAPE

Ein HAPE tritt meistens in den ersten 4 Tagen nach Erreichen großer Höhe auf. Diagnosestellung erfolgt, wenn zwei der folgenden Symptome vorliegen: Ruhedyspnoe, Husten, Brustenge, Abgeschlagenheit und/ oder verminderte Belastbarkeit. Dazu müssen zwei der folgenden Zeichen vorliegen: Pfeifen oder Knistern in mindestens einem Lungenlappen, Zyanose, Tachypnoe oder Tachykardie. Nachweise finden sich in der Regel auch im EKG (Elektrokardiogramm), so zum Beispiel Sinustachykardie und Rechtsherzbelastungszeichen. Als zentrale pathophysiologische Ursache wird hier die Erhöhung des PAP infolge der hypoxischen Vasokonstriktion gesehen. Aus diesem Grund ergibt sich als logisches Therapieziel die Senkung des pulmonal arteriellen Drucks. Dies kann entweder durch Verminderung der Aufenthaltshöhe oder der Gabe von Sauerstoff erreicht werden. Auch Medikamente die direkt auf die Vasokonstriktion im Lungenkreislauf wirken eignen sich als Maßnahme.^{72,79,96}

1.3 Flugphysiologie

Die Zahl an Flugreisenden nimmt ständig zu, so wollen auch immer mehr Patienten mit respiratorischen Erkrankungen fliegen.⁸⁶ Jedes Jahr gibt es über 2,75 Milliarden Flugreisende.¹⁰⁵ Nach Schätzungen der WHO reisen ungefähr 35 Millionen Menschen auf Höhen über 3000 m.⁸⁵ Immer häufiger kommt dementsprechend beim Arzt die Frage nach der Flugtauglichkeit dieser lungenkranken Patienten auf. Die Normalen Passagierflugzeuge sind so gebaut, dass der Kabinendruck ein Druckniveau von 2438 m nicht übersteigt.¹⁰⁷ Die Sauerstofffraktion in der Inspirationsluft ist geringer als auf Meereshöhe.¹²¹ Selbst gesunde Personen haben unter diesen Bedingungen einen Sättigungsabfall.¹⁴⁹ Nach einer Studie aus Aviation, Space and Environmental Medicine

mit gesunden Probanden wird der normale Kabinendruck auf Höhen zwischen 1524 und 2438 m eingestellt. Dies ist ein Kompromiss zwischen hohen Kosten eines weiteren Druckausgleichs und der Gefahr von Hypoxie. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung fiel von $98 \pm 0,5 \%$ auf $95 \pm 0,6 \%$. Der PAPs nahm im Flug um circa 6 mmHg auf 33 mmHg zu, also um ca. 20%. (gemessen via Echokardiografie).¹³⁹

Gesunde Menschen können diese Veränderungen ohne merkliche Hypoxie tolerieren, jedoch besteht eine Erhöhung der Belastung für Patienten mit bereits bestehenden respiratorischen Vorerkrankungen.¹⁰⁰

1.3.1 Fliegen mit kardiorespiratorischen Einschränkungen

Für den gesunden Menschen ist das gesundheitliche Risiko eines Fluges gering, ungefähr alle 604 Flüge kommt es zu einem medizinischen Notfall.³⁵

Die Symptomatik medizinischer Ereignisse beinhaltet ca. 12% respiratorische Probleme, am meisten kommt es mit 37,4% zu Synkopen.^{35,105}

65% der Zwischenfälle auf Flügen beruhen auf bereits bestehenden Vorerkrankungen.¹¹⁷

Ganz aktuell liegt eine Stellungnahme der British Thoracic Society (BTS) zu Patienten mit respiratorischen Erkrankungen auf Flugreisen vor.

Zunächst besteht die Empfehlung, dass alle Patienten mit ihrem behandelnden Pulmologen Rücksprache halten und aktuelle Untersuchungsparameter sowie der klinische Verlauf beurteilt werden sollten. Anhand des vorliegenden Status soll dann, ggf. ergänzend durch Erhebung von z.B. S_pO_2 bei Raumluft in Ruhe, Verhalten im 6MWT bis hin zum HCT die körperliche Eignung für eine Flugreise prognostiziert werden. Pauschal lässt sich kein einheitlicher Algorithmus für alle pulmonalen Erkrankungen beschreiben, da die Pathophysiologie weit gefächert ist. Jedoch gibt es häufig spezielle Empfehlungen der Fachgesellschaften der einzelnen Erkrankungen.

Nach entsprechenden Untersuchungsergebnissen kann dann im besten Fall von einer Flugreise zu- oder abgeraten werden oder zusätzlicher Sauerstoff während des Fluges empfohlen werden. Grob umrissen gilt, je stabiler die Erkrankung ist und je milder der Verlauf, desto weniger medizinische unerwartete Ereignisse sind zu erwarten. Bei akuter Exazerbation oder kürzlich voraus gegangener Komplikation wird von Flugreisen abgeraten.²³

Die größte Datenlage findet sich bei pulmonalen Grunderkrankungen zu COPD-Patienten. Kardial beeinflussend auf pulmonale Hypertonie sind insbesondere die Linksherzerkrankungen (Grundlage der PH-Gruppe 2), repräsentativ stelle ich hier die Datenlage zu Patienten mit Herzinsuffizienz vor.

1.3.1.1 Fliegen mit COPD

Im Vergleich zu Gesunden haben Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD ein erhöhtes Risiko auf Flugreisen eine Hypoxämie zu entwickeln.³⁵ Eine Studie aus dem Jahr 2010 verglich 391 Patienten mit COPD und 184 Patienten ohne COPD. Es zeigte sich, dass bei 25% der COPD Patienten Symptome während Flügen aufgetreten sind, welche zu einer Hypoxie passen. Das Risiko von Dyspnoe oder Luftnot während eines Fluges zeigte sich signifikant erhöht.³³

2007 publizierten R.K. Croker et al.²⁴ die Ergebnisse zur Sicherheit auf Flugreisen von 616 Patienten, welche mit Lungenerkrankungen Flugreisen bestritten. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in Großbritannien multizentrisch durch 58 Lungenfachärzte. Alle inkludierten Patienten waren somit in pulmologisch fachärztlicher Betreuung. Die Auswertung erfolgte über einen Fragebogen, auf welchem Symptome, Sauerstoff während des Fluges oder Notwendigkeit medizinischer Hilfe abgefragt wurde. Die größte Gruppe stellten die Patienten mit COPD dar, jedoch waren z.B. auch Patienten mit Diffus parenchymatösen Lungenerkrankungen (DPLD), Asthma, Bronchiektasen und Sarkoidose dabei.²⁴

Das Resultat dieser Auswertung zeigte, dass die Sterblichkeit binnen 1 Monats nach der Flugreise < 1% lag. Auf einem Flug verstarb kein einziger Patient. Das zweite wesentliche Ergebnis war die Tatsache, dass auch binnen 4 Wochen nach dem Flug keine vermehrte außerplanmäßige medizinische Versorgung als davor in Anspruch genommen werden musste. Als häufigstes symptomatisches Problem während des Fluges wurde von 18% der Patienten Atemnot angegeben.²⁴

Robson et al zeigten in klinischen Tests im Jahr 2008, dass Personen, welche auf Meeresebene einen S_pO_2 von >95% haben auch im HCT nicht unter einen S_pO_2 von <90% sanken. Als Schlussfolgerung sollte also auch die Sauerstoffsättigung in der Kabine bei dieser Gruppe nicht unter 90% S_pO_2 fallen.¹²² Diese Studie bestand aus 131 Patienten, die Mehrheit hatte COPD als Grunderkrankung (74 Patienten).

Die Studienergebnisse sind in Bezug auf die Prognose des respiratorischen Verhaltens im Flugzeug bei COPD-Patienten alles andere als einheitlich. Einige Studien zeigen Korrelationen zwischen erhobenen Parametern auf Meeresebene, andere widerlegen diese.¹³¹

Eine weitere Publikation als Empfehlung für Patienten, die mit respiratorischen Erkrankungen auf Flugreise gehen möchten, kommt auch von der British Thoracic

Society (BTS) im Jahr 2011.^{77,131} Darin findet sich ein Algorithmus zur Empfehlung ob und mit welchen Hilfsmitteln eine Flugreise angetreten werden sollte. Es werden Kontraindikationen angegeben, unter welchen von vornherein schon von Flugreisen abgeraten wird. Dazu zählen zum Beispiel erhebliche Hämoptysen oder ein LTOT-Bedarf von $\geq 4\text{L/min}$ auf Meeresniveau. Des Weiteren gibt es eine Aufzählung, welche Patienten als Hochrisikopatienten vorab weitere Abklärung erhalten sollten. Als solche gelten zum Beispiel Patienten, welche auf vorangegangenen Flugreisen schon erhebliche respiratorische Symptomatik zeigten oder unter schwerer COPD mit $\text{FEV}_1 < 30\%$ leiden. Sollte auf Meeresniveau schon LTOT-Bedarf bestehen wird empfohlen die Flussrate im Flugzeug zu verdoppeln. Auch wird unter bestimmten Voraussetzungen ein HCT empfohlen, um die physischen Voraussetzungen unter Belastung zu erfassen.⁷⁷

In selber Publikation wird auch PH- Patienten mit NYHA Klasse III und IV empfohlen auf Flugreisen Sauerstoff zu verwenden.¹³¹

Auch werden Grenzwerte genannt, bei Unterschreitung derer es empfohlen wird, zusätzlichen Sauerstoff während Flugreisen zu benutzen. Als Grenzwert für den P_aO_2 wird 50 mmHg angegeben, die Grenze des S_pO_2 liegt bei 85% Sättigung. Diese Angaben beruhen jedoch auf gemeinsamen Erfahrungen und nicht auf evidenzbasierten Studien.

Edvardsen et al. führten 2012 eine Studie mit 100 Patienten mit COPD durch. Ziel war es, einen aussagekräftigen Algorithmus zu finden, unter welchen respiratorischen Voraussetzungen es empfohlen ist auf Flugreisen zusätzlichen Sauerstoff zu verwenden. Der entstandene Algorithmus beinhaltet S_pO_2 in Ruhe, 6MWT und HAST.³¹

2013 untersuchten Edvardsen et al. die Übertragbarkeit der Ergebnisse simulierter Hypoxie auf 2438m Höhe auf die Auftretenswahrscheinlichkeit respiratorischer Symptome auf Flugreisen bei COPD-Patienten.³⁴ In die Studie eingeschlossen waren 82 Patienten. Als Ergebnis zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen im HAST und Symptomen während des Fluges.³⁴

Eine gemeinsame Publikation aus dem Jahr 2015 von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) beinhaltet Empfehlungen für COPD-Patienten.

Bei Patienten, welche in Ruhe ein Sauerstoffsättigung $< 92\%$ haben, sollte zusätzliche Diagnostik in Form von z.B. Gehtests, HAST oder HCT erfolgen, um ggf. einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf bei Kabinenverhältnissen zu ermitteln. Eine genaue Prognose lässt jedoch selbst dies nicht zu.

In jedem Fall wird es Patienten, welche bereits auf Meeresebene eine bestehende LTOT-Therapie haben, einheitlich empfohlen auch auf Flugreisen zusätzlichen Sauerstoff zu nutzen. Richtwert ist eine Erhöhung des Sauerstoffflusses um 2L/min im Flugzeug.¹⁷

Im aktuellen GOLD Report der Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease aus dem Jahr 2022 wird angegeben, dass bei Patienten mit einem Ruhe $S_pO_2 > 95\%$ sowie einer Sauerstoffsättigung im 6MWT von $> 84\%$ ohne Sauerstoff fliegen könnten.³² Jedoch wird auch darauf hingewiesen, dass trotz eines solch guten Sauerstoffsättigungswertes schwere Hypoxämie auf dem Flug auftreten kann.⁴⁸ Bei Patienten mit bereits bestehender LTOT- Therapie werden Flugreisen nur bei absoluter Notwendigkeit empfohlen.³⁵

1.3.1.2 Fliegen mit Herzinsuffizienz

Zum Fliegen von Patienten mit isolierter Linksherzinsuffizienz gibt es aktuell keine Empfehlungen. Für die gesamte Erkrankung der Herzinsuffizienz liegen im Bezug auf Flugreisen wenige Daten und Empfehlungen vor.

Ingle et al. erhoben 2010 über einen Fragebogen die Erfahrungen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf Flugreisen. Die Bögen von 464 Personen lagen vollständig vor und konnten ausgewertet werden. 252 Personen waren seit der Diagnose auf mindestens einer Flugreise unterwegs. 89 dieser 252 Personen gaben gesundheitliche Beschwerden im Rahmen der Reise an, die meisten Beschwerden der Patienten wurden am Zielort angegeben. Jedoch auch 8 davon direkt während des Fluges. Von diesen 8 Patienten war bei 3 die Luftnot so stark, dass noch auf dem Flug zusätzlicher Sauerstoff appliziert werden musste.⁷³

Im Jahr 2013 untersuchten Hobkirk et al. die Resultate einer verminderten Sauerstoff-Einatmung über 1 Stunde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Klasse NYHA II und III, zum Abschätzen der Auswirkung auf Flugreisen. Der Sauerstoffanteil der Inspirationsluft wurde auf 15% reduziert um die Verhältnisse in einer Flugzeugkabine (Äquivalenter Höhe 2438m über dem Meeresspiegel) zu simulieren. Die Untersuchung führte bei keinem Probanden zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik.⁶³

Eine Arbeitsgruppe der British Cardiovascular Society publizierte 2015 eine Arbeit über die Leistungsfähigkeit auf Flugreisen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Bezüglich der Fähigkeit 1 Stunde (Kurzstrecke) zu fliegen wurden die Ergebnisse von Hobkirk aus dem Jahr 2013 zitiert. Längere Flüge bis 7 Stunden würden von Patienten

mit milder oder moderater stabiler Herzinsuffizienz (NYHA 2) ohne Dyspnoe oder Blutdruckentgleisungen toleriert.¹³⁸

Ganz aktuell, aus dem Jahr 2022 bestehen durch von Haehling et al. Empfehlungen zu Reisen mit Herzinsuffizienz. Stabile Patienten mit NYHA Klasse I – III sollten sicher reisen können. Jedoch sollte bei Patienten der NYHA Klasse III bei Flugreisen bereits über zusätzlichen Sauerstoff nachgedacht werden, bei Patienten der NYHA Klasse IV wird von Flugreisen abgeraten. Patienten mit einem S_pO_2 von $> 90\%$ auf Meeresebene benötigen in der Regel keinen Sauerstoff an Bord.⁵⁷

1.3.1.3 Fliegen mit pulmonaler Hypertonie

Die Datenlage zu PH- Patienten auf Flugreisen ist enorm begrenzt. Nicht einmal eine Hand voll repräsentativer Studien zu diesem Thema wurde veröffentlicht. Patienten mit pulmonaler Hypertonie gehören zur Hochrisikogruppe auf Flügen.^{127,149} Relevanz bei der Einschätzung der Sicherheit auf Flugreisen sollte immer die Dynamik der Erkrankung, kürzliche Verschlechterungen sowie Erfahrungen auf vorangegangenen Flugreisen haben.

2008 publizierte Mohr eine Übersicht zu Hypoxie von pulmonal Vorerkrankten Patienten auf Flugreisen. Empfohlen wird vor Flugreisen neben den Routineuntersuchungen Spirometrie, arterielle BGA, S_pO_2 , EKG und Hämoglobin Bestimmung. Durch diese Erhebungen soll der P_aO_2 des Patienten im Flugzeug abgeschätzt werden und auch ob zusätzlicher Sauerstoff während des Fluges genutzt werden sollte.

Ein P_aO_2 Wert ≥ 50 mmHg solle der Empfehlung nach bei Personen auf Flugreisen erreicht werden. Ein stabiler P_aO_2 von ≥ 70 mmHg auf Meeresebene gilt als ausreichend um dies in einer Umgebungshöhe von 2438m (Kabinenbedingungen) zu gewährleisten. Ein hohes Risiko für Komplikationen auf einem Flug wird für Patienten mit bestehender PH, aufgrund möglicher Hypoxie-getriggter pulmonalerarterieller Vasokonstriktion, ausgesprochen. Schwere PH der Klassen III und IV sollte eine Kontraindikation für Flugreisen darstellen, bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer PH der Klassen I und II wird die zusätzliche Verwendung von 2-4 L O_2 /min während des Fluges geraten. Auch die konsequente Fortführung der medikamentösen Therapie sowie eine minimale körperliche Belastung auf dem Flug ist von hoher Relevanz.¹⁰⁰

In einer großen retrospektiven Beobachtungsstudie wurde mittels Fragebögen die Erfahrung von Patienten auf Flugreisen von Thamm et al. 2011 erhoben. Vollständig konnten 430 Fragebögen ausgewertet werden. 179 Patienten (42%) waren seit der Diagnose bereits mindestens auf einer Flugreise gewesen, insgesamt wurden 20

unerwünschte Ereignisse (AE) angegeben, bei 7 davon waren medizinische Maßnahmen notwendig. Dyspnoe und periphere Ödeme waren, gefolgt von Abgeschlagenheit, die am meisten genannten Symptome. Die Basischarakteristika der Flieger mit solchen Ereignissen entsprachen dem Durchschnitt aller Flieger, genauso wie die prozentuale Rate der Personen mit zusätzlichem Sauerstoff während des Fluges. Die größte Zahl der eingeschlossenen Flieger waren Patienten mit IPAH, am häufigsten wurden die NYHA FC II und III angegeben. In dieser Gruppe der Flieger nutzten lediglich 4 zusätzlichen Sauerstoff an Bord, obwohl 7 angaben, bereits auf Meeresebene supportiven Sauerstoff zu verwenden.

Häufigste Gründe, welche die Nicht- Flieger angaben, waren eine reduzierte Belastbarkeit, Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffes, Abraten durch den behandelnden Arzt, sowie Angst vor Krankheitsverschlechterung oder kritischen Ereignissen.¹⁴⁴

2012 publizierten Roubinian et al. im CHEST ihre Studie über die Auswirkungen von Flugreisen auf Patienten mit PH. Angelegt war die Studie als prospektive Beobachtungsstudie mit 34 Patienten, welche zu bestimmten Flugzeiten Kabinendruck, S_pO_2 , Herzfrequenz sowie Symptome dokumentierten. 9 Personen entsättigten auf einen $S_pO_2 < 85\%$, 5 davon waren symptomatisch. 13 Personen berichteten insgesamt über Symptome während der Reise. Die Entsättigungen zeigten unter anderem einen Zusammenhang zum Kabinendruck äquivalent $> 1829m$ sowie der Flugdauer. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass Hypoxämie ein häufiges Problem von PH- Patienten auf Flugreisen darstellt. In der Studie entsättigten ca. $\frac{1}{4}$ der Teilnehmer auf S_pO_2 Werte $< 85\%$. Bei Patienten, die auf längere Flugreisen gehen oder bereits Sauerstoffbedarf haben, sollte auch auf Flugreisen die Nutzung von Sauerstoff in Erwägung gezogen werden.¹²⁷

Die einzige simuliert überwachte Studie zum Thema PH- Patienten auf Flugreisen fand durch Burns et al. 2013 statt. Sie untersuchten die Auswirkung von simulierter Hypoxämie bei PAH Patienten mittels HCT, zudem sollte die zu diesem Zeitpunkt bestehende Empfehlung, bei PH- Patienten der Klasse III und IV ohne weitere Untersuchungen zusätzlichen Sauerstoff während des Fluges zu geben, überprüft werden. Bei 36 Patienten mit postkapillärer PH wurde der P_aO_2 während HCT gemessen und geschaut, ob eine Vorhersage zur Verwendung von zusätzlichem Sauerstoff während des Fluges getroffen werden kann.

Die zu diesem Zeitpunkt bestehende Empfehlung bei FC III und IV ohne weitere Untersuchungen zusätzlichen Sauerstoff zu empfehlen, zeigte sich als fehlerhaft. Es

wurde dadurch mehr Patienten supportiver Sauerstoff empfohlen als nötig. Jedoch zeigten die Ergebnisse des HCT auch einen Sauerstoffbedarf bei einigen Patienten, welche vor der Studie, aber nach der Diagnose, asymptomatisch auf Flugreisen waren. Zusammengefasst stellten die Autoren fest, dass die bestehende Empfehlung nicht zielführend ist den wirklichen Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff auf Flugreisen zur Risikominimierung zu prognostizieren.¹²

In den aktuellen ESC/ ERS Leitlinien 2022 wird PH- Patienten mit einem $p_aO_2 < 60$ mmHg die Nutzung von Sauerstoff auf Flugreisen nach Klasse 1 Level C empfohlen. Auch sollte die Nutzung bei Patienten der WHO-FC III und IV in Betracht gezogen werden. Beschrieben wird auch, dass die Nutzung von 2L O_2 /min den verminderten Sauerstoffpartialdruck auf Werte auf Meeresebene anhebt. Zudem wird Patienten mit bereits bestehendem Sauerstoffbedarf nahegelegt, die Flussrate auf Flugreisen zu erhöhen.⁶⁸ Die Aussagen der Experten der letzten Kölner Konsensus Konferenz von 2016 decken sich mit den eben genannten.⁵⁴

1.4 Belastungen und Aufwand von Patienten vor Flugreisen

Es erfordert vorab einen gewissen Aufwand, um als „Risikopatient“ mit bestehender Lungenerkrankung auf Flugreise zu gehen. Das Wichtigste für eine sichere und komplikationslose Reise ist eine gute Planung im Voraus. Empfohlen wird ausreichend Medikation für den Flug im Handgepäck mitzuführen sowie eine Kopie der Krankengeschichte.¹⁴⁴ Es müssen möglicherweise Sauerstoff während des Fluges zugebucht oder Rollstühle angemeldet werden. Individuell muss mit der Fluggesellschaft abgeklärt werden, ob eigener Sauerstoff in kleinen Flaschen mitgeführt werden soll oder ob Sauerstoff von der Fluggesellschaft gestellt wird. Apparaturen wie Vernebler, Inhalatoren oder CPAP-Maschinen müssen genehmigt werden, bevor sie mit an Bord genommen werden können. Empfohlen ist auch den Status der Krankenversicherung zu überprüfen, um bei möglichen Komplikationen in der Luft nicht auf den Kosten sitzen zu bleiben. Über die Regularien der Mitnahme der notwendigen Medikation sollte sich ebenfalls im Voraus informiert werden und gegebenenfalls eine ärztliche Anordnung oder ein Arztbrief mitgeführt werden.¹⁵¹ Auch spezielles Applikationsmaterial sollte in solch einem Formular explizit genannt sein. Bei der Buchung sollte ein Gangplatz nahe den Toiletten gewählt werden, um die Möglichkeit der Mobilisation auf längeren Reisen ohne Hindernisse nutzen zu können.⁷⁷

1.5 Zielsetzung und Ausblick der Forschungsarbeit

Diese Dissertation hat folgende Ziele, welche mithilfe der erhobenen Daten aus der PEGASUS Studie verfolgt werden sollen.

1. Anhand der allgemeinen Fragebögen ist es innerhalb der Patientengruppe möglich, die generelle Bereitschaft auf Flugreisen zu gehen, abzufragen. Es soll eine Aussage getroffen werden, ob Flugreisen für PH- Patienten eine relevante Bedeutung haben.
2. Anhand der erhobenen Daten soll eine allgemeine Aussage über das gesundheitliche Risiko einer Flugreise von Patienten mit pulmonaler Hypertonie abgeschätzt werden.
Durch die Dokumentation unerwünschter oder gar behandlungsbedürftiger Ereignisse sollen die gesundheitlichen Hauptproblematiken auf Flugreisen dieser Patientengruppe ausgewertet und dargestellt werden.
3. Durch die Parameter, welche während des Fluges erhoben und protokolliert wurden soll ein Vergleich mit den Messdaten aus Routineuntersuchungen in der Klinik stattfinden um eine mögliche prognostische Aussagekraft zur Flugtauglichkeit zu ermitteln. Die aktuelle wissenschaftliche Datenlage erlaubt es noch nicht, durch am Boden erhobene Messergebnisse vorherzusagen, ob eine Flugreise für den individuellen Patienten ein erhöhtes Gesundheitsrisiko darstellt oder als unbedenklich eingestuft werden kann.
4. Ergänzend soll anhand der gewonnenen Daten eine Aussage getroffen werden können, ob ein Patient zusätzlichen Sauerstoff auf Flugreisen verwenden sollte. Andererseits kann PEGASUS unter Umständen auch aufzeigen unter welchen medizinischen Voraussetzungen Patienten stabil genug sind um ohne Sauerstoff zu fliegen.

2 Material und Methodik

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, welche in verschiedenen Ambulanzen, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten im deutschsprachigen Raum angebunden waren. Teilgenommen haben neben dem PH- Zentrum Gießen unter anderem Kliniken aus Berlin, Dresden, Hamburg, Heidelberg und Zürich. Zum Einschluss mussten die Patienten älter als 18 Jahre sein und an einer invasiv durch RHK gesicherten pulmonalen Hypertonie leiden. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in anschließender Tabelle 5.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter \geq 18 Jahre	Fehlende Einverständniserklärung
Schriftliche Einverständniserklärung	Zystische Fibrose
Invasiv gesicherte Pulmonale Hypertonie	Linksherzinsuffizienz mit LVEF < 45%
	Vorhofflimmern- oder flattern
	Aorten- oder Mitralklappenvitien (> moderat)
	Vorausgegangener Myokardinfarkt
	Koronare Bypässe
	Anämie (Hb < 8,0 g/dl)
	Malignome

Tabelle 5 Kriterien zur Teilnahme an der PEGASUS Studie

Die Patienten wurden zu Beginn der Studie, unabhängig von der Durchführung einer Flugreise, gebeten einen allgemeinen Fragebogen auszufüllen. Beim Antritt einer Flugreise wurde dann ein weiterer Dokumentationsbogen ausgehändigt.

Für die Auswertung liegt ein positives Ethik- Votum [204/16] von der Ethik- Kommission des Fachbereiches Humanmedizin der Justus- Liebig- Universität Gießen aus der Sitzung vom 20.10.2016 vor. Die Fragebögen werden im Folgenden detaillierter erläutert.

Die PEGASUS Studie ist eine rein beobachtende Patientenstudie. Bei gewünschter Teilnahme musste vom Patienten zuerst der Einwilligungsbogen unterschrieben werden. Diese Teilnahme konnte zu jeder Zeit widerrufen werden.

2.1 Allgemeiner Informationsbogen

Der allgemeine Informationsbogen informiert über das weitere Vorgehen während der Studienteilnahme und liefert die nötigen Kontaktnummern sowie E-Mail-Adressen.

2.2 Allgemeiner Fragebogen

Jeder Teilnehmer, egal ob er nun auf eine Flugreise geht oder nicht wird gebeten diesen Bogen auszufüllen und zunächst Informationen über die persönliche Einstellung gegenüber Flugreisen sowie bereits durchgeführte Reisen anzugeben. Es ist mit Checkboxen aber auch als Freitext möglich Gründe des Für und Wider anzugeben.

Der allgemeine Fragebogen erhebt darüber hinaus die persönlichen und allgemeinen Patientendaten (Basischarakteristika). Zudem ist die bestehende PH- Subgruppe mit aktueller Medikation anzugeben. Weitere wichtige Informationen sind die Frage nach

bestehendem Sauerstoffbedarf und das Erfassen der körperlichen Belastbarkeit. Diese beiden Parameter spielen auch für Flugreisen eine besondere Rolle.

Auch das PH- Zentrum, in dem der Patient angebunden ist wird erfragt, um ggf. im Verlauf mit dem betreuenden Pulmologen in Kontakt treten zu können.

2.3 Flugfragebogen

Der Flugfragebogen kommt zum Einsatz, wenn ein Patient auf Flugreise geht. Neben den Details zum Flug wie beispielsweise Ab- und Zielflughafen ist auch die Dauer des Fluges anzugeben. Die Nutzung von Sauerstoff während des Fluges und auch die Applikationsart werden erfragt. Beschwerden während und nach dem Flug können mit Notiz des entsprechenden Zeitpunktes und der Symptome beschrieben werden. Auch für die Angabe der Symptome besteht die Möglichkeit Checkboxen mit den häufigsten auftretenden Symptomen zu nutzen.

Dieser Bogen beinhaltet auch die Felder zur Dokumentation der pulsoxymetrisch erhobenen Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz. Zu diversen, selbst gewählten Zeitpunkten während des Fluges sowie bei Start und Landung kann somit ein patienten-individuelles Flugprofil beider Parameter erstellt werden.

Die hier erhobenen Daten spielen eine wesentliche Rolle für unseren primären Endpunkt Flugsicherheit, da wir versuchen mithilfe dieser Dokumentation im Abgleich mit routinemäßig erhobenen Messwerten in den Zentren Zusammenhänge herzustellen. Die Übertragbarkeit vorab erhobener Parameter auf die hämodynamische Situation des Patienten und das gesundheitliche Risiko in Bezug auf unerwünschte Ereignisse während einer Flugreise wäre ohne diesen Dokumentationsbogen nicht möglich.

2.4 Bogen zur Datenerfassung (Arzt)

Dies ist der zweite Bogen, den die fliegenden Patienten oder betreuenden Pneumologen erhalten, wenn sie nicht im PH- Zentrum Gießen angebunden sind. Der betreuende Arzt des Patienten kann uns so die letzten gemessenen Untersuchungswerte vor der Flugreise mitteilen, so können wir das Patientenprofil ergänzen und die Erfahrungen auf Flugreisen im Abgleich interpretieren. Die Daten der Gießener Patienten wurden anhand der zuletzt vor dem Flug durchgeführten Untersuchungen erhoben. Beim Rechtsherzkatheter wurden stets die Resultate aus der zweiten Basismessung verwendet.¹⁵⁹

Bei der Angabe der noch möglichen Treppenstufen und Etagen wurde in der Auswertung immer der Mittelwert aus den Angaben der Patienten genutzt. Falls ein Patient zwischen 2 NYHA- Klassen stand, wurde sich in der Auswertung für die niedrigere entschieden.

Zudem gibt es noch einen weiteren Fragebogen für das Kollektiv der Flieger, welcher aufgetretene gesundheitliche Ereignisse bei Behandlungsbedürftigkeit konkretisiert. Auch dieser ist für den jeweils betreuenden Arzt des Patienten, welcher im eingetretenen Fall nach der Flugreise konsultiert wird.

2.5 Fingerpulsoxymeter

Die Teilnehmer der Studie melden sich bei uns, wenn eine Flugreise geplant oder sogar bereits gebucht ist. Sofern die fliegenden Patienten kein eigenes Pulsoxymeter besitzen, besteht die Möglichkeit ein kostenfreies Exemplar von unserer Studienzentrale zu erhalten. Hierfür wurden speziell für die PEGASUS Studie Finger- Pulsoxymeter bestellt und gelagert. Das Modell ME5 der Firma medical ECONET Germany ist CE zertifiziert und für unseren Anwendungsbereich passend, da es die beiden Parameter Herzfrequenz [30-235 Herzschläge/min] und Sauerstoffsättigung [35-99% S_pO_2] ausgibt. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist das geringe Gesamtgewicht von nur 50 Gramm sowie die kompakte Größe, da das Gerät ja im Handgepäck mitgeführt werden muss.

2.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die rückgeführten Bögen pseudoanonymisiert als Datensätze in Microsoft Excel® gesammelt und durch die Statistiksoftware SPSS von IBM® ausgewertet. Auch die graphische Ausgabe der Ergebnisse erfolgte mit SPSS. Die deskriptive Darstellung der erhobenen Messwerte erfolgte durch Mittelwerte und \pm Standardabweichung (SD) bei normalverteilten und durch den Median und Angabe der 25; 75 Perzentile oder den IQR (als Differenz zwischen dem oberen und unteren Quartil) bei nicht- normalverteilten Parametern. Die Analyse von Zusammenhängen wurden mithilfe von Spearman- Korrelationen bei nicht- normalverteilten Daten durchgeführt (Korrelationskoeffizient ρ). Testergebnisse mit einem $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet, Ergebnisse bis zu einem $p < 0,15$ als knapp nicht signifikant. Zur Analyse des Überlebens in den verschiedenen Gruppen wurde die Kaplan- Meier- Methode, der Log- Rank Test sowie der Chi- Quadrat Test verwendet. Aufgrund multiplen Testens wurde die Bonferroni- Korrektur angewendet.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 253 Patienten, deren Einwilligungserklärungen zum Zeitpunkt der Auswertung für diese Dissertation vorlagen, berücksichtigt. Diese wurden in die beiden Gruppen Flieger (n=73) und Nicht- Flieger (n=180) unterteilt. Die Datenerhebung fand im Zeitraum von 01/2017 bis 10/2019 statt.

3.1 Charakterisierung der nicht fliegenden Kohorte (n=180)

Baseline Charakteristika	Mittelwert \pm SD/ Median [25;75 Perzentile]
Alter [Jahre]	62 \pm 13,8
Größe [cm]	171 \pm 8,7
Gewicht [kg]	78 \pm 22,5
Sauerstofftherapie JA	76
Liter/ Minute	3 [2;4]
6- MW SpO2 nach Belastung [% SpO2]	91 [84;96]
6- MW BORG Index nach Belastung	3 [2;5]
6- MW Wegstrecke [m]	382 [287;475]
MPAP [mmHg]	35,5 [29;45,3]
Cardiac Index [l/min/m ²]	2,7 [2,3;3,1]
PVR [dyn/s/cm ⁵]	410 [281;608]

Tabelle 6 Charakterisierung der nicht fliegenden Kohorte

Wie in Tabelle 6 dargestellt, waren in dieser Gruppe 180 Patienten eingeschlossen, davon 109 weiblich und 71 männlich. Die Mittelwerte der Größe waren 171 cm [SD 8,7] und des Gewichtes 78 kg [SD 22,5]. Beim Alter zeigte sich ein Mittelwert von 62 Jahren [SD 13,8]. Eine Sauerstofftherapie erhielten 76 Patienten, in Ruhe lag der mediane Bedarf bei 3L [2;4] und bei Belastung 4L [2; 5]. Aus den Resultaten des 6MWT, welche 143 der 180 Patienten angaben, ergab sich eine mediane Sauerstoffsättigung von 91% SpO₂ [84; 96], siehe Abb.1 sowie eine zurückgelegte Wegstrecke von 382m [287; 475], siehe Abb. 2. Der durchschnittliche BORG Index wurde mit einem Median von 3 [2; 5] angegeben.

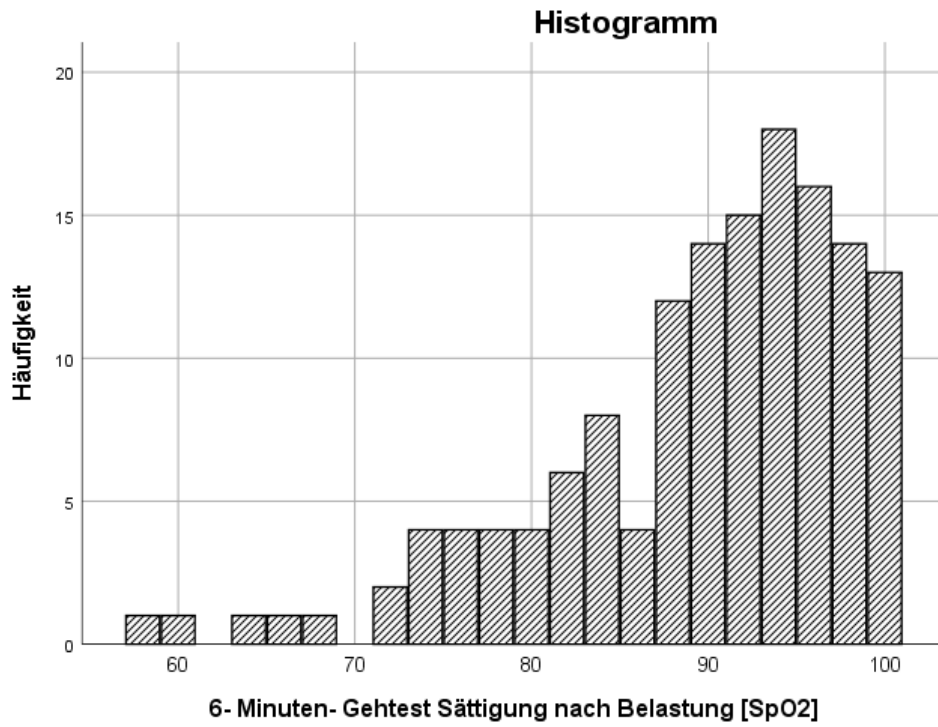


Abbildung 1 Häufigkeitsverteilung der Sauerstoffsättigung am Ende des 6- Minuten- Gehtest in der Gruppe der Nicht- Flieger

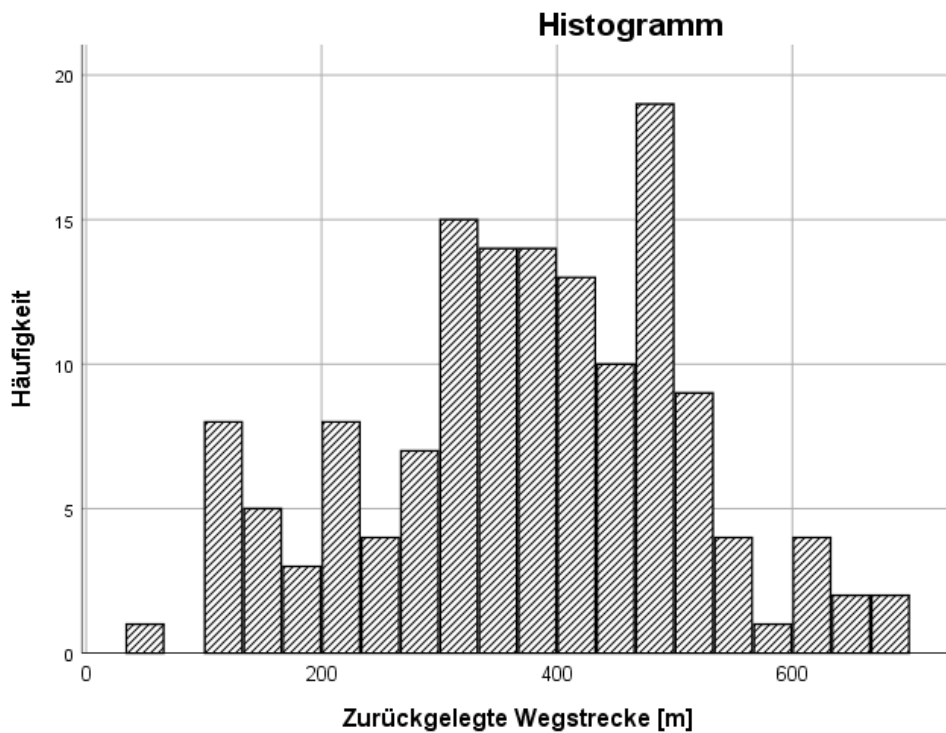


Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung der zurückgelegten Wegstrecke beim 6- Minuten- Gehtest in der Gruppe der Nicht- Flieger

Durch Rechtsherzkatheter Untersuchungen gemessen wurde von 138 dieser nicht-fliegenden Patienten der mPAP mit einem Median von 35,5 mmHg [29; 45,3]. Der Cardiac Index zeigte einen Median von 2,7 l/min/m² [2,3; 3,1], siehe Abb.3 und der mediane PVR lag bei 410 dyn/cm²/s [281; 608]. Die Patienten dieser Gruppe hatten einen medianen BNP von 69 pg/ml [27; 186].

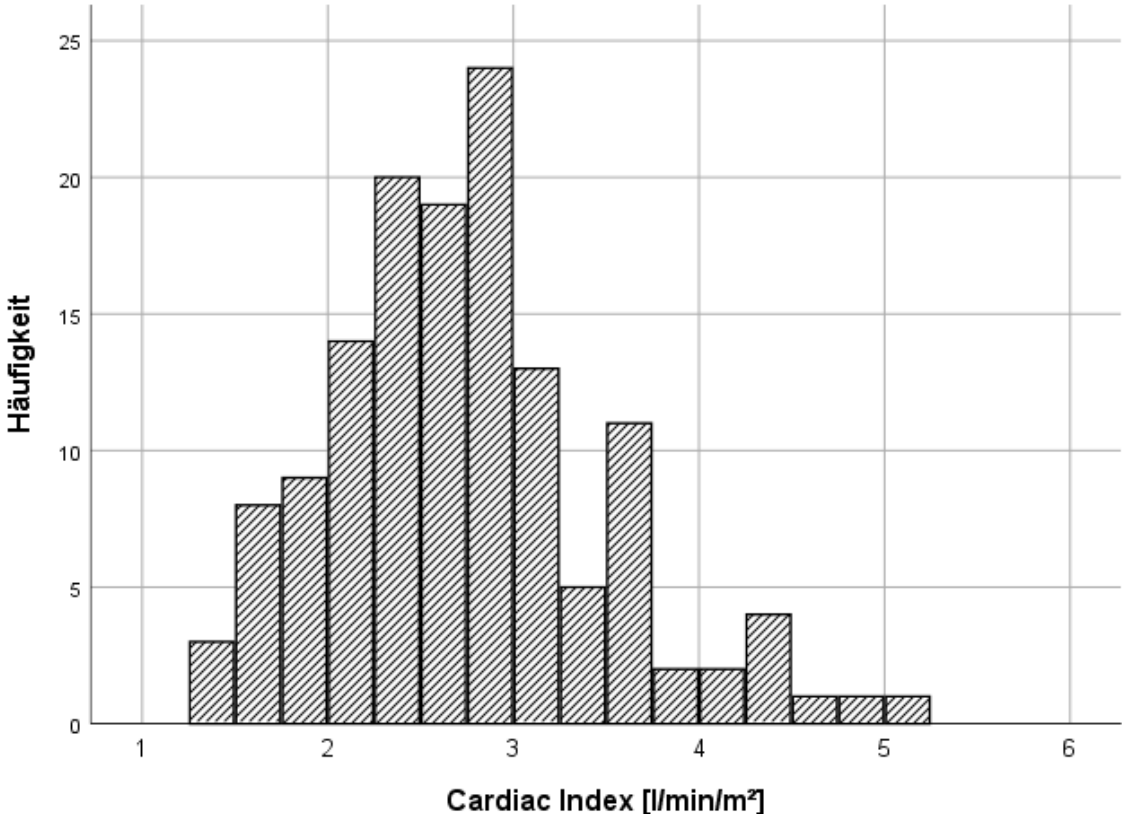


Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung des Cardiac Index in der Gruppe der Nicht- Flieger

Ihre PH- Klasse gaben 132 Patienten (73%) in den zurückgegebenen Fragebögen an. Es zeigte sich, dass die größte Gruppe mit 51,5% der Klasse 1 PAH zugehörig ist, gefolgt von 27,3% CTEPH, siehe Abb.4. Die 48 Personen, welche keine Angabe zur PH- Klasse machten, sind in der Abbildung nicht berücksichtigt.

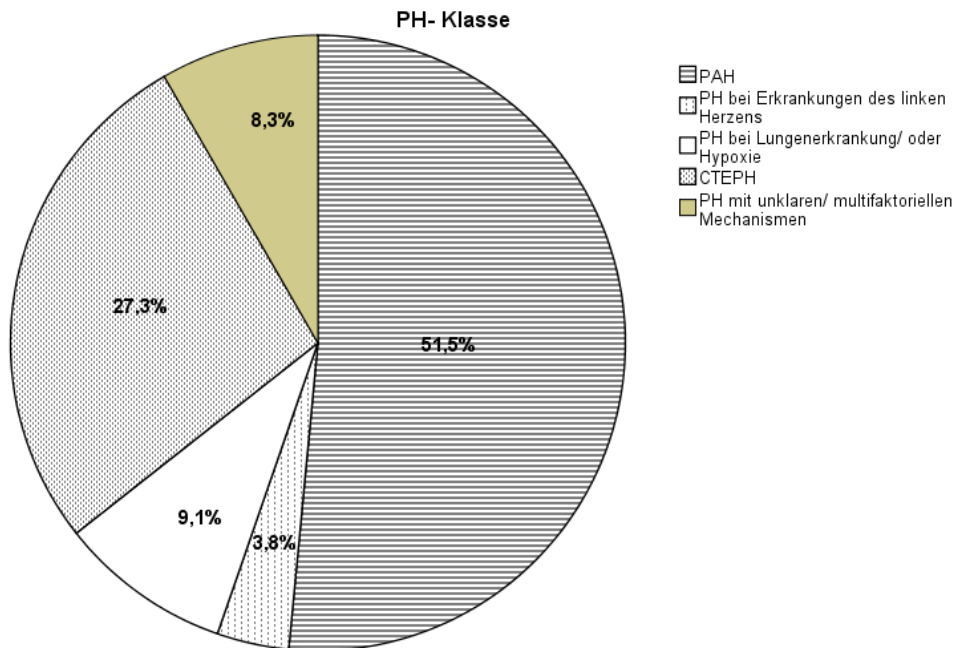


Abbildung 4 Verteilung der zugehörigen PH- Klasse nach Angabe von 73% der Personen der Gruppe der Nicht- Flieger

In der Gruppe der Nicht- Flieger sind 18,9% der Patienten ohne eine medikamentöse Therapie. Die größte Gruppe mit 44,4% ist unter Monotherapie, gefolgt von solchen mit Dualtherapie (24,4%), siehe Abb.5.

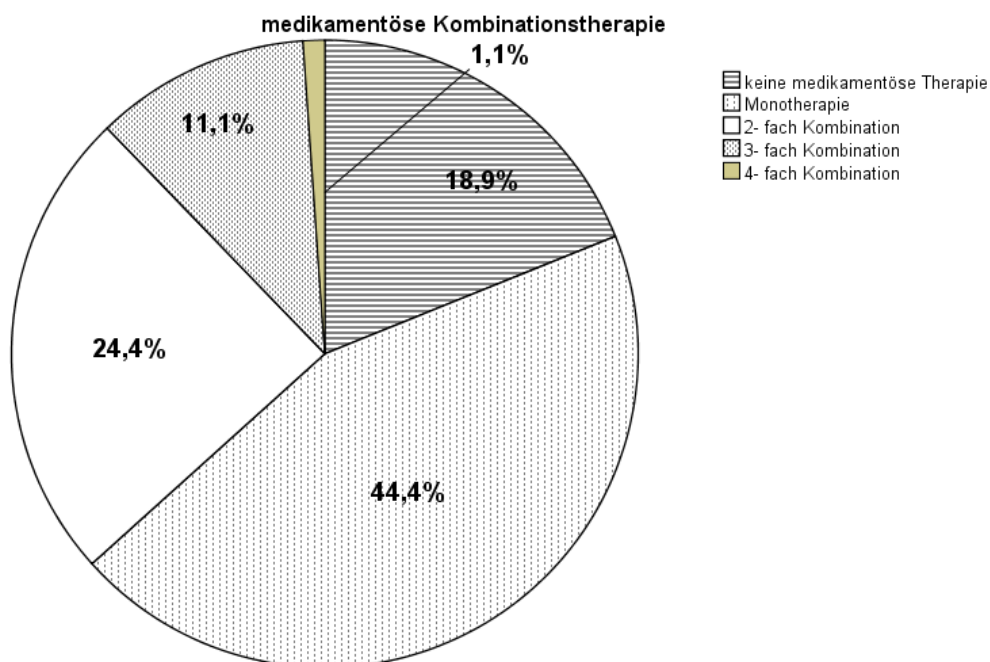


Abbildung 5 Verteilung der medikamentösen Kombinationstherapie in der Gruppe der Nicht- Flieger

3.2 Charakterisierung der Fliegenden Kohorte (n=73)

Baseline Charakteristika	Mittelwert ± SD/ Median [25;75 Perzentile]
Alter [Jahre]	54,5 ± 15,3
Größe [cm]	168 ± 7,1
Gewicht [kg]	71,1 ± 14,3
Sauerstofftherapie JA	14
Liter/ Minute in Ruhe	2,0 [1,6;2,5]
6- MW SpO2 nach Belastung [% SpO2]	92,5 [87,3;95,8]
6- MW BORG Index nach Belastung	3 [2;4]
6- MW Wegstrecke [m]	490 [441;558]
MPAP [mmHg]	39 [30;50]
Cardiac Index [l/min/m ²]	2,8 [2,5;3,4]
PVR [dyn/s/cm ⁵]	563 [363;778]

Tabelle 7 Charakterisierung der fliegenden Kohorte

Tabelle 7 zeigt die erhobenen Daten zur Gruppe der Flieger. In dieser befinden sich 73 Patienten, der allgemeine Fragebogen lag uns von 68 Patienten (93%) vor. Die Mittelwerte der Größe lag bei 168 cm [SD 7,1] und des Gewichtes bei 71,1 kg [SD 14,3]. Das Alter zeigte einen Mittelwert von 54,5 Jahren [SD 15,3]. Eine Sauerstofftherapie erhielten 14 Patienten, in Ruhe lag der mediane Bedarf bei 2,0 L/min [1,6; 2,5], sowie auch bei Belastung 2,0 L/min [0,8; 3,3]. Aus den Resultaten des 6- Minuten- Gehtest, welche 36 Patienten angaben, ergab sich eine mediane Sauerstoffsättigung nach Belastung von 92,5% S_pO₂ [87,3; 95,8], Abb.6 sowie eine mediane zurückgelegte Wegstrecke von 490m [441; 558], siehe Abb.7. Der BORG Index wurde mit einem Median von 3 [2; 4] angegeben. Durch Rechtsherzkatheter Untersuchungen gemessen wurde bei 37 Patienten ein medianer mPAP von 39 mmHg [30; 50] erhoben.

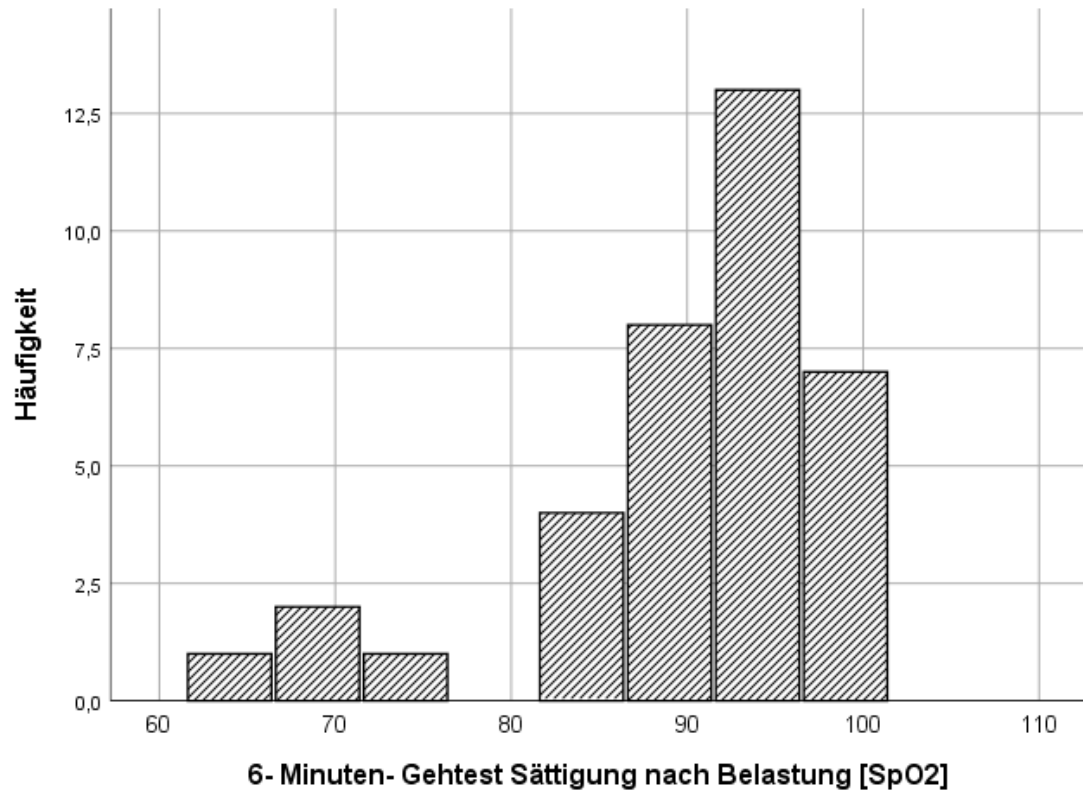


Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der Sauerstoffsättigung am Ende des 6- Minuten- Gehtest in der Gruppe der Flieger

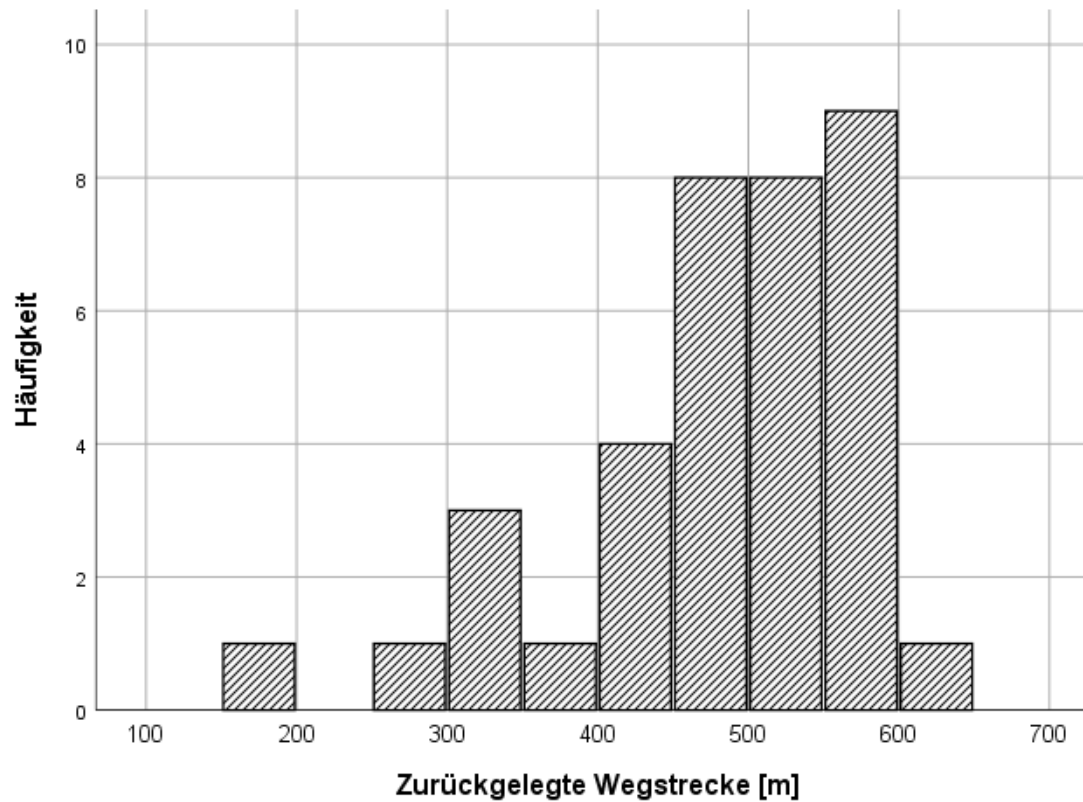


Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der zurückgelegten Wegstrecke beim 6- Minuten- Gehtest in der Gruppe der Flieger

Der mediane Cardiac Index betrug 2,8 l/min/m² [2,5; 3,4], siehe Abb. 8 und der PVR lag im Median bei 563 dyn/cm²/s [363; 778]. Die Patienten der fliegenden Gruppe hatten einen medianen BNP von 42 pg/ml [28; 112].

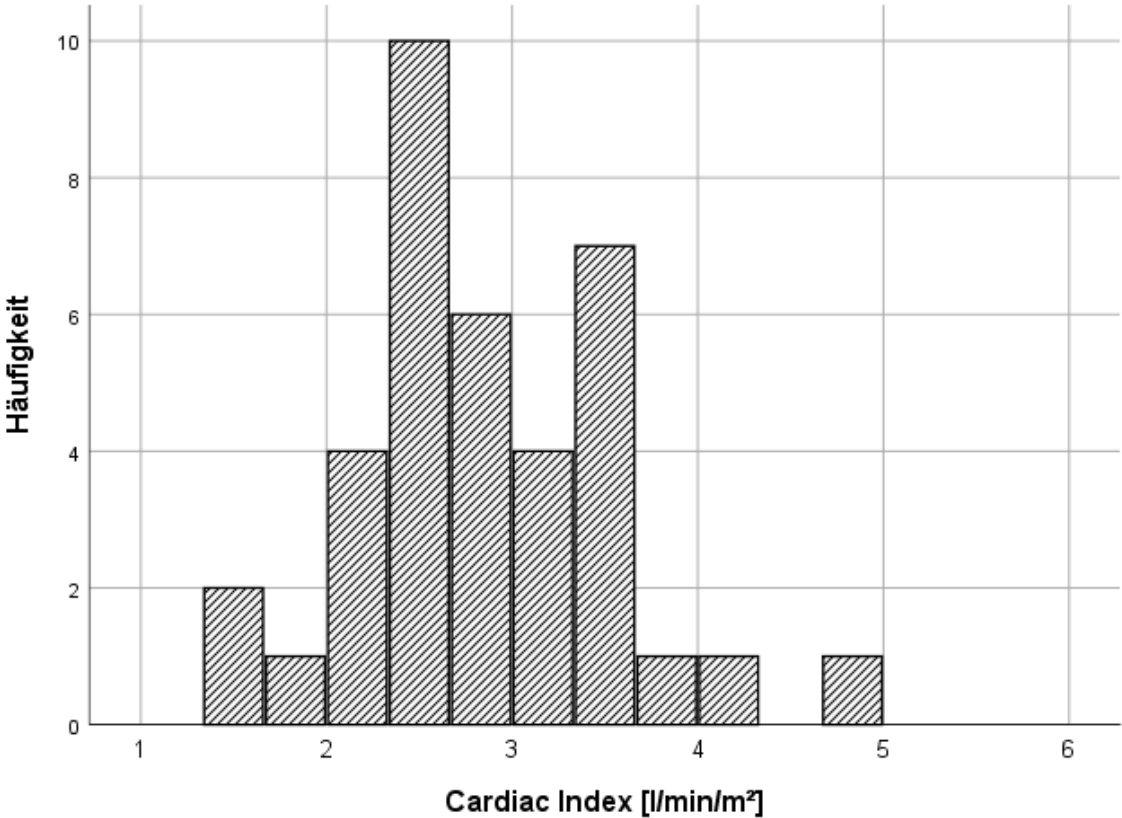


Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung des Cardiac Index in der Gruppe der Flieger

Bei den 60 Patienten, welche auf den Bögen ihre PH- Klasse angaben, zeigte sich, dass die größte Gruppe mit 71,7% der Klasse 1 PAH zugehörig ist, gefolgt von 21,7% CTEPH, siehe Abb. 9. Die Personen, welche keine Angabe tätigten, sind in den Abbildungen nicht abgebildet.

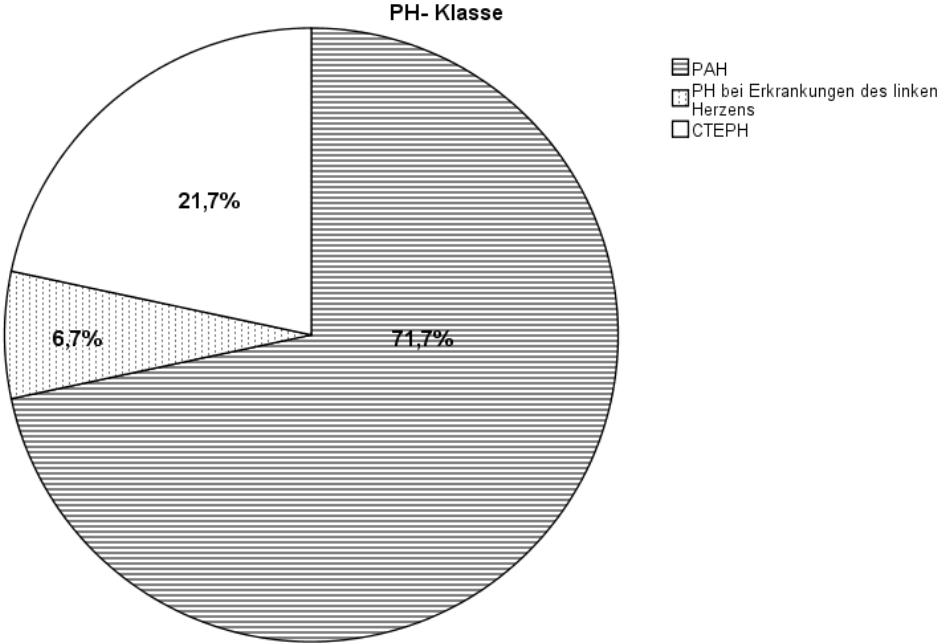


Abbildung 9 Verteilung der zugehörigen PH- Klasse nach Angabe von 60 Personen der Gruppe der Flieger

Eine medikamentöse Therapie erhielten 83,8% der Patienten dieser Gruppe. Die größte Gruppe erhielt mit 38,2% eine Dual- Therapie, gefolgt von der Gruppe mit Monotherapie (29,4%), siehe Abb. 10.

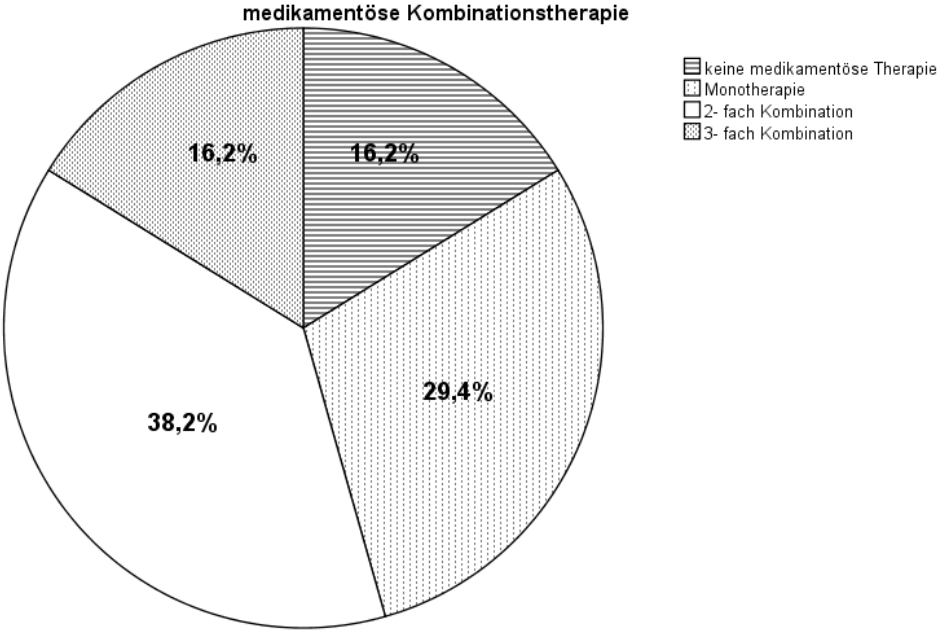


Abbildung 10 Verteilung der medikamentösen Kombinationstherapie in der Gruppe der Flieger

3.3 Einstellungen und Erfahrungen im Bezug auf Flugreisen

Die Gruppe der Patienten, welche in PEGASUS bis zum Datum der Auswertung eingeschlossen wurden, bestand aus insgesamt 253 Patienten.

Es gaben 224 davon Auskunft über ihre bisherigen Erfahrungen zu Flugreisen. Vorerfahrungen mit Flugreisen hatten 46,4% bereits vor dieser Studie gesammelt. Die knappe Mehrheit hingegen, mit 53,6%, war zum Teilnahmezeitpunkt noch nicht geflogen.

Als Gründe für bisheriges „Nicht- Fliegen“ gaben 120 Patienten Auskunft. Meist hatte es sich nicht ergeben (58,3%), eine deutliche Gruppe hatte jedoch auch Angst (16,7%) oder den Patienten wurde vom Arzt davon abgeraten (13,3%).

Spannend zu beobachten war, dass die Patienten mit Vorerfahrungen auch zu 93,3% erneut eine Flugreise unternehmen würden.

In der Gruppe derer, die bisher noch keine Flugreise unternommen haben, bestand hingegen bei 44,3% der Teilnehmer das Interesse an einer solchen in Zukunft. Gegen eine Flugreise in Zukunft sprachen hier vor allem Angst mit 18,3% sowie ein fehlender Bedarf.

Gesamt würden von 222 Patienten immerhin 68% in der Zukunft eine Flugreise unternehmen.

Betrachtete man isoliert die Gruppe der Patienten, welche im Rahmen der PEGASUS Studie aktiv flogen, waren 77,6% auch vor der Teilnahme an der Studie bereits geflogen und 98,3% gaben an, dass sie auch in Zukunft erneut fliegen würden.

3.4 Analyse der Flugprotokolle

3.4.1 Allgemeines zur Studie

Bis zu diesem Zeitpunkt flogen im Rahmen der PEGASUS Studie 73 Teilnehmer und generierten auf diesen Reisen einen großen Satz an Daten. Im Folgenden werden diese beschrieben und mögliche Zusammenhänge dargelegt.

Die mediane Flugdauer betrug 3 Stunden [IQR 2,75]. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung beim Start des Flugzeuges lag bei 95% SpO₂ [IQR 4] bei einem Minimum von 85% SpO₂ und einem Maximum von 98% SpO₂.

Auf den absolvierten Flugreisen wurde von 73,6% der Patienten kein zusätzlicher On-Board Sauerstoff verwendet. Anhand dessen konnte man auch in den Ergebnissen noch einmal zwei Subgruppen unterscheiden. Erstens Flieger mit zusätzlichem Sauerstoff während des Fluges und zweitens Flieger ohne zusätzlichen Sauerstoff während des Fluges.

Zunächst wird die Gruppe der Patienten, welche auf dem Flug zusätzlichen Sauerstoff erhielt, beschrieben.

Diese 19 Patienten erhielten eine mediale Applikation von 2L/min [IQR 1,5] im Flugzeug, den maximal genutzten Bedarf gaben zwei Patienten mit 4L/min an. 15 Patienten gaben ihren gemessenen Sauerstoff- Tiefstwert während des Fluges an, wobei der niedrigste SpO₂ bei 81% lag, im Median bei 91 % SpO₂ [IQR 5].

Es entsättigten jedoch nur 40% auf einen SpO₂ von < 90% und lediglich 3 der Patienten auf einen Wert < 85% SpO₂.

Die Patienten, welche während des Fluges keine zusätzliche Sauerstoffapplikation erhielten, entsättigten deutlich stärker auf einen SpO₂ Tiefstwert von 60%, im Median 89% [IQR 8]. Eine Angabe zur Sauerstoffsättigung während des Fluges machten in dieser Subgruppe 45 Personen. 53,3% entsättigten auf SpO₂ Werte von < 90% und 24,4% sogar bis unter 85% SpO₂.

3.4.2 Beschwerden während des Fluges

Von den 73 Patienten gaben 10 Beschwerden während des Fluges an. In unseren Dokumentationsbögen waren diese mit Hilfe von Checkboxen sowie Freitextfeldern anzugeben. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 8 zusammengefasst. Die weitaus meisten Beschwerden traten binnen der ersten Flugstunde auf, lediglich bei einem Patienten trat im weiteren Verlauf der Flugreise noch eine Symptomatik auf. Eine Mehrfachauswahl an aufgetretenen Symptomen war möglich.

Art der Beschwerden	Häufigkeit (absolut)
Palpationen	2
Thorakales Druck-/ Engegefühl	4
Luftnot	3
Schwindel	4
Synkope	0
Andere	4

Tabelle 8 Übersicht über aufgetretene Beschwerden der Patienten während des Fluges

3.4.3 Beschwerden nach dem Flug

Symptome nach dem Flug gaben 15 Patienten an. Die Verteilung gestaltete sich hier wie in Tabelle 9 dargestellt. Zu erwähnen ist, dass sich bei 10 Patienten diese Symptome binnen den ersten 30 Minuten nach der Landung zeigten. Eine Mehrfachauswahl war auch hier möglich.

Art der Beschwerden	Häufigkeit (absolut)
Palpationen	0
Thorakales Druck-/ Engegefühl	1
Luftnot	2
Schwindel	6
Synkope	0
Andere	9

Tabelle 9 Übersicht über aufgetretene Beschwerden der Patienten nach dem Flug

Es wurde nur ein behandlungsbedürftiges Event nach dem Flug beschrieben. Eine Patientin hatte 3 Tage nach dem Flug einen Herzfrequenzanstieg über 130 Schläge/Minute, welcher dann durch ärztliche Verschreibung von Metoprolol morgens und abends therapiert wurde. Die Patientin war in der Vorgeschichte auf dieses Medikament bereits eingestellt gewesen, jedoch wurde dies im Rahmen eines vorausgegangenen Krankenhausaufenthaltes 20 Tage vor dem Flug pausiert. Nach o.g. Behandlung hatte die Patientin keinerlei Beschwerden mehr.

3.4.4 Beschwerden unter Berücksichtigung einer Sauerstoffapplikation

Sehr interessante Ergebnisse zeigten sich, wenn man den Vergleich traf, ob ein Patient zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug erhielt oder nicht.

Es gab lediglich einen Patienten (5,2%) aus der Gruppe der Fliegenden mit zusätzlichem Sauerstoff, der auf dem Flug Beschwerden mit den Symptomen Palpationen, Luftnot und thorakalem Engegefühl angab.

Beschwerden nach dem Flug hatten 4 Patienten dieser Subgruppe. Angegeben wurde thorakales Engegefühl (1), Luftnot (1), Schwindel (2) und andere Beschwerden (1).

Von den Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug machten 53 Patienten Angaben zu Beschwerden auf oder nach dem Flug. Hier waren es 9 Patienten, welche Beschwerden auf dem Flug angaben (16,9%), eine Übersicht findet sich in Tab. 10.

Art der Beschwerden	Häufigkeit (absolut)
Palpationen	1
Thorakales Druck-/ Engegefühl	3
Luftnot	2
Schwindel	4
Synkope	0
Andere	4

Tabelle 10 Übersicht über aufgetretene Beschwerden der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff während des Fluges

Auch ein erhöhtes Auftreten von Beschwerden nach dem Flug zeigte sich in diesem Kollektiv. Hier hatten 11 Patienten Beschwerden in Form von Luftnot (1), Schwindel (4) und andere Beschwerden (8).

Die tiefste, während des Fluges pulsoxymetrisch gemessene O₂- Sättigung war sowohl bei Patienten mit Beschwerden während des Fluges (Abb. 11) als auch bei Patienten mit Beschwerden nach dem Flug (Abb. 12) im Durchschnitt geringer als bei den Patienten die beschwerdefrei flogen.

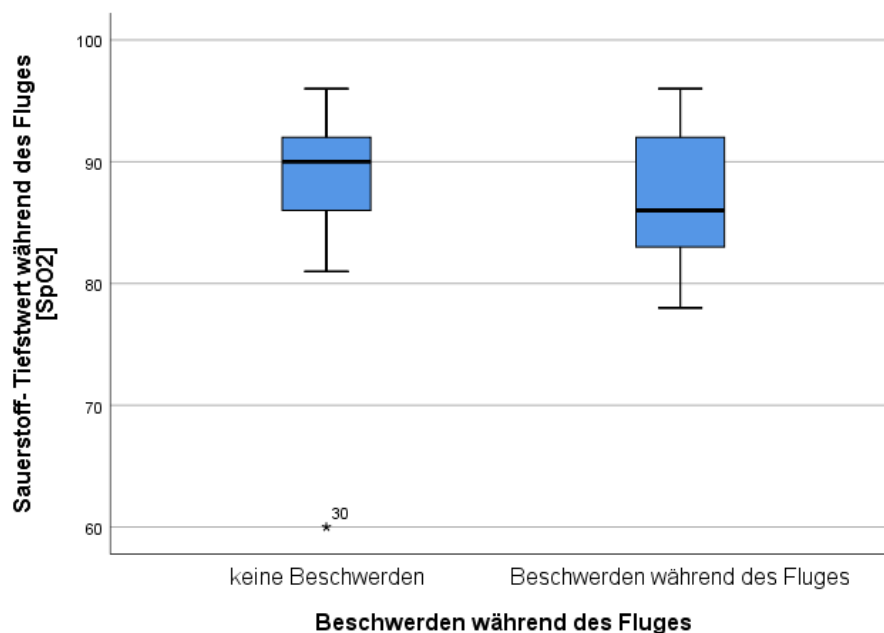


Abbildung 11 Darstellung des Einflusses des Sauerstoff- Tiefwertes bei aufgetretenen Beschwerden im Vergleich zu keinen Beschwerden während des Fluges bei Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff ($p=0,209$)

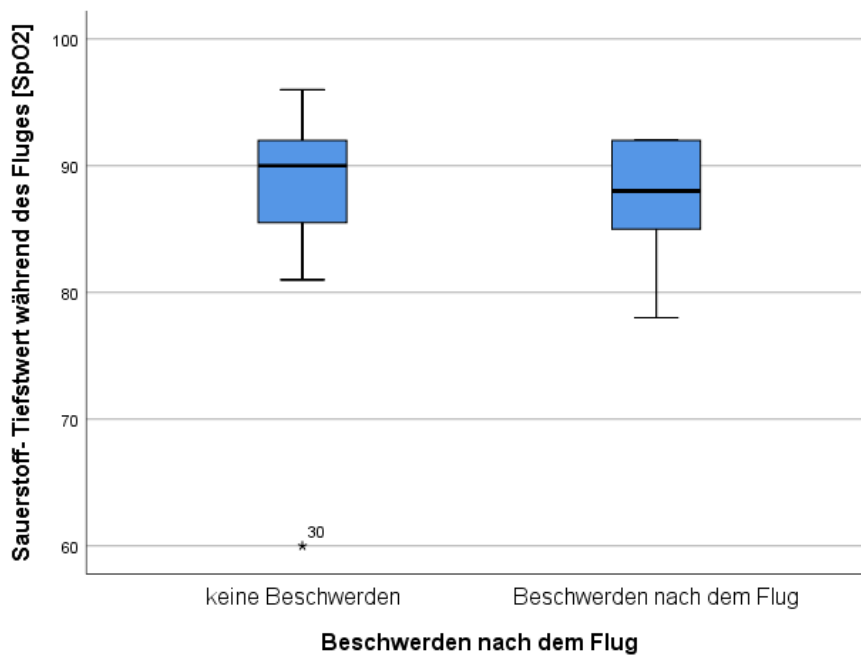


Abbildung 12 Darstellung des Einflusses des Sauerstoff- Tiefstwertes bei aufgetretenen Beschwerden im Vergleich zu keinen Beschwerden nach dem Flug bei Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff ($p=0,139$)

Unter Annahme der Möglichkeit, wie in Ziel 4 beschrieben, dass die meisten Probleme während des Fluges in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung der Patienten auftraten, analysierten wir vor allem diesen Parameter noch einmal genauer und setzten ihn mit Untersuchungsergebnissen der Patienten in Zusammenhang.

3.4.5 Analyse der Entsättigung und möglicher prognostischer Parameter

Es zeigte sich, dass ein signifikanter, positiv linearer Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,653 zwischen der Sauerstoffsättigung vor dem Start und der tiefsten Sauerstoffsättigung während des Fluges, bei den Patienten mit zusätzlichem Sauerstoff auf dem Flug, bestand ($p=0,011$). Abgebildet findet sich dies in Abb. 13.

Die Sättigung dieser Patienten fiel während des Fluges nicht so stark ab, selbst der niedrigste gemessene SpO_2 war noch $> 80\%$. Die meisten Patienten entsättigten nicht unter $87\% SpO_2$.

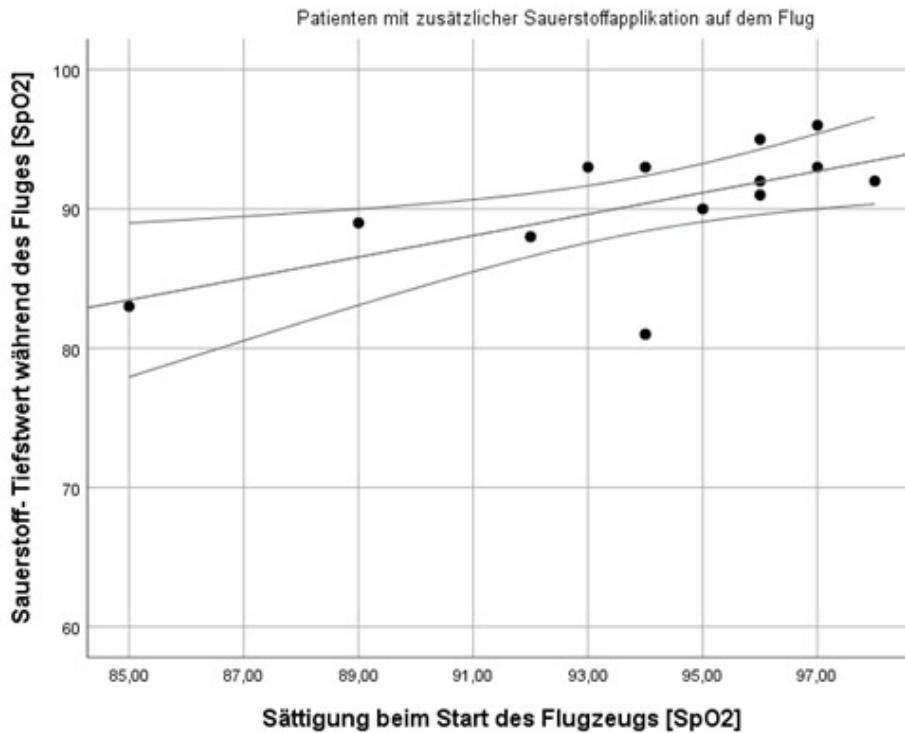


Abbildung 13 Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung beim Start des Flugzeugs und dem Sauerstoff- Tiefstwert während des Fluges in der Gruppe der Patienten mit zusätzlichem Sauerstoff auf der Flugreise ($\rho=0,653$)

Hingegen zeigte sich in der Gruppe der Patienten, welche keinen zusätzlichen Sauerstoff während des Fluges nutzten, eine statistisch signifikant stärkere Enttäufung ($\rho=0,015$). Dargestellt findet sich dies in Abb. 14.

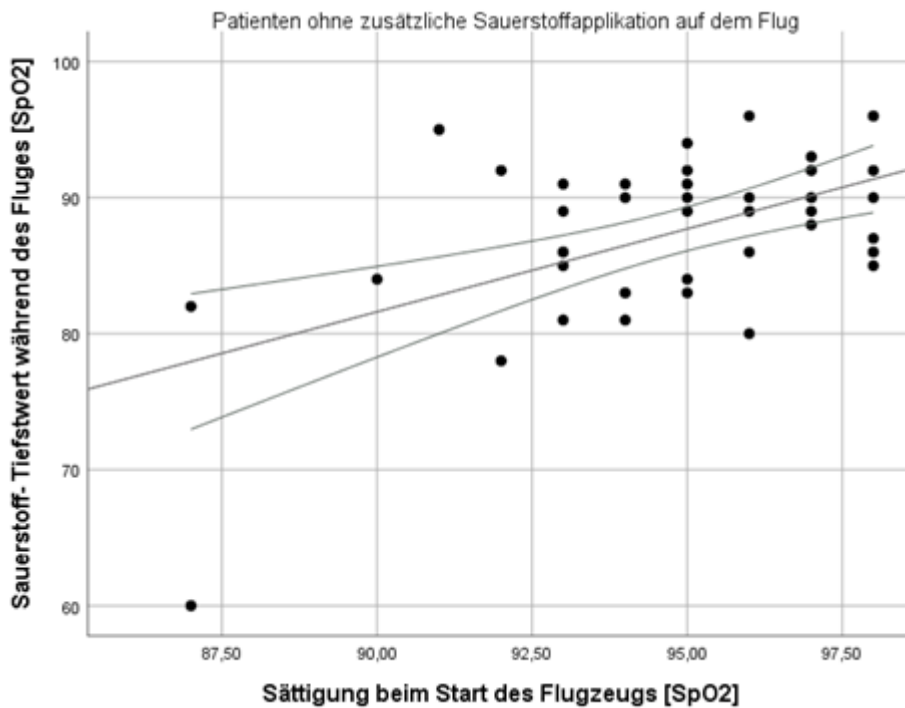


Abbildung 14 Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung beim Start des Flugzeugs und dem Sauerstoff- Tiefstwert während des Fluges in der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf der Flugreise ($\rho=0,366$)

In der gesamten Gruppe der Flieger zeigte sich, dass zwischen der Sauerstoffsättigung nach Belastung, gemessen nach 6MWT und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck der Patienten in Ruhe, zu sehen in Abb. 15, ein schwach positiver linearer Zusammenhang ohne statistische Signifikanz ($p=0,261$) bestand.

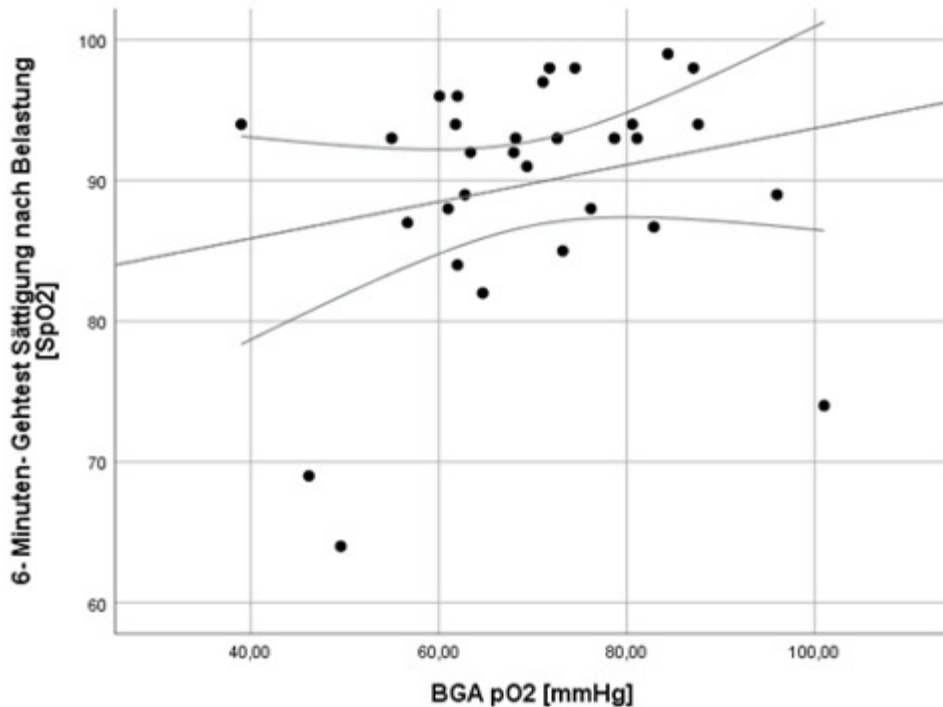


Abbildung 15 Darstellung zwischen der Sauerstoffsättigung am Ende des 6- Minuten- Gehtest und dem ermittelten pO2 in der Ruhe- BGA ($\rho=0,208$)

Wir stellten uns nun die Frage, warum der Sättigungsabfall im Flieger zustande kommt und ob es eine Möglichkeit gibt dies schon vorab zu prognostizieren, wie in Ziel Nr. 3 formuliert. Es zeigte sich, dass ein gering ausgeprägter negativer Zusammenhang zwischen dem PVR als Parameter für die Schwere des Lungenhochdrucks und der tiefsten Sättigung während des Fluges bestand, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,222$) (Abb. 16).

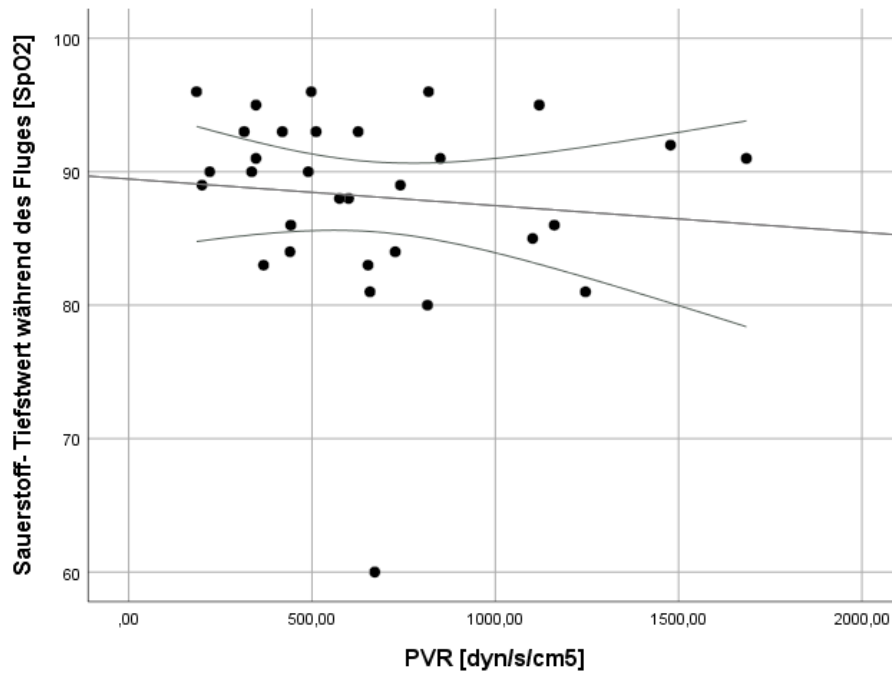


Abbildung 16 Darstellung des Sauerstoff- Tiefstwertes während des Fluges und dem PVR ($\rho=-0,226$)

Ein ähnlicher Trend war auch bei der Betrachtung des Zusammenhanges zwischen den mPAP- Werten und der tiefsten Sättigung während des Fluges zu beobachten, jedoch wieder ohne statistische Signifikanz ($p=0,161$). Dargestellt ist dies in Abb. 17.

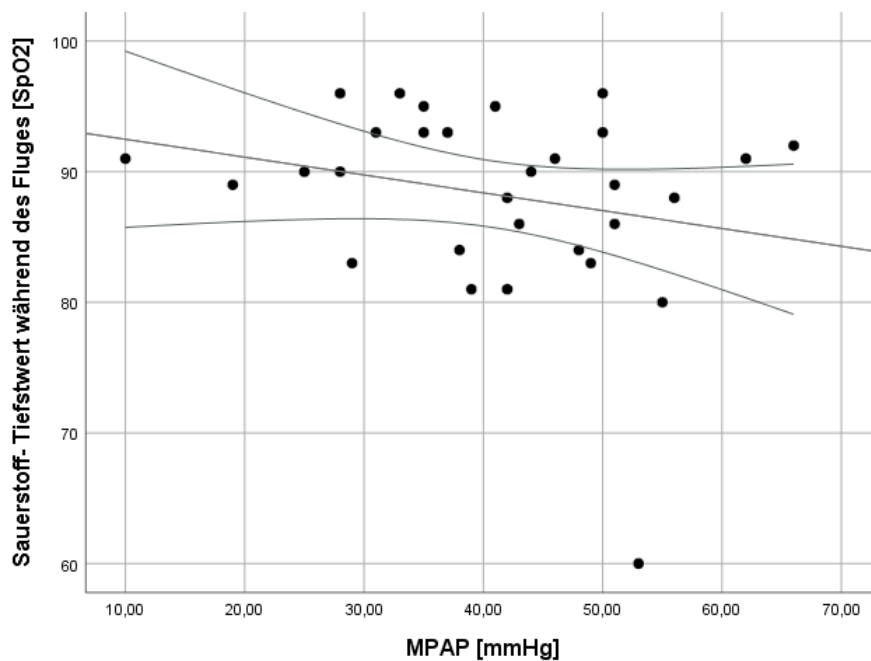


Abbildung 17 Darstellung des Sauerstoff- Tiefstwertes während des Fluges und dem MPAP ($\rho=-0,258$)

Unter Sichtung der Leitlinien überprüften wir die dort genannten Parameter, um zu sehen, ob diese eine geeignete Vorhersage treffen. Die WHO- FC, welche bis 2022 noch in den Leitlinien beschrieben war und der zugehörige pulsoxymetrische gemessene Tiefstwert der Sauerstoffsättigung während des Fluges ließen keine prognostische Aussagekraft zu, siehe Abb. 18. In der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug kam es ungeachtet der Funktionsklasse zu SpO₂ Werten von ≤ 90%.

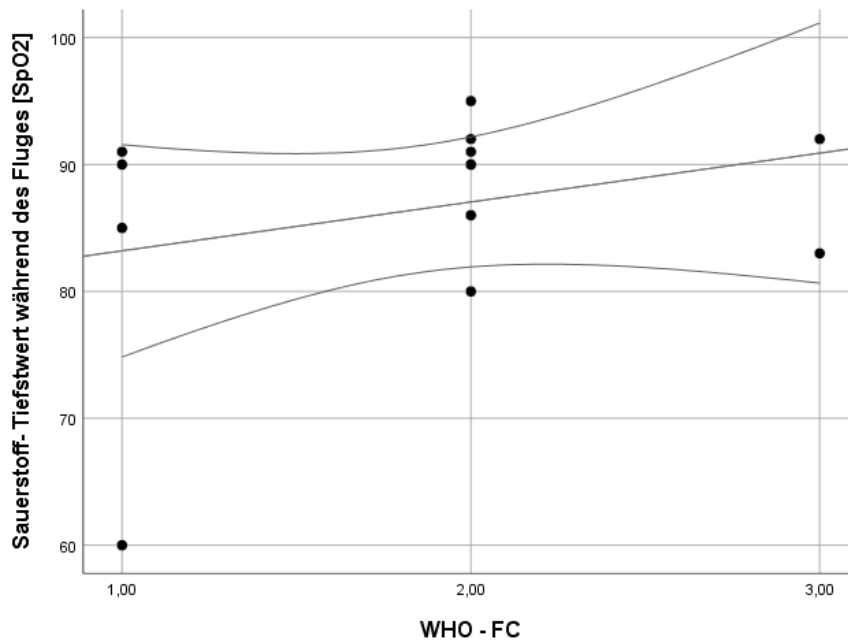


Abbildung 18 Darstellung des Sauerstoff- Tiefstwertes während des Fluges und der WHO- Funktionsklasse in der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff ($p=0,207$)

Bei den Patienten, welche auf dem Flug zusätzlichen Sauerstoff erhielten, entsättigten solche mit der höheren WHO- FC allgemein stärker, jedoch entsättigte auch ein Patient aus Funktionsklasse 2 auf einen SpO₂ von ≤ 90% (siehe Abb. 19).

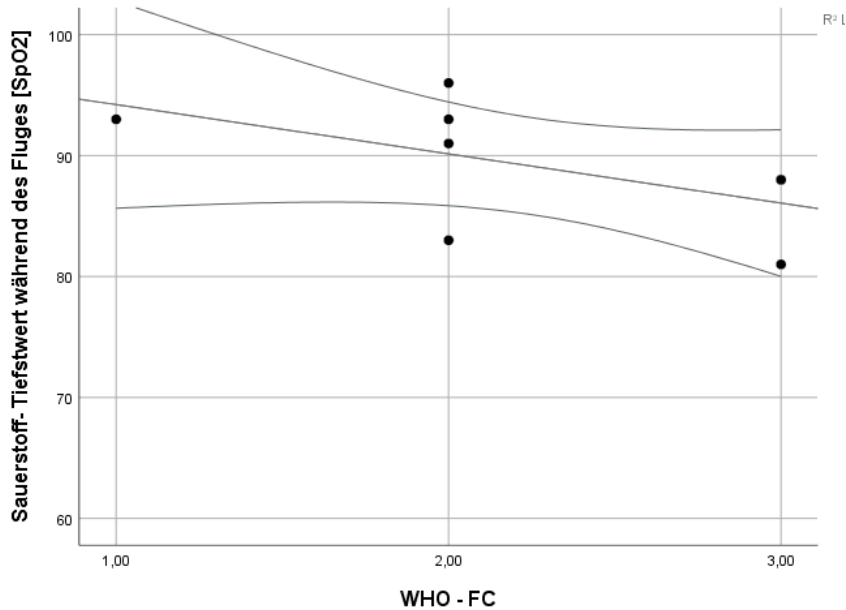


Abbildung 19 Darstellung des Sauerstoff- Tiefstwertes während des Fluges und der WHO- Funktionskasse in der Gruppe der Patienten mit zusätzlichem Sauerstoff ($\rho=-0,640$)

Ein weiterer Parameter, welcher in den Leitlinien zur Empfehlung von zusätzlichem Sauerstoff genutzt wird, ist der Sauerstoffpartialdruck in der Ruhe BGA. In der Gruppe der Teilnehmer ohne zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug zeigte sich ein knapp nicht signifikanter, positiv linearer Zusammenhang zwischen den Sauerstoffpartialdrücken in einer BGA bei der Routineuntersuchung und dem tiefsten SpO₂ während des Fluges ($\rho=0,074$).

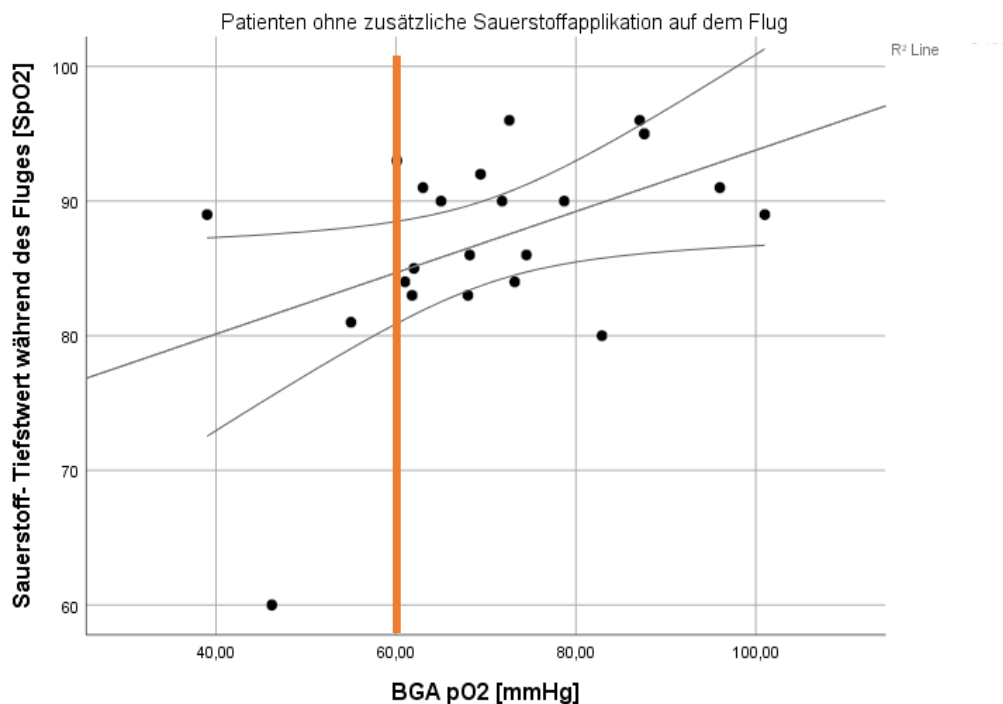


Abbildung 20 Darstellung des Sauerstoffabfalls unter 90% SpO₂ auch bei einem pO₂ in der Ruhe- BGA von über 60 mmHg bei Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug ($\rho=0,388$)

Aktuelle Leitlinien empfehlen die zusätzliche Nutzung von Sauerstoff während Flugreisen ab einem $pO_2 < 60$ mmHg. Abbildung 20 zeigt jedoch, dass es eine deutliche Anzahl von Patienten gibt, die trotz eines pO_2 von ≥ 60 mmHg in einer routinemäßig erhobenen Ruhe BGA, während des Fluges auf $\leq 90\%$ SpO_2 entsättigten.

Die PEGASUS Studie gewann jedoch in der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug eine weitere Erkenntnis. Wir fanden heraus, dass die Sättigung am Ende des 6MWT, knapp nicht signifikant ($p=0,100$), mit dem tiefsten Sauerstoffwert während des Fluges zusammenhängt, siehe Abb. 21.

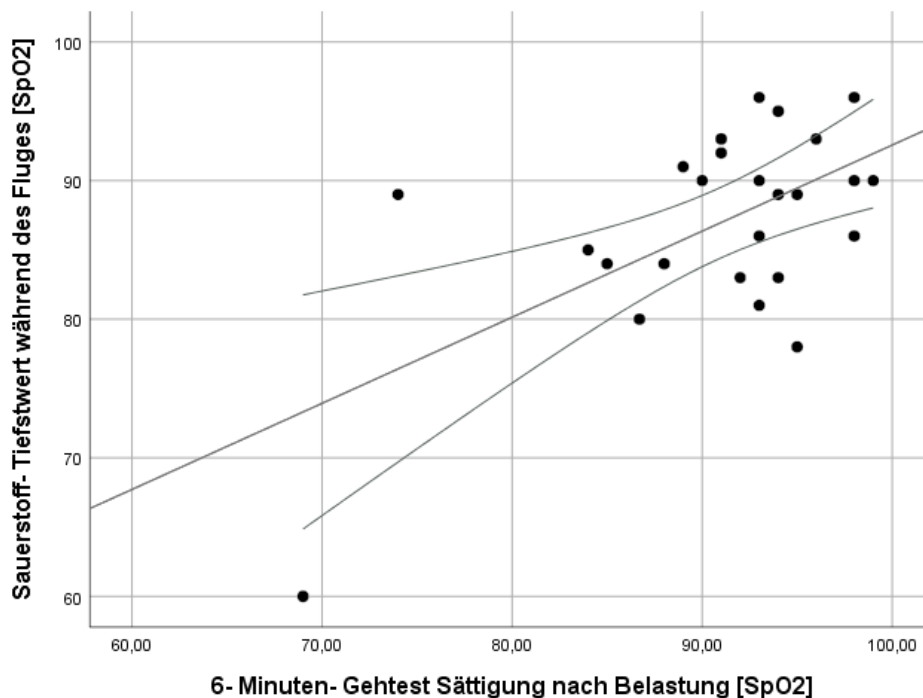


Abbildung 21 Darstellung des starken Zusammenhangs zwischen der Sättigung am Ende des 6- Minuten Gehtest und dem Sauerstoff- Tiefstwert während des Fluges in der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug ($p=0,337$)

3.5 Patientenstatus nach 12 Monaten

Um ein möglicherweise erhöhtes gesundheitliches Risiko durch eine Flugreise für Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu detektieren, versuchten wir alle Flieger 1 Jahr nach ihrem Flug zu kontaktieren. Aus den 73 eingeschlossenen Patienten, welche eine Flugreise dokumentierten, gelang es uns 54 erneut zu kontaktieren. Von diesen 54 erreichten Patienten waren 51 noch am Leben (94,4%), 3 verstarben bereits (5,6%). Eine Therapieumstellung oder -eskalation erfolgte bei 10 von Ihnen (18,9%).

Um ein ähnliches Update in einer Referenzgruppe zu haben, konzentrierten wir uns repräsentativ auf die Teilnehmenden „Nicht- Fliegenden“ Patienten auf dem PH-

Zentrum Gießen. Zum Zeitpunkt der Auswertung gab es im Zentrum Gießen 167 Nicht-Fliegende Patienten. Wir konnten bei 137 Patienten den Status 1 Jahr nach Beginn der Studie nachverfolgen. Es zeigte sich, dass 130 Patienten (94,9%) noch lebten und 7 (5,1%) verstarben.

Bei 26 von 135 Patienten ließ sich eine Therapieumstellung oder -eskalation in diesem Jahr nachverfolgen (19,3%).

Zusammenfassend lag die 1- Jahres Mortalität beider Gruppen in etwa bei 5%. Es besteht statistisch kein Unterschied ($p=0,901$) mit dem Chi- Quadrat Test.

Beim Vergleich der Daten zur Therapieeskalation gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,485$ im Log- Rank Test). Eine Therapieumstellung/ -eskalation binnen des ersten Jahres musste in beiden Gruppen bei etwa 19% der Patienten durchgeführt werden, siehe Abb. 22.

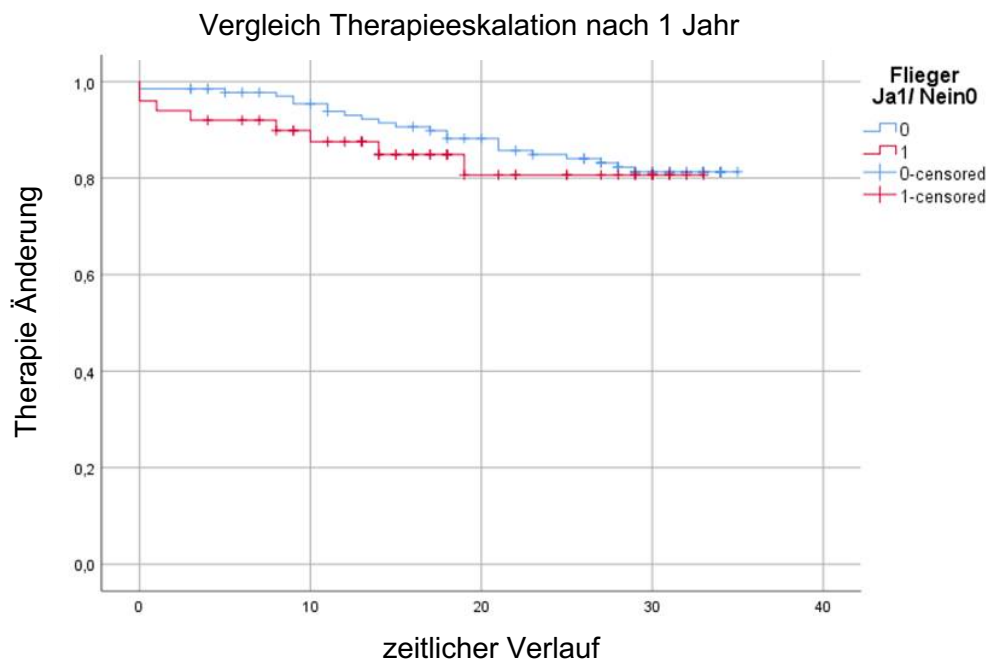


Abbildung 22 Darstellung der Notwendigkeit einer Therapieeskalation/ -änderung in der Gruppe der Flieger (rot) und Nicht- Flieger (blau)

4 Diskussion

Nach Zahlen des statistischen Bundesamtes begaben sich von den 24 größten Verkehrsflughäfen (mit mehr als 150.000 Fluggästen/ Jahr) in Deutschland im Jahr 2019 ca. 124,4 Mio. Menschen auf eine Flugreise. Diese Gesamtzahl nahm in den letzten 10 Jahren um 37% zu.⁶⁶

Die weltweite Prävalenz der pulmonalen Hypertonie beträgt ca. 1%.⁶⁸ Die Gruppe 1 PAH tritt in den USA und Europa mit einer Prävalenz von ca. 15-50 / 1Mio. Personen auf.⁸ Am häufigsten besteht die PH im Zusammenhang mit kardialen (linksventrikulären) Vorerkrankungen.^{45,68}

Diese Zahlen zeigen, dass die Erkrankung pulmonale Hypertonie eine seltene Erkrankung ist, vor allem die PAH findet sich selten.^{8,65}

Besonders in der Altersgruppe > 65 Jahren spielt die Diagnose vermehrt eine Rolle, bedingt durch die Zunahme an begünstigenden Begleiterkrankungen.⁶⁵

Durch wissenschaftlichen Fortschritt in der medikamentösen Behandlung und fortschreitendem Verständnis der Pathomechanismen ist es einem Teil der Patienten möglich Reisen zu unternehmen. Die Teilhabe an der Erkrankung und ein wachsender Stellenwert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fördern auch die Nachfrage nach Flugreisen. Es finden vermehrt Gespräche und Zusammenarbeit der behandelnden Experten und dem Patienten sowie der Austausch von Patienten untereinander in Foren, Vereinen und Selbsthilfegruppen statt.

In Deutschland stellt der Verein pulmonale Hypertonie e.v. (phev) das größte Kommunikationsnetzwerk Betroffener dar. Dort gibt es Informationen, Checklisten und nützliche Links sowie ein Nutzer- Forum, in dem auch spezielle Fragestellungen besprochen werden.

Aktuell ist die Datenlage bezüglich Flugreisen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, wie in Kapitel 1.3.1.3 beschrieben, dürrtig. Bis zum Zeitpunkt der PEGASUS Studie gibt es keine groß angelegten prospektiven Studien zur Flugsicherheit von PH- Patienten. Somit können kaum wissenschaftlich belegte Aussagen oder Prognosen bezüglich des gesundheitlichen Risikos auf einer Flugreise getroffen werden. Behandelnde Pneumologen oder PH- Zentren stehen oft vor der schwierigen Aufgabe, Flug-interessierten Patienten uneinheitlich mit Empfehlungen oder Erfahrungen zur Seite zu stehen, welche nicht auf wissenschaftlicher Grundlage basieren.

4.1 Allgemeine Bereitschaft zu Flugreisen

Die Ergebnisse der PEGASUS Studie lassen eine deutliche Aussage zur allgemeinen Bereitschaft zu Flugreisen von Patienten mit PH, wie in Ziel 1 formuliert, zu.

Wie soeben skizziert ist die wissenschaftliche Kenntnis über PH- Patienten, welche eine Flugreise unternehmen möchten, stark begrenzt. Aber ist dies überhaupt notwendig? Besteht denn im Kollektiv der PH- Erkrankten der Wunsch nach Flugreisen, oder ist der Anteil der Interessierten vernachlässigbar gering?

PEGASUS zeigt, dass Flugreisen durchaus eine relevante Rolle im Leben von vielen PH- Patienten spielen. Immerhin waren 46% der 224 Personen, welche Angaben teilten, nach Diagnosestellung und vor Teilnahme an der Studie bereits auf Flugreise gewesen. Von diesen Personen mit Vorerfahrung würden über 93% erneut eine Flugreise antreten. Die bereits durchgemachte Erfahrung führte also keinesfalls dazu sich von dem Transportmittel Flugzeug zu distanzieren.

Bei den Personen, die im Rahmen der Studie eine Flugreise dokumentierten, war die Bereitschaft auch in Zukunft wieder zu fliegen mit über 98% sogar noch höher.

Über 44% der Befragten, welche noch nicht die Erfahrung einer Flugreise gemacht hatten, gab an in Zukunft durchaus Interesse zu haben.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2011 durch Thamm et al. zeigt ähnliche Ergebnisse. Hier waren es von 430 befragten Patienten 42%, welche seit Diagnosestellung auf Flugreise waren.¹⁴⁴

Aus dem Gesamtkollektiv waren es 120 Patienten, welche angaben, dass sie bisher noch an keiner Flugreise teilgenommen haben, bei über der Hälfte davon hatte es sich einfach noch nicht ergeben. Es gab 20 Patienten, welche als Grund dafür Angst angegeben haben und 16 denen vom zuständigen Arzt davon abgeraten wurde. Auch hier spielen die mangelnde evidenzbasierte Datenlage und Transparenz eine große Rolle. Durch Erforschen besserer prognostischer Marker des gesundheitlichen Risikos auf Flugreisen kann Angst genommen werden und auch dem behandelnden Arzt eine fundiertere Beratung ermöglichen.

4.2 Gesundheitliches Risiko von PH- Patienten auf Flugreisen

Wie hoch ist das gesundheitliche Risiko auf Flugreisen allgemein und speziell für Patienten mit pulmonaler Hypertonie?

Das zweite gesetzte Ziel dieser Arbeit befasst sich mit dieser Fragestellung. Zunächst einige allgemeine Hintergrundinformationen zum gesundheitlichen Risiko auf Flugreisen.

2013 publizierten Peterson et al. eine Übersichtsarbeit zu medizinischen Notfällen auf Flugreisen. Als Resultat zeigte sich, dass alle 604 Flüge ein medizinischer Notfall eintritt. Synkopen oder Präsynkopen stellten mit 37,4% das häufigste Problem dar, gefolgt von respiratorischen Symptomen mit 12,1%. Ca. ¼ dieser aufgetretenen Notfälle musste nach der Landung in ein Krankenhaus transportiert werden.¹¹⁵

In der PEGASUS Studie kam es zu keinem dokumentierten akut behandlungsbedürftigen Notfall während eines Fluges. Dies deckt sich mit dem Ergebnis der Studie „Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension“ von Roubinian et al. aus dem Jahr 2012, wo es auch keine medizinischen Notfälle gab. **Medizinische, akut behandlungsbedürftige Notfälle, treten bei PH- Patienten auf Flugreisen nicht regelhaft auf.** Auch in der retrospektiven Arbeit von Thamm et al. 2011 gab von 179 befragten geflogenen PH- Patienten lediglich 1 an, intensivmedizinische Behandlung in zeitlichem Zusammenhang mit einer Flugreise benötigt zu haben.¹⁴⁴

Nun aber weg von den Notfällen und hin zu milderer unerwünschten Ereignissen. Einen konkreteren Fokus legten 2007 auch Coker et al. in ihren publizierten Ergebnissen einer Studie über 431 Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen auf Flugreisen. Die größte Gruppe stellten Patienten mit COPD dar von denen 67% nach GOLD sogar in schwere oder sehr schwere Form klassifiziert waren. Das Ergebnis zeigte, dass bei 18% der teilnehmenden Patienten auf dem Flug Symptome von Atemnot aufgetreten sind, meist in milder Ausprägung.²⁴

Sind Patienten mit pulmonaler Hypertonie denn dann besonders gesundheitlich gefährdet? Der theoretische Zusammenhang hinter dieser Annahme lässt sich wie folgt skizzieren.

Das auf jeder Flugreise stattfindende Absinken der Sauerstoffsättigung im Blut sowie ein Anstieg des PAP, was gesunde Menschen meist problemlos kompensieren, stellt pulmonal vorerkrankte Patienten vor Herausforderungen.

Patienten mit einer bereits bestehenden Erkrankung könnten nicht in der Lage sein ihre Atmung den Umständen anzupassen und als Resultat eine Hypoxie entwickeln.

Pathophysiologisch herrscht durch die Erkrankung PH in den Lungenarterien bereits ein erhöhter Druck und die zusätzliche Gefäßreaktion auf Hypoxie wirkt synergistisch dazu. In extremen Höhen kommt es in Ruhe und unter Belastung zu einem deutlichen Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks, welcher sich auch in einer Verringerung der Herzauswurfleistung bemerkbar macht.⁴⁷ Weitere Komplikationen können rechtsventrikuläre Funktionsstörungen, Ischämie und beeinträchtigte Oxygenierung sein. Zudem kann eine Mobilitätseinschränkung auf Meeresebene in der Höhe eine deutlich schlimmere Bewegungseinschränkung zur Folge haben.¹⁴²

Bei der retrospektiven Übersicht von Thamm et al. 2011 lag der Anteil der Patienten, welche auf oder nach Flugreisen unerwünschte medizinische Ereignisse aufwiesen bei 11%.¹⁴⁴

In der einzigen bestehenden klinischen Flugstudie über PH- Patienten von Roubinian et al. 2012, welche eine geringere Teilnehmerzahl aufwies, hatten 38% der Teilnehmer Symptome während des Fluges.¹²⁷

Als Ergebnis der PEGASUS Studie gaben 13,7% der Flieger Beschwerden während des Fluges an. **Dies legt nahe, dass im Vergleich zu respiratorischen Erkrankungen insgesamt, bei PH- Patienten sogar etwas seltener Beschwerden auf Flugreisen auftreten. Die Auftretenswahrscheinlichkeit zu genannter klinischer Vergleichsstudie zeigte sich deutlich geringer.**

Zu beachten ist auch immer, dass das Toleranzlevel im Akutfall (Start/ Landung) von einem akklimatisierten Level zu unterscheiden ist. Die Zeit von Start bis Flughöhe beträgt ca. 20 Minuten, hier ist die hypoxische Belastung am größten.¹⁴⁹ **Diese besondere Belastung in der ersten Stunde nach dem Start konnte im Rahmen der PEGASUS Studie durch das vermehrte Auftreten von Beschwerden nahe diesem zeitlichen Fenster bestätigt werden.**

Auch im längeren Zeitlichen Verlauf zeigen die Ergebnisse nicht, dass eine Flugreise negative Auswirkungen auf die Dynamik der Erkrankung hat. Es zeigt sich im 1- Jahres Verlauf eine minimal erhöhte Sterblichkeit um 0,5%, wobei eine notwendige Therapieumstellung oder -eskalation geringer war als in der Gruppe derer die nicht geflogen sind. **Zusammengefasst ergibt sich, dass sowohl Mortalität als auch therapiebedürftiger Progress der Erkrankung bei Fliegern und Nicht- Fliegern eine sehr ähnliche Entwicklung nehmen. Ein negativer Einfluss einer Flugreise auf den Progress oder der Begünstigung von Exazerbationen der Erkrankung stellt sich nicht dar.**

4.3 Prognostische Aussagekraft von Parametern zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos von Flugreisen

Bisher zeigten sich in den wenigen Arbeiten zum Thema Flugreisen mit PH keine Parameter, welche eine gute Prognose über das Risiko und das Auftreten unerwünschter medizinischer Ereignisse zulassen. Das aktuelle Kapitel stellt die Ergebnisse der PEGASUS Studie diesbezüglich dar.

Die PEGASUS Patienten, welche gesundheitliche Beschwerden während des Fluges angaben, entsättigten auf dem Flug stärker als die Personen ohne Beschwerden. Somit liegt die Hypothese nah, dass die Hypoxie während des Fluges ein zentrales Risiko darstellt.^{12,127,129} Die Reaktion des Körpers auf Belastungssituationen, wie den Veränderungen auf einer Flugreise, kann auf Meeresniveau durch Belastungstests in gewissem Maß simuliert werden.¹²⁹ Jedoch sind diese oft aufwändig und nicht überall

verfügbar, zudem werden die besonderen Bedingungen wie z.B. lange Dauer oder Dehydratation nicht abgebildet.¹²⁷

Wir haben nun versucht, aus den Routineuntersuchungen der Patienten geeignete prädiktive Parameter zu finden, um das Risiko einer Entsättigung prognostizieren zu können.

4.3.1 pO₂ aus arterieller Routine- BGA in Ruhe

Beginnen wir mit dem einzigen, in den aktuellen Leitlinien genannten Parameter, welcher zu Empfehlungen auf Flugreisen bei Patienten mit PH besteht.

Der in Voruntersuchungen gemessene p_aO₂ Wert aus Blutgasanalysen lässt sich als prognostischer Marker im Hinblick auf die Entsättigung im Flugzeug verwenden. **Die Ergebnisse der PEGASUS Studie beweisen einen Zusammenhang des vorab gemessenen arteriellen Sauerstoffpartialdruckes mit dem Abfall der Sauerstoffsättigung im Flugzeug in der Gruppe derer, die auf dem Flug keinen zusätzlichen Sauerstoff erhalten haben.** Nach Interpretation unserer Daten lässt sich dieser Zusammenhang jedoch durch zusätzliche Sauerstoffgabe beim Flug aufheben und das Risiko von Beschwerden sinkt.

Die Patienten, welche symptomatische Beschwerden während des Fluges angaben, hatten jedoch alle in BGA- Analysen vor dem Flug einen p_aO₂ von > 60 mmHg, womit sich dieser Leitlinien- Grenzwert durch unsere Analysen nicht bestätigen lässt. Im Umkehrschluss bedeutet dies: **Der Grenzwert von < 60 mmHg ist zur zusätzlichen Sauerstoffapplikation nicht geeignet, um das Auftreten von Beschwerden auf Flugreisen zu verringern.**

Roubinian et al. untersuchten 2012 nicht den pO₂ als prognostischen Marker für Entsättigungen während des Fluges, sondern den SpO₂ auf Meeresebene. Dieser Parameter zeigte jedoch keinen Zusammenhang mit dem Auftreten solcher.¹²⁷

4.3.2 6MWT

Die aktuelle, sehr begrenzte Studienlage zeigte bisher kontroverse Erkenntnisse. Patientenstudien mit PH- Patienten bezüglich dieses Parameters liegen überhaupt nicht vor. Es zeigte sich keine ausreichende Vorhersage der Hypoxie während des Fluges anhand der Ergebnisse am Ende des 6- Minuten Gehstest bei Lungenerkrankten Patienten.¹²⁴ In der Vergangenheit publizierten Kelly et al. 2008 ihre Studie mit COPD- Patienten auf Flugreise, welche unter anderem als Resultat zeigte, dass p_aO₂ in Ruhe und der 6MWT keinen Zusammenhang mit dem SpO₂ im Flugzeug zeigten.⁷⁸ Andererseits untersuchten Chetta et al. 2007 bei insgesamt 30 Patienten, von denen 15 unter COPD und 15 unter interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) litten ob der 6MWT

eine Aussage zur Flugsicherheit treffen kann. Der mittlere SpO₂ bei den untersuchten Patienten im 6- Minuten Gehstest sagte verlässlich den mittleren SpO₂, welcher bei denselben Patienten im HAST erhoben wurde, voraus¹⁹

In einer aktuelleren Studie aus dem Jahr 2018, erneut bei Patienten mit COPD, ließ sich der Sättigungsabfall im Flugzeug gut durch die Ergebnisse des 6- Minuten Gehstest abschätzen.³⁵

Bereits 2002 war der 50m Gehstest in den Empfehlungen der BTS an Flugreisende mit respiratorischen Einschränkungen aufgeführt. Bei schlechten Ergebnissen oder dem Auftreten verstärkter Luftnot wird empfohlen die mögliche Notwendigkeit von zusätzlichem Sauerstoff während des Fluges abzuwägen.¹¹ In den 2011 aktualisierten Empfehlungen der BTS ist der 6MWT im Algorithmus zur Klärung des Bedarfes an zusätzlichem Sauerstoff während des Fluges bei COPD einbezogen. So sollte bei SpO₂ Werten < 84% im 6MWT oder Shuttle- Walk- Test entweder die Gabe von 2L O₂/min auf dem Flug erwogen werden oder sich ein HCT zur weiteren Abklärung erfolgen.¹³¹ Natürlich lässt sich diese Empfehlung nur bedingt auf PH- Patienten übertragen, da diese Algorithmen für COPD bestehen.

Nach unseren Ergebnissen könnte das Resultat eines vorangegangenen 6-Minuten Gehstest ein geeigneter Parameter zur Prognose der Entsättigung im Flieger sein. Die Sauerstoffsättigung am Ende dieses einfach durchzuführenden, aber aussagekräftigen Tests hängt in der Gruppe der Teilnehmer ohne zusätzlichen Sauerstoff an Bord gleichgerichtet mit dem Sauerstoff- Tiefstwert während des Fluges zusammen (Abb.21).

Diese Belastungsergebnisse finden in den aktuellen Leitlinien in Bezug auf Flugreise-Empfehlungen keine Beachtung, stellen nach unseren Resultaten aber ein gutes, günstiges und leicht verfügbares ergänzendes Werkzeug zur Abschätzung der Flugsicherheit dar.

4.3.3 PVR und mPAP

Aus den Datenanalysen zeigt sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der tiefsten Sauerstoffsättigung während des Fluges und dem PVR oder mPAP der Patienten. Die Ergebnisse deuten lediglich leicht an, dass der SpO₂ mit zunehmender Höhe von mPAP und PVR abnimmt. Die Ausprägung des pulmonalen Gefäßwiderstandes zeigt sich also in unserer Studie im Hinblick auf die Flugsicherheit eher zu vernachlässigen. Auch die Resultate einer aktuellen Studie, publiziert 2018, zur Erforschung der hämodynamischen Veränderungen von PH- Patienten unter Hypoxie

Bedingungen bekräftigt unsere Resultate. Es zeigte nur geringe bis keine Veränderungen des PVR und mPAP unter simulierter Hypoxie.⁵³

4.4 Ist zusätzlicher Sauerstoff auf Flugreisen sinnvoll?

Dieser Punkt soll sich mit dem 4. gesetzten Ziel dieser Arbeit auseinandersetzen. Es zeigte sich im Rahmen der Auswertung, dass die meisten symptomatischen Beschwerden während des Fluges bei Patienten auftraten, welche niedrige SpO₂ Werte während des Fluges dokumentierten. Die Sauerstoffsättigung scheint also eine zentrale Rolle bei der Flugsicherheit zu spielen.

Bereits Roubinian et al.¹²⁷ kamen zu der Annahme, dass zusätzlicher Sauerstoff auf Flugreisen für PH- Patienten zu empfehlen sei, um der Entsättigung entgegenzuwirken. Jedoch zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Symptomen und Entsättigung. Es entsättigte dort kein Patient, der Sauerstoff auf dem Flug nutzte, sofern die Applikation gewährleistet war.¹²⁷

Im Vergleich zu angesprochener Studie zeigte sich bei PEGASUS eine deutlich geringere Zahl an Patienten, welche über Symptome beim Fliegen berichteten. Dokumentierte Beschwerden in der PEGASUS Studie hatten zu 90% Patienten, welche keinen zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug erhielten.

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass lediglich 19 der eingeschlossenen Patienten zusätzlichen Sauerstoff auf Flugreisen genutzt haben.

Diese Gruppe entsättigte nicht so stark wie die Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff. Zu erklären ist das aufgrund der Tatsache, dass die verminderten Partialdrücke in der Umgebungsluft auf Flugreisen für die Oxygenierung der PH- Patienten eine besondere Herausforderung darstellen. Zusätzlich applizierter Sauerstoff wirkt dieser scheinbar problematischen Anpassungsreaktion förderlich entgegen. Auch in den aktuellen Leitlinien wird beschrieben, dass die Applikation von 2L Sauerstoff/min die Partialdrücke in der Höhe auf Meeresebene ausgleichen könnte.⁶⁸

Die Annahme, dass eine verminderte Sauerstoffsättigung häufiger zu gesundheitsbezogenen Ereignissen führt, bestätigt sich auch im Auftreten von Beschwerden. Die meisten durch PEGASUS detektierten symptomatischen Beschwerden fanden sich bei Patienten mit niedrig gemessenen SpO₂ Werten während des Fluges. Lediglich ein Patient hatte unter zusätzlicher Applikation von Sauerstoff in der Kabine Beschwerden während des Fluges.

Dieses Ergebnis ist deutlich geringer als von Thamm et al. 2011 erhoben. 20 von 179 Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse. Davon auch 4 Patienten, welche zusätzlichen Sauerstoff nutzten.¹⁴⁴

Besonders kritisch scheint die Phase der Anpassung an die neuen Umgebungsdrücke zu sein. Diese These, dass vor allem die Adaption des Körpers an veränderte Drücke in der Umgebungsluft problematisch ist, kann man durch das angegebene zeitliche Auftreten der Beschwerden stützen. Die meisten Symptome wurden binnen der ersten Flugstunde angegeben. Dies entspräche zumeist der Flugphase, in der sich das Flugzeug auf der Strecke von Meeresniveau zur Reishöhe befindet.

Scheinbar konnte der Körper vor allem in dieser Phase der raschen Druckänderung nicht adäquat reagieren, um die Oxygenierung des Organismus problemlos zu gewährleisten und sich daran zu adaptieren.

Ein Ähnliches Phänomen lässt sich auch bei der Landung erahnen, wo sich der Organismus wieder auf ein Druckniveau auf der Erde anpassen muss. Bei 10 von 15 Patienten, welche Beschwerden nach dem Flug angaben, traten die Beschwerden binnen der ersten 30 Minuten nach der Landung auf, also wieder im Bereich der Adaptionphase.

Jedoch könnte hier auch die zusätzliche erhöhte körperliche Belastung durch das Aufstehen, mögliches Handgepäck aus den Staufächern nehmen und Verlassen des Flugzeuges auf dem Weg in den Flughafen eine Rolle spielen. Der Sauerstoffbedarf des Organismus ist durch diese körperlichen Tätigkeiten nochmals gesteigert.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse von PEGASUS, dass unter Verwendung von zusätzlichem Sauerstoff während der Flugreise deutlich weniger gesundheitliche Beschwerden aufgetreten sind.

4.5 Bestätigen unsere Ergebnisse aktuelle Leitlinienempfehlungen?

Bis vor Kurzem besagten die Leitlinien, dass zusätzlicher Sauerstoff bei Patienten mit WHO- FC III und IV sowie Patienten, deren pO_2 , gemessen in einer arteriellen Ruhe BGA < 60 mmHg liegt erwogen werden sollte. Dies bezüglich gibt es aktuell in den ESC/ERS Leitlinien von 2022 eine deutliche Änderung. Zum einen fand nun eine Aufwertung der Empfehlungsklasse von IIa zu I statt, was bedeutet, dass die Berücksichtigung nun nicht nur erwogen werden sollte, sondern klar empfohlen ist (Abb. 23). Jedoch entfällt die Berücksichtigung der WHO- FC, die Empfehlung besteht nur unter Berücksichtigung der arteriellen pO_2 Werte. Es besteht jedoch dazu immer noch Evidenzlevel C, also basierend auf Expertenmeinungen, kleinen Studienpopulationen oder retrospektiven Studien.⁶⁸

Special circumstances		
In-flight oxygen administration is recommended for patients using oxygen or whose arterial blood oxygen pressure is <8 kPa (60 mmHg) at sea level	I	C
For interventions requiring anaesthesia, multidisciplinary consultation at a PH centre to assess risk and benefit should be considered	Ila	C

© ESC/ERS 2022

Abbildung 23 Ausschnitt aus den ESC/ ERS Leitlinien 2022 zur Empfehlung zusätzlichen Sauerstoffes auf Flugreisen

Unter Berücksichtigung der Resultate der PEGASUS Studie zeigt sich, dass der Wegfall einer Sauerstoff- Indikation gemessen an der WHO- FC bestätigt werden kann, denn auch nach unseren Daten prognostiziert eine gute WHO-FC nicht eine stabile Sauerstoffsättigung > 90% SpO₂. Die unzureichende prognostische Bedeutung der WHO-FC ist bereits durch Thamm et al. beschrieben. Es zeigte sich 2011, dass die Rate an solchen Ereignissen in den WHO-FC II gegenüber WHO- FC III und IV mit 9% und 13% sehr eng beisammen liegt, so dass die WHO-FC kein geeigneter Parameter zu sein scheint, um unerwünschte medizinische Ereignisse vorauszusagen.¹⁴⁴

Bezüglich einer Sauerstoff- Empfehlung ab einem arteriellen pO₂ von < 60 mmHg auf Meeresniveau zeigen unsere Daten, dass sich dies nicht so pauschal abbilden lässt. Generell ist eine Sauerstoff- Empfehlung auf Flugreisen, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben mit geringeren gesundheitlichen Beschwerden verbunden. Die Indikation sollte jedoch großzügiger gestellt werden, als dies in den Leitlinien berücksichtigt ist. Wir haben gezeigt, dass es auch bei vielen Personen, welche über dem arteriellen pO₂ Grenzwert lagen, ohne Verwendung von zusätzlichem Sauerstoff auf dem Flug zu Entsättigungen von < 90% SpO₂ kommt (Abb.20). **Die Entscheidung zur Sauerstoffindikation auf Flugreisen allein anhand des arteriellen pO₂ Grenzwertes < 60mmHg in Ruhe erreicht nur einen geringen Teil der Patienten, welche auf Flugreisen unter SpO₂ Werte < 90% entsättigen und folgend eine höhere Gefahr für das Auftreten gesundheitlicher Beschwerden haben.**

5 Kritische Beurteilung der Studie

Die Flug- Resultate der PEGASUS Studie beziehen sich zum Zeitpunkt dieser Promotionsarbeit auf 73 Patienten. Aufgrund der multizentrischen Auslegung der Studie war es bei einigen Patienten nicht möglich im Nachhinein noch einmal Kontakt herzustellen, um zum Beispiel fehlende Untersuchungsergebnisse zu erfragen. Es wäre

wünschenswert gewesen die Datenbank dadurch mit fehlenden Angaben auffüllen zu können.

Auch ist aufgefallen, dass verschiedene PH- Zentren, Krankenhäuser oder Ärzte bei den stattgefundenen Untersuchungen unterschiedliche Parameter als Standard erheben. Dies könnte der technischen Möglichkeiten oder persönlichen Erfahrungen geschuldet sein, in jedem Fall war es bei einigen Messergebnissen schwer eine ausreichende Anzahl zur aussagekräftigen Auswertung vorliegen zu haben.

Die Flugfragebögen beinhalteten zur Dokumentation von Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz je eine Spalte, aber nicht die genaue Dokumentation der zeitlichen Erhebung. Im Nachhinein wäre es interessant gewesen zu welchen genauen Zeitpunkten die Messwerte erhoben wurden. Vor Allem in der ersten Stunde nach dem Start wäre eine Messung in kürzeren Intervallen (z.B. alle 5 Minuten) aufschlussreich gewesen, um die Adaption des Körpers an die geänderten Umgebungsbedingungen zu sehen.

6 Ausblick

Die PEGASUS Studie ist in Ihrer Gesamtstruktur eine große, multizentrisch angelegte Beobachtungsstudie. Es gab im Bereich der Flugsicherheit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie kaum Daten oder ähnliche Studien. Dementsprechend breit war unsere Studie angelegt.

Mit den nun statistisch erforschten Resultaten lassen sich in Zukunft Studien mit spezielleren Fragestellungen und Forschungszielen formulieren.

Im Hinblick auf eine Risikoabschätzung einer möglich anstehenden Flugreise könnte nun das Ergebnis der Sättigung nach dem 6- Minuten Gehstest eine bedeutendere Rolle als bisher einnehmen. Dieses zeigte sich in unserer Studie als guter prognostischer Marker um den Sättigungsabfall im Flugzeug vorherzusagen.

Wie bereits in der Einleitung aufgegriffen spielt in dem heutigen Verständnis von Gesundheit auch das subjektive Wohlbefinden eine große Rolle. In zukünftigen Untersuchungen wäre es interessant zu erforschen welchen Stellenwert eine durchgeführte Urlaubsreise in Bezug auf das erlebte Wohlbefinden der Patienten hat. Von Interesse wäre auch, ob eine Flugreise eine Rolle für die allgemeine Lebensqualität der Patienten mit pulmonaler Hypertonie hat.

7 Zusammenfassung / Summary

Die prospektive, multizentrische PEGASUS Studie untersucht die Auswirkungen und das Risiko von Flugreisen bei Patienten mit der Grunderkrankung Pulmonale Hypertonie. Für diese Patienten stellt eine Flugreise, aufgrund des bereits pathologisch erhöhten Drucks im Lungenkreislauf, eine besondere Belastung dar. Medikamentös gut eingestellt, genießen viele PH- Patienten jedoch eine adäquate Lebensqualität. Das Wahrnehmen von Flugreisen ist trotz Resonanz in der Patientengruppe bisher noch in keiner klinischen Studie prospektiv untersucht. Für Patienten und behandelnde Ärzte ist das Zurückgreifen auf wissenschaftliche Erfahrungen oder Leitlinien dementsprechend stark begrenzt. In der PEGASUS Studie dokumentierten flugreisende Patienten Vitalparameter und außergewöhnliche Ereignisse oder Beschwerden. Die Ergebnisse wurden dann mit den klinisch apparativ gemessenen Parametern aus den Routineuntersuchungen verglichen und statistisch analysiert. Zunächst hat die Studie gezeigt, dass das Interesse an Flugreisen im untersuchten Kollektiv bei fast der Hälfte der Patienten vorhanden war. Über 90% derer, die bereits nach Diagnosestellung geflogen waren, würden dies auch erneut tun.

Unsere Analyse zeigt, dass Patienten mit Pulmonaler Hypertonie auf Flugreisen teils einen starken Abfall des gemessenen SpO₂ aufweisen, was das Hauptrisiko dieser Gruppe darstellt. Die erhobenen Daten weisen darauf hin, dass im eingeschlossenen Gesamtkollektiv die zusätzliche Sauerstoffapplikation im Flieger von zu wenigen Patienten genutzt wurde. Dies zeigt die Zahl der Patienten mit Beschwerden während oder nach der Flugreise. Beschwerden unter zusätzlichem Sauerstoff traten erheblich seltener auf als ohne zusätzliche Applikation. Ein relevantes, medizinisch akut behandlungsbedürftiges Ereignis trat jedoch auf keinem dokumentierten Flug auf.

Zur Abschätzung des Risikos einer Flugreise zeigten sich vor allem die Sättigung am Ende des 6- Minuten- Gehstest sowie auch ein vorab gemessener pO₂ in der Ruhe BGA als gute prognostische Marker. Besonders in der Gruppe derer, welche ohne zusätzlichen Sauerstoff auf Flugreise gingen, spiegelten die Ergebnisse der beiden genannten Untersuchungen die Entsättigung im Flieger tendenziell wider.

Ein arterieller pO₂ < 60mmHg als Grenzwert um zusätzlichen Sauerstoff zu verwenden, wie er laut Leitlinien Empfehlung besteht, konnte durch die PEGASUS Studie nicht bestätigt werden. Insgesamt scheint das gesundheitliche Risiko von Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Flugreisen, gemessen an behandlungsbedürftigen Events gering zu sein. Auch scheint eine Flugreise, gemessen am 1- Jahres Krankheitsverlauf, den Progress der Erkrankung nicht zu beschleunigen.

The prospective, multicentric PEGASUS study researches the consequences and the risk of air travel in patients suffering from pulmonary hypertension. For those patients, a flight leads to additional stress, due to the pathological high pulmonary pressure in consequence of the disease. Many patients with medication are well adjusted and appreciate a comfortable quality of life. Despite the rising demand for this way of travel, before PEGASUS, there was no clinical prospective study about PH- patients travelling by airplane.

It is therefore difficult for attending physicians to find scientifically substantiated studies or guidelines to estimate the risk of the individual patient.

The patients in our study documented vital parameters during the flight, as well as the occurrence of adverse events or symptoms. These patient collected data were then compared to the results of the pneumological routine medical screening and statistically analyzed.

First, the study showed that nearly half of the group of patients examined are interested in air travel. Of those, more than 90% who already travelled by plane after diagnosis would do this again.

Our analysis shows a significant drop of measured SpO₂ for patients suffering from pulmonary hypertension during air travel. This can be considered as major risk for this group. The collected data implies that supplemental oxygen was not used enough. This assumption is based on the number of patients with symptoms during or after the flight. In the group of patients using supplemental oxygen during the flight, there were considerably fewer medical complaints in comparison to the group not using supplemental oxygen. Overall, there was no acute medical adverse event during any documented flight.

Oxygen saturation at the end of the six- minute- walk and measurement of the pO₂ in a capillary blood gas at rest provide the best prognostic value regarding risk assessment. Especially in the group of patients flying without supplemental oxygen, those two parameters seem to predict possible desaturation most reliably during the flight.

The arterial pO₂ < 60mmHg as a lower limit to use supplemental oxygen, which is written down in the actual guidelines, cannot be confirmed by our study. As measured by adverse events, the risk of PH- patients during air travel seems to be low. Furthermore, travelling by plane doesn't seem to have negative effects of the long- term progression of the disease.

8 Ergänzend

8.1 Abkürzungsverzeichnis

% SpO ₂	prozentuale Sauerstoffsättigung
6MWD	Distanz am Ende des 6- Minuten Gehtest
6MWT	6- Minuten Gehtest
ADH	Antidiuretisches Hormon
AE	Adverse Events = unerwünschte medizinische Ereignisse
AMA	Aerospace Medical Association
AMS	Acute mountain sickness
ATS	American Thoracic Society
BGA	Blutgasanalyse
BNP	Brain natriuretic peptid
BTS	British Thoracic Society
Ca ²⁺	Kalzium
CI	Cardiac Index
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continous positive airway pressure
CTEPH	Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
DPLD	Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen
EKG	Elektrokardiogramm
EqCO ₂	ventilatorisches Äquivalent für CO ₂
ERAs	Endothelin Rezeptor Antagonisten
ERS	European respiratory society
ESC	European Society of cardiology
FC	Funktionelle Klasse
FEV ₁	Forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde
F _I O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
HACE	High altitude cerebral edema

HAPE	High altitude pulmonal edema
HAST	Hypoxic Altitude Stimulation Test
Hb	Hämoglobin Wert
HCT	Hypoxic challenge test
HIF	Hypoxie- induzierte Faktoren
Hkt	Hämatokrit- Wert
HPAH	Hämodynamische pulmonal arterielle Hypertonie
HPV	Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
IPF	Ideopathische Lungenfibrose
IQR	Interquartilsabstand
KKK	Kölner Konsensus Konferenz
kPa	Kilopascal
L	Liter
LTOT	Langzeit- Sauerstoff
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium
NSCC	Non-specific cation channel
NYHA	New York Heart Association
o.g.	Oben genannt
O ₂	Sauerstoff
p _A CO ₂	Alveolärer Kohlendioxid- Partialdruck
PAH	Pulmonal- arterielle Hypertonie
p _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
p _A O ₂	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonal arterieller Druck

PAP _m	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
PAP _s	Systolischer pulmonal arterieller Druck
PASMC	Pulmonal arterielle glatte Muskelzellen
PAWP	Pulmonal arterieller Verschlussdruck (Wedge- Druck)
pCO ₂	Kohlendioxid- Partialdruck
PDE5-Is	Phosphodiesterase 5 Inhibitoren
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
pH	pH- Wert
p _i O ₂	Inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PRO's	patient- reportet outcomes
PVR	Peripher vaskulärer Widerstand
QoL	Lebensqualität
RAAS	Renin- Angiotensin- Aldosteron System
RAP	Rechtsatrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter Untersuchung
RQ	Respiratorischer Quotient
S _a O ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung im Blut
SD	Standardabweichung
SGCs	lösliche Guanylatzyklase Stimulatoren
SPAP	Systolischer pulmonal arterieller Druck
S _p O ₂	Periphere/ pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung im Blut
S _v O ₂	Venöse Sauerstoffsättigung im Blut
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHO- FC	WHO- Funktionsklasse
WU	Wood Einheiten
ZNS	Zentrales Nervensystem

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation nach dem 6. Weltsymposium 2018 in Nizza⁶ _____ 4

Tabelle 2 Ausführliches Modell der Risikoabschätzung der PAH nach ERS/ESC 2022¹ _____ 14

<i>Tabelle 3 Risikoeinteilung der PAH nach dem 6. Weltsymposium für pulmonale Hypertonie 2018¹⁰²</i>	14
<i>Tabelle 4 Einfaches 4- Säulen Modell der Risikoabschätzung der PAH nach ERS/ESC 2022¹</i>	15
<i>Tabelle 5 Kriterien zur Teilnahme an der PEGASUS Studie</i>	28
<i>Tabelle 6 Charakterisierung der nicht fliegenden Kohorte</i>	31
<i>Tabelle 7 Charakterisierung der fliegenden Kohorte</i>	35
<i>Tabelle 8 Übersicht über aufgetretene Beschwerden der Patienten während des Fluges</i>	40
<i>Tabelle 9 Übersicht über aufgetretene Beschwerden der Patienten nach dem Flug</i>	41
<i>Tabelle 10 Übersicht über aufgetretene Beschwerden der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff während des Fluges</i>	42

8.3 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Häufigkeitsverteilung der Sauerstoffsättigung am Ende des 6- Minuten- Gehstest in der Gruppe der Nicht- Flieger.....</i>	32
<i>Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung der zurückgelegten Wegstrecke beim 6- Minuten- Gehstest in der Gruppe der Nicht- Flieger.....</i>	32
<i>Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung des Cardiac Index in der Gruppe der Nicht- Flieger</i>	33
<i>Abbildung 4 Verteilung der zugehörigen PH- Klasse nach Angabe von 73% der Personen der Gruppe der Nicht- Flieger.....</i>	34
<i>Abbildung 5 Verteilung der medikamentösen Kombinationstherapie in der Gruppe der Nicht- Flieger</i>	34
<i>Abbildung 6 Häufigkeitsverteilung der Sauerstoffsättigung am Ende des 6- Minuten- Gehstest in der Gruppe der Flieger.....</i>	36
<i>Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der zurückgelegten Wegstrecke beim 6- Minuten- Gehstest in der Gruppe der Flieger.....</i>	36
<i>Abbildung 8 Häufigkeitsverteilung des Cardiac Index in der Gruppe der Flieger.....</i>	37
<i>Abbildung 9 Verteilung der zugehörigen PH- Klasse nach Angabe von 60 Personen der Gruppe der Flieger</i>	38
<i>Abbildung 10 Verteilung der medikamentösen Kombinationstherapie in der Gruppe der Flieger</i>	38
<i>Abbildung 11 Darstellung des Einflusses des Sauerstoff- Tiefstwertes bei aufgetretenen Beschwerden im Vergleich zu keinen Beschwerden während des Fluges bei Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff ($\rho=-0,209$)</i>	42
<i>Abbildung 12 Darstellung des Einflusses des Sauerstoff- Tiefstwertes bei aufgetretenen Beschwerden im Vergleich zu keinen Beschwerden nach dem Flug bei Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff ($\rho=-0,139$)</i>	43
<i>Abbildung 13 Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung beim Start des Flugzeugs und dem Sauerstoff- Tiefstwert während des Fluges in der Gruppe der Patienten mit zusätzlichem Sauerstoff auf der Flugreise ($\rho=0,653$)</i>	44

Abbildung 14 Zusammenhang zwischen der Sauerstoffsättigung beim Start des Flugzeugs und dem Sauerstoff- Tiefstwert während des Fluges in der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf der Flugreise ($\rho=0,366$)	44
Abbildung 15 Darstellung zwischen der Sauerstoffsättigung am Ende des 6- Minuten- Gehstest und dem ermittelten pO_2 in der Ruhe- BGA ($\rho=0,208$).....	45
Abbildung 16 Darstellung des Sauerstoff- Tiefstwertes während des Fluges und dem PVR ($\rho=-0,226$)	46
Abbildung 17 Darstellung des Sauerstoff- Tiefstwertes während des Fluges und dem MPAP ($\rho=-0,258$).....	46
Abbildung 18 Darstellung des Sauerstoff- Tiefstwertes während des Fluges und der WHO-Funktionskategorie in der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff ($\rho=0,207$)	47
Abbildung 19 Darstellung des Sauerstoff- Tiefstwertes während des Fluges und der WHO-Funktionskategorie in der Gruppe der Patienten mit zusätzlichem Sauerstoff ($\rho=-0,640$)	48
Abbildung 20 Darstellung des Sauerstoffabfalls unter 90% SpO_2 auch bei einem pO_2 in der Ruhe- BGA von über 60 mmHg bei Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug ($\rho=0,388$).....	48
Abbildung 21 Darstellung des starken Zusammenhangs zwischen der Sättigung am Ende des 6- Minuten Gehstest und dem Sauerstoff- Tiefstwert während des Fluges in der Gruppe der Patienten ohne zusätzlichen Sauerstoff auf dem Flug ($\rho=0,337$)	49
Abbildung 22 Darstellung der Notwendigkeit einer Therapieeskalation/ -änderung in der Gruppe der Flieger (rot) und Nicht- Flieger (blau).....	50
Abbildung 23 Ausschnitt aus den ESC/ ERS Leitlinien 2022 zur Empfehlung zusätzlichen Sauerstoffes auf Flugreisen	59

9 Literaturverzeichnis

1. ACTELION PAH Classification WHO- Functional Class.
<https://www1.actelion.com/en/healthcare-professionals/diseases/pulmonary-arterial-hypertension/what-is-pah/pah-classification.page>
2. Balfour-Lynn IM. Hypoxic Challenge Test for airflight in children with respiratory disease. *Paediatr Respir Rev.* 2017;21. doi:10.1016/j.prrv.2016.05.002
3. Barratt SL, Shaw J, Jones R, et al. Physiological predictors of Hypoxic Challenge Testing (HCT) outcomes in Interstitial Lung Disease (ILD). *Respir Med.* 2018;135. doi:10.1016/j.rmed.2017.12.015
4. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Georg Thieme Verlag KG. *Duale Reihe Physiologie.*
5. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al. *Duale Reihe Physiologie.* Georg Thieme Verlag; 2012. doi:10.1055/b-002-23567
6. Benjamin N, Marra AM, Eichstaedt C, Grünig E. Exercise Training and Rehabilitation in Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin.* 2018;14(3):425-430. doi:10.1016/j.hfc.2018.03.008
7. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122
8. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2020;171. doi:10.1016/j.rmed.2020.106099
9. Borgese M, Badesch D, Bull T, et al. EmPHasis-10 as a measure of health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension: Data from PHAR. *European Respiratory Journal.* 2021;57(2). doi:10.1183/13993003.00414-2020
10. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from Diagnosis to Prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2013;26(1):1-14. doi:10.1016/j.echo.2012.10.009
11. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax.* 2002;57(4):289-304. doi:10.1136/thorax.57.4.289
12. Burns RM, Peacock AJ, Johnson MK, Church AC. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respir Med.* 2013;107(2):298-304. doi:10.1016/j.rmed.2012.10.007

13. Bussotti M, Sommaruga M. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension: Impact and management challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:349-360. doi:10.2147/VHRM.S147173
14. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous Epoprostenol in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2007;26(4):357-362. doi:10.1016/j.healun.2006.12.014
15. Caminati A, Cassandro R, Harari S. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases. *European Respiratory Review.* 2013;22(129):292-301. doi:10.1183/09059180.00002713
16. Carod-Artal FJ. High-altitude headache and acute mountain sickness. *Neurologia.* 2014;29(9):533-540. doi:10.1016/j.nrl.2012.04.015
17. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(7):e4-e27. doi:10.1164/rccm.201501-0044ST
18. Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New Formula for Predicting Mean Pulmonary Artery Pressure Using Systolic Pulmonary Artery Pressure. *Chest.* 2004;126(4):1313-1317. doi:10.1378/chest.126.4.1313
19. Chetta A, Castagnetti C, Aiello M, et al. Walking capacity and fitness to fly in patients with chronic respiratory disease. *Aviat Space Environ Med.* 2007;78(8).
20. Claessen G, Gerche A la, Dymarkowski S, Claus P, Delcroix M, Heidbuchel H. Pulmonary Vascular and Right Ventricular Reserve in Patients With Normalized Resting Hemodynamics After Pulmonary Endarterectomy. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001602. doi:10.1161/JAHA.114.001602
21. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, eds. Lungen- und Atemwegserkrankungen. *Inn Med.* Published online 2009:275-376. doi:10.1016/B978-3-437-42831-9.10010-5
22. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension- a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study.
23. Coker RK, Armstrong A, Church AC, et al. BTS Clinical Statement on air travel for passengers with respiratory disease. *Thorax.* 2022;77(4):329-350. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-218110
24. Coker RK, Shiner RJ, Partridge MR. Is air travel safe for those with lung disease? *European Respiratory Journal.* 2007;30(6):1057-1063. doi:10.1183/09031936.00024707
25. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Res.* 2019;8. doi:10.12688/f1000research.18811.1

26. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117.
doi:10.1164/rccm.166/1/111
27. Currie B, Davies E, Beudet A, Stassek L, Kleinman L. Symptoms, impacts, and suitability of the Pulmonary Arterial Hypertension – Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT™) questionnaire in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a qualitative interview study. *J Patient Rep Outcomes.* 2021;5(1). doi:10.1186/s41687-021-00327-9
28. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4058-4062.
doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.005
29. Dine CJ, Kreider ME. Hypoxia altitude simulation test. *Chest.* 2008;133(4).
doi:10.1378/chest.07-1354
30. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest.* 2017;151(1):181-192.
doi:10.1016/j.chest.2016.09.001
31. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjønsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: A new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax.* Published online 2012. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201855
32. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjønsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax.* 2012;67(11):964-969. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201855
33. Edvardsen A, Akerø A, Hardie JA, et al. High prevalence of respiratory symptoms during air travel in patients with COPD. *Respir Med.* 2011;105(1):50-56. doi:10.1016/j.rmed.2010.10.006
34. Edvardsen A, Ryg M, Akerø A, Christensen CC, Skjønsberg OH. COPD and air travel: Does hypoxia-altitude simulation testing predict in-flight respiratory symptoms? *European Respiratory Journal.* 2013;42(5):1216-1223.
doi:10.1183/09031936.00157112
35. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should i stay or should i go? Copd and air travel. *European Respiratory Review.* 2018;27(148).
doi:10.1183/16000617.0030-2018
36. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension.
37. Ferrara F, Zhou X, Gargani L, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):22. doi:10.1007/s11886-019-1109-9

38. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-1041. doi:10.1164/rccm.200604-547OC
39. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012;126(3):349-356. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890
40. Gali N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-2537. doi:10.1093/eurheartj/ehp297
41. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-2903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274
42. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;13. doi:10.1183/13993003.01889
43. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. *Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*. Vol 17.; 2005. www.nejm.org
44. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015;37:67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
45. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
46. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(4):319-329. doi:10.1056/nejmoa1209657
47. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Ann Intern Med*. 2004;141(3):169-177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289213>
48. GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.
49. Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggat R, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.). doi:10.1016/j.jacc.2013.10.026
50. Graarup J, Ferrari P, Howard LS. Patient engagement and self-management in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2016;25(142):399-407. doi:10.1183/16000617.0078-2016

51. Graarup J, Ferrari P, Howard LS. Patient engagement and self-management in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2016;25(142):399-407. doi:10.1183/16000617.0078-2016
52. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by doppler echocardiography compared to right heart catheterization: Analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4). doi:10.1161/JAHA.114.001103
53. Groth A, Saxer S, Bader PR, et al. Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. Published online 2018. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.127
54. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, et al. Allgemeine und supportive Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016;141(S 01):S26-S32. doi:10.1055/s-0042-114525
55. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *European Respiratory Review*. 2013;22(130):535-542. doi:10.1183/09059180.00005713
56. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985;132(8):919-921.
57. von Haehling S, Birner C, Dworatzek E, et al. Travelling with heart failure: risk assessment and practical recommendations. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(5):302-313. doi:10.1038/s41569-021-00643-z
58. Halank M, Einsle F, Lehman S, et al. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung*. 2013;191(4):337-343. doi:10.1007/s00408-013-9472-6
59. Halank M, Speich R, Petkova D, et al. Lebensqualität bei pulmonal arterieller und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014;139:S126-S135. doi:10.1055/s-0034-1387482
60. Held M, Linke M, Jany B. [Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(30):1511-1517. doi:10.1055/s-0034-1370161
61. Hendriks PM, van Thor MCJ, Wapenaar M, et al. The longitudinal use of EmPHasis-10 and CAMPHOR questionnaire health-related quality of life scores in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic

- pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2021;186.
doi:10.1016/j.rmed.2021.106525
62. Heresi GA, Rao Y. Follow-Up Functional Class and 6-Minute Walk Distance Identify Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung.* 2020;198(6). doi:10.1007/s00408-020-00402-w
 63. Hobkirk JP, Damy T, Walters M, et al. Effects of reducing inspired oxygen concentration for one hour in patients with chronic heart failure: Implications for air travel. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(5):505-510. doi:10.1093/eurjhf/hft003
 64. Hoepfer M, Apitz C, Grünig E, et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2016;141(S 01):S33-S41. doi:10.1055/s-0042-114526
 65. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):306-322. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3
 66. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/02/PD20_050_464.html. Pressemitteilung Statistisches Bundesamt 02/2020.
 67. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01887-2018
 68. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* Published online August 26, 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
 69. Humbert M, Sitbon O, Ya??ci A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal.* 2010;36(3):549-555. doi:10.1183/09031936.00057010
 70. Iaid DG, Aleh IS. *REDUCED EXPRESSION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN THE LUNGS OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION.*; 1995.
 71. Iaid DG, Aleh IS. *REDUCED EXPRESSION OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN THE LUNGS OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION.*; 1995.
 72. Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R. Acute mountain sickness: Pathophysiology, prevention, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(6):467-484. doi:10.1016/j.pcad.2010.02.003

73. Ingle L, Hobkirk J, Damy T, Nabb S, Clark AL, Cleland JGF. Experiences of air travel in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2012;158(1):66-70. doi:10.1016/j.ijcard.2010.12.101
74. Jan Behrends, Josef Bischofberger, Rainer Deutzmann, Heimo Ehmke SF. *Duale Reihe Physiologie, 3. Vollständig Überarbeitete Auflage.* Thieme; 2016.
75. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2013;41(3):735-742. doi:10.1183/09031936.00058112
76. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):1723-1729. doi:10.1164/rccm.201101-0093OC
77. Josephs LK, Coker RK, Thomas M. Managing patients with stable respiratory disease planning air travel: A primary care summary of the British Thoracic society recommendations. *Primary Care Respiratory Journal.* Published online 2013. doi:10.4104/pcrj.2013.00046
78. Kelly PT, Swanney MP, Seccombe LM, Frampton C, Peters MJ, Beckert L. Air travel hypoxemia vs the hypoxia inhalation test in passengers with COPD. *Chest.* 2008;133(4). doi:10.1378/chest.07-1483
79. Korzeniewski K, Nitsch-Osuch A, Guzek A, Juszczak D. High altitude pulmonary edema in mountain climbers. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;209:33-38. doi:10.1016/j.resp.2014.09.023
80. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *European Respiratory Journal.* 2009;34(4). doi:10.1183/09031936.00145608
81. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2016;141(S 01):S10-S18. doi:10.1055/s-0042-114523
82. Lindner J, Jansa P, Kunstyr J, et al. Implementation of a new programme for the surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic - Pulmonary endarterectomy. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon.* 2006;54(8):528-531. doi:10.1055/s-2006-924465
83. Luks AM, Swenson ER. Travel to high altitude with pre-existing lung disease. *European Respiratory Journal.* 2007;29(4):770-792. doi:10.1183/09031936.00052606
84. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort:

- Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*. 2016;133(13):1240-1248. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207
85. Martin D, Windsor J. From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. *Postgrad Med J*. 2008;84(998):622-627; quiz 626. doi:10.1136/pgmj.2008.068296
 86. Martin SE, Bradley JM, Buick JB, Bradbury I, Elborn JS. Flight assessment in patients with respiratory disease: Hypoxic challenge testing vs. predictive equations. *Qjm*. 2007;100(6):361-367. doi:10.1093/qjmed/hcm033
 87. Mathai SC, Ghofrani HA, Mayer E, Pepke-Zaba J, Nikkho S, Simonneau G. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2016;48(2):526-537. doi:10.1183/13993003.01626-2015
 88. Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Symptom interference severity and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(1):25-32. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.07.012
 89. Matura LA, McDonough A, Hanlon AL, Carroll DL, Riegel B. Sleep disturbance, symptoms, psychological distress, and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Cardiovasc Nurs*. Published online 2014. doi:10.1177/1474515114537951
 90. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: A new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res*. 2016;17(1). doi:10.1186/s12931-016-0388-6
 91. McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01919-2018
 92. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): A measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Quality of Life Research*. 2006;15(1):103-115. doi:10.1007/s11136-005-3513-4
 93. McLaughlin V v., Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1573-1619. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.004

94. McLaughlin V v., Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.).
doi:10.1016/j.jacc.2013.10.034
95. McLoughlin P, Ward JPT. Hypoxic pulmonary hypertension; the load on the right ventricle. *Exp Physiol*. 2013;98(8):1244-1246.
doi:10.1113/expphysiol.2012.068940
96. Mehta SR, Chawla A, Kashyap AS. Acute mountain sickness, high altitude cerebral oedema, high altitude pulmonary oedema: The current concepts. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(2):149-153. doi:10.1016/S0377-1237(08)80062-7
97. 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(14):1482-1489.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397
98. Mishra A, Mohammad G, Norboo T, Newman JH, Pasha M a. Q. Lungs at high-altitude: Genomic insights into hypoxic responses. *J Appl Physiol*. Published online 2015:jap.00513.2014. doi:10.1152/jappphysiol.00513.2014
99. MIYAMOTO S, NAGAYA N, SATOH T, et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online 2012.
http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/ajrccm.161.2.9906015#.V03ik_nhDIU
100. Mohr LC. *Hypoxia During Air Travel in Adults With Pulmonary Disease.*; 2008.
doi:10.1097/MAJ.0b013e31815f1e35
101. Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):172-191.
doi:10.1016/j.pharmthera.2013.10.002
102. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1898-1907. doi:10.1093/eurheartj/ehq170
103. Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. *Exp Physiol*. 2013;98(8):1247-1256.
doi:10.1113/expphysiol.2012.069112
104. Ni JR, Yan PJ, Liu SD, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(12). doi:10.1136/bmjopen-2019-033084
105. Nicholson TT, Sznajder JI. Fitness to fly in patients with lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1614-1622. doi:10.1513/AnnalsATS.201406-234PS

106. Obyn B Arst RJ, Ewis R Ubin LJ, Alker L Ong WA, et al. *A COMPARISON OF CONTINUOUS INTRAVENOUS EPOPROSTENOL (PROSTACYCLIN) WITH CONVENTIONAL THERAPY FOR PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION*. Vol 1.; 1996.
107. Oczenski W. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie Und Beatmungstechnik*. 9. Edition. Thieme; 2012.
108. Olschewski A, Berghausen E, Eichstaedt C, et al. Pathobiologie, Pathologie und Genetik der pulmonalen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016;141(S 01):S4-S9. doi:10.1055/s-0042-114520
109. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2009;18(111):29-34. doi:10.1183/09059180.00011111
110. Olschewski H, Behr J, Bremer H, et al. Pulmonale Hypertonie bei Lungenkrankheiten. Published online 2016.
111. Olschewski H. Dana Point: Was ist neu in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie? In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. Vol 133. ; 2008. doi:10.1055/s-0028-1091233
112. Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoeper MM, Cebotari S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(50):856-862. doi:10.3238/arztebl.2014.0856
113. Orst H, Olschewski O, Ewald G, et al. *The New England Journal of Medicine* *INHALED ILOPROST FOR SEVERE PULMONARY HYPERTENSION ABSTRACT*. Vol 347.; 2002. www.nejm.org
114. Park M. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers. Published online 2012. <http://www.phaeurope.org/wp-content/uploads/International-PAH-patient-and-Carer-Survey-Report-FINAL1.pdf>.
115. Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, et al. Outcomes of Medical Emergencies on Commercial Airline Flights. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(22):2075-2083. doi:10.1056/nejmoa1212052
116. Quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension- a meta-analysis_2021.
117. Qureshi A, Porter KM. Emergencies in the air. *Emergency Medicine Journal*. 2005;22(9):658-659. doi:10.1136/emj.2005.024505

118. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1214-1219. doi:10.1016/S0735-1097(02)01744-8
119. Rival G, Lacasse Y, Martin S, Bonnet S, Provencher S. Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life a systematic review. *Chest*. 2014;146(3):686-708. doi:10.1378/chest.13-2634
120. Robson AG, Hartung TK, Innes JA. Laboratory assessment of fitness to fly in patients with lung disease: A practical approach. *European Respiratory Journal*. 2000;16(2). doi:10.1034/j.1399-3003.2000.16b06.x
121. Robson AG, Lenney J, Innes JA. Using laboratory measurements to predict in-flight desaturation in respiratory patients: Are current guidelines appropriate? *Respir Med*. 2008;102(11):1592-1597. doi:10.1016/j.rmed.2008.05.005
122. Robson AG, Lenney J, Innes JA. Using laboratory measurements to predict in-flight desaturation in respiratory patients: Are current guidelines appropriate? *Respir Med*. Published online 2008. doi:10.1016/j.rmed.2008.05.005
123. Roman A, Barbera JA, Castillo MJ, Muñoz R, Escribano P. Health-Related Quality of Life in a National Cohort of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(5):181-188. doi:10.1016/j.arbr.2012.12.002
124. Rooney D, Herkenrath S, Priegnitz C, et al. Choosing an Adequate Test to Determine Fitness for Air Travel in Obese Individuals. *Chest*. Published online 2019. doi:10.1016/j.chest.2019.07.022
125. Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, et al. Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2011;136(50):2601-2625. doi:10.1055/s-0031-1292858
126. Rosenkranz S, Diller GP, Dumitrescu D, et al. Hemodynamic Definition of Pulmonary Hypertension: Commentary on the Proposed Change by the 6 th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2019;144(19):1367-1372. doi:10.1055/a-0918-3772
127. Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF, et al. Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2012;142(4):885-892. doi:10.1378/chest.11-2016
128. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. *Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Continuous Intravenous Prostacyclin (Epoprostenol) Results of a Randomized Trial.*; 1990. <http://annals.org/>

129. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, et al. Effect of Normobaric Hypoxia on Exercise Performance in Pulmonary Hypertension: Randomized Trial. *Chest*. 2021;159(2). doi:10.1016/j.chest.2020.09.004
130. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.). doi:10.1016/j.jacc.2013.10.036
131. Shrikrishna D, Coker RK. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British thoracic society recommendations. *Thorax*. Published online 2011. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200694
132. Silbernagl S, Pape HC, Kurtz C. *Physiologie*. (Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, eds.). Georg Thieme Verlag; 2010. doi:10.1055/b-002-46974
133. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-804. doi:10.1164/rccm.2106079
134. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.). doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029
135. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01913-2018
136. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*. Vol 53. European Respiratory Society; 2019. doi:10.1183/13993003.01913-2018
137. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151(4):851.e1-851.e5. doi:10.1016/j.ahj.2005.09.006
138. Smith D, Toff W, Joy M, et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart*. 2010;96 Suppl 2. doi:10.1136/hrt.2010.203091
139. Smith TG, Talbot NP, Chang RW, et al. Pulmonary artery pressure increases during commercial air travel in healthy passengers. *Aviat Space Environ Med*. 2012;83(7):673-676. doi:10.3357/ASEM.3235.2012
140. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: Basic mechanisms. *European Respiratory Journal*. 2008;32(6):1639-1651. doi:10.1183/09031936.00013908

141. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling. *Circ Res*. 2006;99(7):675-691.
doi:10.1161/01.RES.0000243584.45145.3f
142. Swenson ER, Bärtzsch P. *High Altitude*. (Swenson ER, Bärtzsch P, eds.). Springer New York; 2014. doi:10.1007/978-1-4614-8772-2
143. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*. 2005;100(2):131-138. doi:10.1007/s00395-004-0504-5
144. Thamm M, Voswinckel R, Tiede H, et al. Air travel can be safe and well tolerated in patients with clinically stable pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011;1(2):239-243. doi:10.4103/2045-8932.83451
145. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.
146. Thomas Ryan J Anderson David F Condon Vinicio A de Jesus Perez CA, Thomas Á R J Anderson Á D F Condon Á V A de Jesus Perez CA, de Jesus Perez VA. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium.
doi:10.6084/m9.figshare.10304645
147. Thomas Ryan J Anderson David F Condon Vinicio A de Jesus Perez CA, Thomas Á R J Anderson Á D F Condon Á V A de Jesus Perez CA, de Jesus Perez VA. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium.
doi:10.6084/m9.figshare.10304645
148. Tudorache I, Sommer W, Kuhn C, et al. Lung Transplantation for Severe Pulmonary Hypertension-Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postoperative Left Ventricular Remodelling. *Transplantation*. 2015;99(2):451-458. doi:10.1097/TP.0000000000000348
149. Tzani P, Pisi G, Aiello M, Olivieri D, Chetta A. Flying with respiratory disease. *Respiration*. 2010;80(2):161-170. doi:10.1159/000313425
150. Wang GL, Semenza GL. *General Involvement of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Transcriptional Response to Hypoxia*. Vol 90.; 1993.
151. Website PH Association Travel with PH.
<http://www.phassociation.org/Patients/TravelingWithPH>
152. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 - An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung

- Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(1):1-15.
doi:10.1016/j.healun.2014.06.014
153. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2013;107(5):778-784. doi:10.1016/j.rmed.2013.02.006
 154. Weissmann N, Grimminger F, Olschewski A, Seeger W. *Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: A Multifactorial Response?*; 2001. www.ajplung.org
 155. Wensel R. Assessment of Survival in Patients With Primary Pulmonary Hypertension: Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Circulation*. 2002;106(3):319-324. doi:10.1161/01.CIR.0000022687.18568.2A
 156. West JB, Hackett PH, Maret KH, et al. *Pulmonary Gas Exchange on the Summit of Mount Everest.*; 1983. www.physiology.org/journal/jappl
 157. Wharton J, Strange JW, Møller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(1):105-113. doi:10.1164/rccm.200411-1587OC
 158. Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, Aldashev A, Zhao L. Pathophysiology and Treatment of High-Altitude Pulmonary Vascular Disease. *Circulation*. 2015;131(6):582-590. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006977
 159. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, et al. Evaluation of pulmonary hypertension by right heart catheterisation: does timing matter? *European Respiratory Journal*. 2020;56(3). doi:10.1183/13993003.01892-2019
 160. Yorke J, Corris P, Gaine S, et al. EmPHasis-10: Development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*. Vol 43. European Respiratory Society; 2014:1106-1113.
doi:10.1183/09031936.00127113

10 Anhang

Flugreisen bei Pulmonaler Hypertonie

PEGASUS - the effects of commercial air travel on PatiEnts sufferinG from pulmonAry hypertenSion - a prospective, mUlticentric analySis.

Allgemeine Informationen

Sehr geehrte Frau / sehr geehrter Herr _____,

wir danken Ihnen recht herzlich, dass Sie sich bereit erklärt haben an der oben genannten Beobachtungsstudie teilzunehmen. Wie Sie bereits im Aufklärungsgespräch durch einen unserer Prüfarzte erfahren haben ist das Ziel dieser Studie neu Informationen zur Flugsicherheit für Patienten mit Lungenhochdruck zu sammeln.

Da es sich hierbei um eine reine Beobachtungsstudie handelt, ist diese auch ohne zusätzliche Risiken für Sie. Wir möchten Sie nun bitten den beigefügten Fragebogen (Allgemeiner Fragebogen) auszufüllen. Sollten hierbei Fragen aufkommen, wenden Sie sich bitte an einen unserer Studienärzte.

Des Weiteren möchten wir Sie bitten vor sowie nach jedem geplanten bzw. stattgehabten Flug die Studienzentrale in Gießen zu kontaktieren (0641 / 985 - 57043 oder per FAX 0641 / 985 - 42599 oder auch per e-Mail pegasus.studie@gmx.de), sowie den Ihnen ausgehändigten Fragebogen zum Flug auszufüllen. Sollte es im Rahmen des Fluges, oder der Zeit danach zu einer Verschlechterung Ihres Zustands gekommen sein, bitten wir Sie ebenfalls dringlich Kontakt mit der Studienzentral aufzunehmen.

Zusätzlich bieten wir im Rahmen der Studie den Service an Sie mit einem Pulsoxymeter zu versorgen. Mit diesem Gerät sollten Sie, sofern Sie sich dafür entschieden haben ein solches Gerät zu nutzen, Pulsfrequenz sowie Sättigung vor, während (ca. 30 Minuten nachdem die Flughöhe erreicht ist) sowie nach jedem Flug messen und dokumentieren. Es sei dabei angemerkt, dass ein moderater Abfall der peripher gemessenen Sättigung sowie Anstieg des Pulses während eines Fluges auch bei gesunden Menschen vorkommt, und daher, sofern weitere Symptome ausbleiben, kein Grund zur Beunruhigung darstellt.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Ihr Studienteam

Prüfstelle: Abteilung Pneumologie und Intensivmedizin der Medizinischen
Klinik II
Uniklinik Gießen und Marburg Standort Gießen
Klinikstr. 33, 35392 Gießen
Telefon: 0641 985 57043

Prüfärzte: Prof. Dr. A. Ghofrani, Prof. Dr. W. Seeger, Dr. Dr. H. Gall, J.
Grimminger, Dr. M. Richter, Dr. K. Tello, Dr. N. Sommer

Studie zur Sicherheit von Flugreisen bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie (jeglicher Genese)

PEGASUS - the effects of commercial air travel on Patients suffering from
pulmonary hypertension - a prospective, multicentric analysis.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend
beschriebenen Studie teilzunehmen.

Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und
Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder
zu erweitern. Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der
zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Prüfung wird in
verschiedenen Zentren in Deutschland durchgeführt. Die Studie wird
veranlasst, organisiert und finanziert durch die Medizinische Klinik II der
Universitätsklinik Gießen Actelion Pharmaceuticals GmbH, sowie den PH e.V.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese also nur
dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären.
Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden
möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende
Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein
Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht,
alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach
ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Wie alle anderen Patienten, sollen und wollen Patienten mit Pulmonaler
Hypertonie (PH) auch ein möglichst normales Leben führen. Hierzu gehört
für viele auch der Urlaub im Ausland. Für letzteren ist jedoch häufig eine
Flugreise nötig. Diese stellt sowohl Ärzte, als auch Patienten vor gewisse
Probleme.

Viele Patienten sind im Verlauf ihrer Erkrankung auf eine
Langzeitsauerstofftherapie angewiesen. Diese ist essentieller Bestandteil

Version 1.2 vom 28.02.2017

Flugreisen bei Pulmonaler Hypertonie

PEGASUS - the effects of commercial air travel on Patients suffering from pulmonary hypertension - a prospective, multicentric analysis.

Allgemeiner Fragebogen (Patient)

Name des Patienten: _____														
Allgemeine Patientenangaben:														
Geburtsdatum			T	T	M	M	J	J	Größe:		cm	Gewicht:		kg
Geschlecht: weiblich <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/>														
Behandelndes Lungenhochdruck-Zentrum: _____														
Falls Sie in keinem Lungenhochdruck-Zentrum behandelt werden, wo befinden Sie sich auf Grund Ihres Lungenhochdrucks in Behandlung: _____														
Datum Studieneinwilligung: _____														
Welche Form des Lungenhochdrucks liegt bei Ihnen vor (falls bekannt)?														
(Idiopathische) Pulmonal-arterielle Hypertonie <input type="radio"/>														
Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens <input type="radio"/>														
Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie <input type="radio"/>														
Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thromboembolien (CTEPH) <input type="radio"/>														
Pulmonale Hypertonie mit unklaren/multifaktoriellen Mechanismen <input type="radio"/>														
Welche Medikamente zur Behandlung Ihres Lungenhochdrucks nehmen Sie, und in welcher Dosierung? (falls Platz nicht ausreicht, bitte Extrazettel hinzufügen)														
<u>Medikament:</u>						<u>Dosierung</u>								
_____						_____								
_____						_____								
_____						_____								
_____						_____								

Flugreisen bei Pulmonaler Hypertonie

PEGASUS - the effects of commercial air travel on Patients suffering from pulmonary hypertension - a prospective, multicentric analysis.

Bogen zur Datenerfassung (Arzt)

Probandennummer: _____	
Allgemeine Informationen:	
Alter	<input type="text"/> <input type="text"/>
Größe:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm
Gewicht:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Geschlecht: weiblich <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/>	
PH-Subgruppe:	
Welche Form des Lungenhochdrucks liegt vor (falls bekannt)?	
(Idiopathische) Pulmonal-arterielle Hypertonie	<input type="radio"/>
Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens	<input type="radio"/>
Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie	<input type="radio"/>
Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thromboembolien (CTEPH)	<input type="radio"/>
Pulmonale Hypertonie mit unklaren/multifaktoriellen Mechanismen	<input type="radio"/>
Welche Medikamente zur Behandlung des Lungenhochdrucks werden eingenommen (In welcher Dosierung und seit wann?)?	
<u>Medikament:</u>	<u>Dosierung</u>
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
Umfasst Ihre Therapie Sauerstoff?	
Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>	
Falls ja, Angabe der Liter/Minute	in Ruhe: Liter/Minute: _____
	bei Belastung: Liter/Minute: _____

Flugreisen bei Pulmonaler Hypertonie

PEGASUS - the effects of commercial air travel on Patients suffering from pulmonary hypertension - a prospective, multicentric analysis.

Fragebogen zum Flug (Patient)

Name des Patienten: _____														
Allgemeine Patientenangaben:														
Geburtsdatum	T	T	M	M	J	J	Größe:			cm	Gewicht:			kg
Geschlecht: weiblich <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/>														
<i>Bitte kontaktieren Sie vor jedem Flug kurz das Studienzentrum in Gießen (0641 / 985 - 57043 oder per FAX 0641 / 985 - 42599 oder per e-Mail pegasus.studie@gmx.de). Vielen Dank.</i>														
Angaben zum Flug:														
Datum des Fluges: _____						Dauer des Fluges: _____ Stunden								
Fluggesellschaft: _____														
Ziel des Fluges: _____														
Haben Sie eine zusätzliche Sauerstoffversorgung während des Fluges verwendet?														
Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>														
Falls ja, wie viele Liter/Minute: _____														
Welche Art der zusätzlichen Sauerstoffversorgung haben Sie genutzt?														
On-Board System der Fluggesellschaft <input type="radio"/>														
Tragbarer Sauerstoffkonzentrator <input type="radio"/>														
Tragbare Sauerstoffdruckgasflasche <input type="radio"/>														
Sonstiges: <input type="radio"/> _____														
Waren für das Mitführen der Sauerstoffversorgung zusätzliche Unterlagen nötig?														
Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>														
Wenn ja welche?														

Version 1.2 vom 28.02.2017

1

Flugreisen bei Pulmonaler Hypertonie


PEGASUS - the effects of commercial air travel on Patients suffering from pulmonary hypertension - a prospective, multicentric analysis.

Fragebogen zum Flug (bei S)AE) - Arzt

Name des Patienten: _____
Allgemeine Patientenangaben: Geburtsdatum [T T M M J J] Größe: [] [] [] cm Gewicht: [] [] [] kg Geschlecht: weiblich <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/>
Aktuelle körperliche Belastbarkeit? NYHA-Klasse: I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV <input type="radio"/>
Angaben zum Flug: Datum des Fluges: _____ Dauer des Fluges: _____ Stunden Wurde eine zusätzliche Sauerstoffversorgung während des Fluges verwendet? Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Falls ja, wie viele Liter/Minute: _____ Welche Art der zusätzlichen Sauerstoffversorgung wurde genutzt? On-Board System der Fluggesellschaft <input type="radio"/> Tragbarer Sauerstoffkonzentrator <input type="radio"/> Tragbare Sauerstoffdruckgasflasche <input type="radio"/> Sonstiges: <input type="radio"/> _____ _____
Traten <u>während</u> des Fluges Beschwerden auf? Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Falls ja, in welcher Form? _____ _____ _____

11 Publikationsverzeichnis


Poster- Präsentation auf dem 12. PVRI Annual World Congress on PVD vom 21.01. – 25.01.2018 in Singapur:



JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN

PEGASUS

The effects of commercial air travel on PatiEnts sufferinG from pulmonAry hypertenSion - a prospective, mUlticentric analySis



Lukas Becker, Khodr Tello, Jan Grimminger, Manuel Richter, Natacha Sommer, Eckehard Grünig, Hans Klose, Silvia Ulrich, Michael Halank, Werner Seeger, Ardeschir Ghofrani, Christian Optiz, Henning Gall

Background

Patients with pulmonary hypertension on stable background therapy are often able to live a life with only few restrictions. Quality of life includes flights for many people. But the hypobaric hypoxia present during high altitude might have major impact on the medical condition of these patients. Evidence is lacking and the recommendations in the current guidelines are derived from other conditions and other chronic lung disease. We aim to fill in the gap. PEGASUS is a prospective, multi-center, multinational observational trial which started in February 2017 and is open until 2019. Primary endpoint is the safety of commercial air travel for patients with PH. In addition, adverse events will be compared with clinical parameters of the patients before they fly to detect possible risk factors.

Methods

Prospective analysis, data acquisition with questionnaires and comparison of the collected data during the flight and the latest medical examination results of our patients

Questionnaire	Extract of the recorded data	Note
Informed consent		<ul style="list-style-type: none"> • participation at our PEGASUS study
General questionnaire	Basic information concerning patient, disease, subjective limitation, flight history since diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> • independent of flights • detects the motivations and basis of decision-making for or against travelling by airplane in the past as well as in future
Data before a flight (physician)	Latest medical examination results	<ul style="list-style-type: none"> • Possible associations between the medical examination results and the appearance of medical events during a flight
Questionnaire concerning the flight	Information about the flight, detection of adverse events, heart rate and oxygen saturation during the flight	<ul style="list-style-type: none"> • questionnaire especially for travelers • as far as possible at least 6 measurements of heart rate and oxygen saturation during the flight • extra measurement during takeoff and landing as well as on an appearing event • if participants don't have their own pulseoxymeter, they can send an E-mail request to our study centre, we got enough in stock for the study
Event protocol (physician)	Modality and duration of the medical event, medical treatment	<ul style="list-style-type: none"> • filling out as required after adverse events with medical treatment

table 1

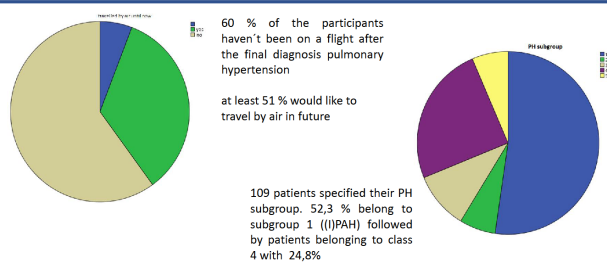
Conclusion of the results of the questionnaire concerning the flight

- Flying group n= 14
 - 8 patients with (I)PAH
 - of these are 25% with monotherapy, 37,5% with dual-therapy and 25% with a triple- therapy. One participant therapy naive
 - PVR [WE] median 5,5 [1,9]
 - saturation at the end of six-minute-walking-test was 93% [7]
- During the flight**
- 42% had a desaturation below 90% SpO₂, half of those even below 85% SpO₂
 - 57% did not use oxygen on board and desaturated to minimal 78% SpO₂ compared to the group using oxygen. They only had desaturation to minimal 88% SpO₂
 - so far we detected adverse events at one participant who was not using supplemental oxygen during the flight, other two patients had health complaints after the flight. The patient who had complaints during the flight suffered from vertigo and pressure in the head. The symptoms continued even a while after landing. The two other participants with health complaints after the flight reported about symptoms like breathlessness, vertigo and dizziness
 - in none of these events was medical intervention necessary

Conclusion of the general questionnaire

Total number of participants	155
Age	58,7 years [12,5]
Height	170,89 cm [8,8]
Weight	81,9 kg [22,2]
Supplemental oxygen use [valid percent]	43,2 %
Flow rate used at rest	3 L [2,25]
Flow rate used at exercise	4 L [3]
Saturation at the end of six-minute-walking-test	91 [11]
BORG- index	3 [2]
MPAP [mmHg]	37 [12]
Cardiac Index [l/min/m ²]	2,8 [0,8]
PVR [WE]	5,1 [4,7]
BNP [pg/ml]	62 [140]


table 2




- The reasons why patients haven't been travelling by airplane yet (descending order): has not occurred until now, fear to travel by airplane with the disease treating physician advised against it
- 38,7 % of the included patients are treated with monotherapy, 23,2 % use a combination of two PH-medications
- 83 patients specified their NYHA- class, the most of them (53%) belong to functional class 3

Conclusion until now

We distinguish a flying group of 9% of the participants (PVR median 5,5 WE [interquartile range 1,9], oxygen saturation at the end of six-minute-walking-test was 93% (IQR 7). The second group includes all patients who do not fly (PVR 5 WE [3,5] oxygen saturation at the end of six-minute-walking-test was 91% [IQR 11]). 35% use supplemental oxygen at home. 6 of the 14 flying patients had a desaturation during flight below 91% measured by pulseoxymeter, three below 86%. 8 patients did not use oxygen while on the airplane and had more severe desaturations down to 78% while the minimum oxygen saturation was 88% in patients using oxygen on board. One flying participant had health complaints during/ after the flight (without using oxygen, minimal oxygen saturation 78%), other two patients had an event after a flight (using 4L oxygen per minute and no supplemental oxygen). None of these events required acute medical treatment. So far, based on the preliminary data, we did not register any serious adverse events on commercial air travel in patients with pulmonary hypertension.



**JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN**




DGP

clinical trials Nummer: NCT03051763

PEGASUS

the effects of commercial air travel on patients suffering from pulmonary hypertension
- a prospective, multicentric analysis



Lukas Becker, Jan Grimminger, Hans Klose, Silvia Ulrich, Michael Halank, Christian Opitz, Ekkehard Grünig, Natascha Sommer, Khodr Tello, Manuel Richter, Werner Seeger, Ardeschir Ghofrani, Henning Gall
 Institute: Alle von Lungenzentrum der Universität Gießen und Marburg (LUGLM), Mitglieder des deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Gießen, Deutschland – ausgenommen Silvia Ulrich: Universitätsklinik Zürich, Schweiz, Christian Opitz: DRK Kliniken Berlin, Deutschland, Michael Halank: Universitätsklinikum Dresden, Deutschland, Hans Klose: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland, Ekkehard Grünig: Thoraxklinik der Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund

Patienten mit pulmonaler Hypertonie und gut eingestellter Medikation haben häufig nur geringe, belastungsabhängige Einschränkungen im Alltag. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehören auch Reisen. Die veränderten Druckverhältnisse in der Höhe und die damit einhergehende hypobare Hypoxie können für diese Patientengruppe eine große gesundheitliche Auswirkung haben. Bisher gibt es keine klare Studienlage zum Flugrisiko. Auch die Leitlinien-Empfehlungen basieren auf geringer Evidenz. PEGASUS ist eine prospektive, multizentrische, multinationale Beobachtungsstudie deren Einschluss im Februar 2017 begann bis 2019 fortgeführt wird. Primärer Endpunkt ist die Flugsicherheit. Medizinische Ereignisse werden mit klinischen Parametern der letzten Untersuchungen abgeglichen, um mögliche Faktoren für eine Risikoerhöhung zu erkennen.

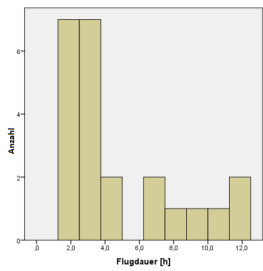
Methoden

Auszug Ergebnisse Flugfragebogen

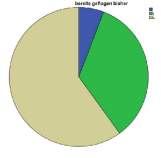
Beobachtungsstudie, Datenerfassung durch Fragebögen sowie Abgleich der gewonnen Flugdaten mit den aktuellsten klinischen Untersuchungsparametern der Patienten

Fragebogen	Auszug erfasster Daten	Merke
Einwilligung		<ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an der PEGASUS Studie
Allgemeiner Patientenfragebogen	Basisinformationen zu Person und Krankheit, Subjektive Einschränkungen, Fluganamnese seit Diagnosestellung	<ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig von einem Flug • detektiert bereits die Beweg-/ und Entscheidungsgrundlagen für oder gegen ein Flugreise sowohl in der Vergangenheit als auch in der Zukunft
Daten vor dem Flug (Arzt)	Aktuellste klinische Untersuchungsergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Zum möglichen Erkennen von Zusammenhängen zwischen klinischer Routineuntersuchung und dem Auftreten von Events auf Flugreisen
Flugfragebogen	Informationen über den Flug, Detektion von Events, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung während des Fluges	<ul style="list-style-type: none"> • Bogen speziell für Flugreisende • Nach Möglichkeit mindestens 6 Messungen Puls/ O₂-Sättigung während des Fluges sowie je eine bei Start und Landung • Pulsoxymeter können über unsere Studienzentrale angefordert werden falls nicht vorhanden
Ereignisfragebogen (Arzt)	Art und Dauer des Events, Behandlungsbedarf	<ul style="list-style-type: none"> • Nur bei aufgetretenen Ereignissen mit ärztlicher Intervention nötig

- Aktuelle Flieger n= 23 mit einer durchschnittlichen Flugdauer von 4,7 Stunden [3,4]
- 11 Patienten mit (I)PAH
 - davon 1 ohne Therapie,
 - 1 mit Monotherapie,
 - 4 mit Dualtherapie und
 - 5 mit Tripletherapie
- PVR [dyn/cm²/s] 442 [306]
- mPAP 40,31 mmHg [11,7]
- RA Fläche 16,35 cm² [5,1]
- Sättigung nach 6- Minute- Walk 92 % SpO₂ [8,6], die durchschnittlich zurückgelegte Wegstrecke betrug dabei 481,8m [73,5m]

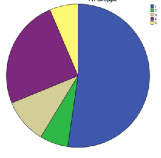


Auszug Ergebnisse allgemeiner Fragebogen



40 % der Teilnehmer waren nach Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits auf einer Flugreise

Immerhin 51 % würden gerne in Zukunft eine Reise mit dem Flugzeug unternehmen



Von 109 Patienten welche ihre PH- Gruppe angegeben haben gehören 52,3 % zur PH- Gruppe 1, gefolgt von Patienten der Gruppe 4 (24,8%)

- Gründe warum in der Vergangenheit nicht geflogen wurde (in absteigender Häufigkeit der Angaben): Hat sich bisher nicht ergeben, Angst mit der Erkrankung zu fliegen, vom Arzt davon abgeraten
- 38,7 % der eingeschlossenen Patienten erhalten eine medikamentöse Monotherapie, 23,2 % nehmen eine Kombinationstherapie aus 2 Präparaten zu sich
- von 83 Patienten wurde die NYHA Funktionsklasse angegeben, 44 davon sind der Klasse 3 zugeordnet

Teilnehmerzahl gesamt	155
Alter [Jahre]	58,7 [12,5]
Größe [cm]	170,89 [8,8]
Gewicht [kg]	81,9 [22,2]
Sauerstofftherapie [valid percent]	43,2
Sauerstofftherapie in Ruhe [L]	3 [2,25]
Sauerstofftherapie bei Belastung [L]	4 [3]
Sättigung nach 6- Minute- Walk [% SpO ₂]	91 [11]
BORG- Index	3 [2]
MPAP [mmHg]	37 [12]
Cardiac Index [l/min/m ²]	2,8 [0,8]
PVR [dyn/cm ² /s]	407 [376]
BNP [pg/ml]	62 [140]

Zusammenfassung bis zu diesem Zeitpunkt

Wir unterscheiden eine fliegende Gruppe, welche bisher 15% der Teilnehmer ausmacht (PVR 442 dyn/cm²/s [306], Sättigung nach Gehstest 92 % [8,6%] pulsoxymetrisch), davon 11 mit (I)PAH und eine nicht fliegende Gruppe (PVR 407 dyn/cm²/s [376], Sättigung nach Gehstest 91 % [11 %]). Bei alltäglicher Belastung verwenden 35 % zusätzlichen Sauerstoff. Bei den Patienten, welche auf Flugreisen gingen, konnten wir bei 11 von 23 einen Sättigungsabfall bis ≤ 90% SpO₂ aufzeichnen, 5 dieser Patienten fielen auf Werte von ≤ 85 % SpO₂. Von den fliegenden Patienten nutzen 13 keinen Sauerstoff während des Fluges und entsättigten stärker auf 60 % SpO₂ minimal vs. 83 % SpO₂ minimal mit Sauerstoff. Bei einem Patienten kam es während und/oder nach dem Flug zu Beschwerden (ohne Verwendung von Sauerstoff, entsättigt bis minimal 78%), bei vier weiteren nur danach (2 Pat. mit Sauerstoff, 2 ohne Sauerstoff). Keine der Beschwerden war so schwer, dass eine stationäre Behandlung erfolgen musste.

Jeder Patient mit pulmonaler Hypertonie kann teilnehmen. Eine E-Mail vor Antritt der Reise genügt. (pegasus.studie@gmx.de)







Legende:
 Sauerstofftherapie in Ruhe/ Belastung, 6- Minute- Walk, PVR und BNP als Median [IQR]
 alle anderen Werte soweit nicht anders angegeben als Mittelwert [±SD]

Poster- Präsentation auf dem ERS International Congress vom 15.09. – 19.09.2018 in Paris:

PEGASUS

the effects of commercial air travel on patients suffering from pulmonary hypertension - a prospective, multicentric analysis



Ulrich Dreher, Jan Christophers, Gidon Drexler, Shih-Hsin Chen, Michael Fröhlich, Christian Dörmann, Michael Goring, Rosalinda Nemes, Frank Rabe, Michael Follmann, Werner Seeger, Barbara Gellera, Henning Gellera
 Institution: All from the Lung Center of the University Gießen and Marburg (USMG), Member of the German Center for Lung Research (DGL), Gießen, Germany – except Shih-Hsin Chen, University Hospital Zürich, Switzerland; Christian Dörmann, DRK clinics Berlin, Germany; Michael Fröhlich, University Hospital Dresden, Germany; Hans Klose, University Hospital Hamburg Eppendorf, Germany; Elkeford Goring, Thorax Clinic of the University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Aims

Patients with pulmonary hypertension on stable background therapy are often able to live a life with only few restrictions. Quality of life includes flights for many people. But the hypobaric hypoxia present during high altitude might have major impact on the medical condition of these patients. Evidence is lacking and the recommendations in the current guidelines are derived from other conditions and other chronic lung disease. We aim to fill in the gap.

PEGASUS is a prospective, multi-center, multinational observational trial which started in February 2017 and is open until 2019. Primary endpoint is the safety of commercial air travel for patients with PH. In addition, adverse events will be compared with clinical parameters of the patients before they fly to detect possible risk factors.

Methods

Prospective analysis, data acquisition with questionnaires and comparison of the collected data during the flight and the latest medical examination results of our patients

Questionnaire	Extract of the recorded data	Note
Informed consent		• participation at our PEGASUS study
General questionnaire	Basic information concerning patient, disease, subjective limitation, flight history since diagnosis	• independent of flights • detects the motivations and basis of decision-making for or against travelling by airplane in the past as well as in future
Data before a flight (physician)	Latest medical examination results	• Possible associations between the medical examination results and the appearance of medical events during a flight • questionnaire especially for travelers
Questionnaire concerning the flight	Information about the flight, detection of adverse events, heart rate and oxygen saturation during the flight	• as far as possible at least 6 measurements of heart rate and oxygen saturation during the flight • extra measurement during takeoff and landing as well as on an appearing event • if participants don't have their own pulseoxymeter, they can send an E-mail request to our study center, we got enough in stock for the study • filling out as required after adverse events with medical treatment
Event protocol (physician)	Modality and duration of the medical event, medical treatment	

Results: baseline characteristics

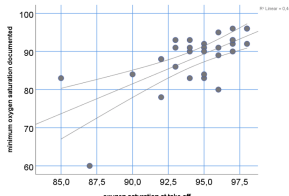
Total number of participants	155
Age [years]	58,7 years [12,5]
Height [cm]	170,89 cm [8,8]
Weight [kg]	81,9 kg [22,2]
Supplemental oxygen use [valid percent]	43,2 %
Flow rate used at rest [L]	3 L [2,25]
Flow rate used at exercise [L]	4 L [3]
Saturation at the end of 6- MWT [% SpO ₂]	91 [11]
BORG- index	3 [2]
MPAP [mmHg]	37 [12]
Cardiac Index [l/min/m ²]	2,8 [0,8]
PVR [WE]	5,1 [4,7]
BNP [pg/ml]	62 [140]



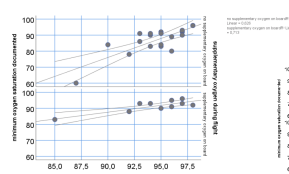
109 patients specified their PH subgroup. 52,3 % belong to subgroup 1 ((I)PHH) followed by patients belonging to class 4 with 24,8% at least 51 % would like to travel by air in future

Results: adverse events and oxygen saturation during the flight

- Flying group n= 36
- 23 patients with (I)PHH
- of these are 22% with monotherapy, 43,5% with dual-therapy and 30,5% with a triple-therapy. One participant therapy naïve
- Median duration of flights was 3 hours [4]



There is a correlation between the oxygen saturation at take off and the minimum oxygen saturation documented during the flight



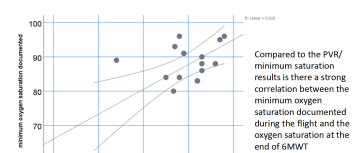
The group of patients without supplementary oxygen on board desaturated more than the group using supplementary oxygen.

with supplementary oxygen during the flight the patients nearly didn't decrease of saturation compared to the oxygen saturation at takeoff

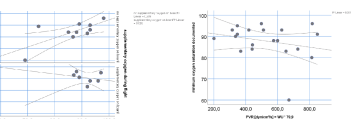
Especially in the group of patients without supplementary oxygen the minimum saturation correlated to the oxygen saturation after 6MWT

During the flight

- 38% of the participating patients used supplementary oxygen on board
 - the mean oxygen demand of those was 2,5L [0,85]
- Events during the flight were detected at 6 participants so far
 - 4 of them suffered from pressure in the chest, 3 from vertigo and 2 complained about palpation, breathlessness and others. Most of the events occurred in the beginning of the flight.
 - 8 Patients suffered from events after landing
 - 5 of them mentioned vertigo, 1 complained about breathlessness and 4 had other symptoms. The time of the appearance was also immediately after landing.
 - In none of these events was medical intervention necessary
 - 30 patients documented their oxygen saturation and heart rate during the flight
 - The mean oxygen saturation at takeoff was 94,5 % [3]



Compared to the PVR/minimum saturation results is there a strong correlation between the minimum oxygen saturation documented during the flight and the oxygen saturation at the end of 6MWT



No correlation was detected between the minimum oxygen saturation documented during the flight and the severity of pulmonary hypertension measured as the PVR

Conclusions

We distinguish a flying group and a not-flying group. At this moment 36 patients went on air travel already with a median flight duration of 3 hours [4]. 38% of the participating patients used supplementary oxygen on board, the mean oxygen demand of those was 2,5L [0,85]. So far events during the flight were detected at 6 patients, the main symptoms were pressure in the chest and vertigo. Most of the events were detected in the 1st third of the flight duration. 8 patients documented events after landing, most of them vertigo. It's important to mention that in none of these events was medical intervention necessary. 30 patients recorded their oxygen saturation and heart rate during the flight with a mean oxygen saturation at takeoff of 94,5 % [3]. So far we found no correlation between the minimum oxygen saturation documented during the flight and the severity of pulmonary hypertension measured as the PVR. But there is a strong correlation between the minimum oxygen saturation documented during the flight and the oxygen saturation at the end of 6MWT. Also we found a correlation between the oxygen saturation at take off and the minimum oxygen saturation documented during the flight. So far, based on the preliminary data, we did not register any serious adverse events on commercial air travel in patients with pulmonary hypertension.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung weiterer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, wurden als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert.

Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift (Lukas Schauerte)