

**Prävalenz, Prädiktoren und Verlauf der chronischen
Nierenerkrankung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie – eine
monozentrische retrospektive Analyse**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Stampouloglou, Anastasios

aus Athen/Griechenland

Gießen 2021

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II
der Universitätsklinik Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Gall

Gutachter: Prof. Dr. Günther

Tag der Disputation: 15.11.2022

INHALTVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
1.1 Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	1
1.1.1 Klinik und Diagnose der PH	4
1.2 Therapie der pulmonalen Hypertonie	4
1.2.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen bei PH.....	4
1.2.2 Spezifische medikamentöse Therapie der PAH.....	5
1.2.3 Therapie der PH-LHD und CLD-PH.....	6
1.2.4 Therapie der CTEPH.....	6
1.3 Rechtsherzdekompensation bei pulmonaler Hypertonie	7
1.4 Prognostische Faktoren der pulmonalen Hypertonie	8
1.5 Chronische Nierenerkrankung.....	9
1.5.1 Akute Nierenschädigung	12
1.6 Kardioresnales Syndrom	13
1.6.1 Vorwärts- vs. Rückwärtsversagen	14
1.7 Pulmonale Hypertonie und chronische Nierenerkrankung.....	16
1.8 Zielsetzung der Doktorarbeit.....	17
MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 Studienkollektiv	18
2.1.1 Einschlusskriterien.....	19
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	19
2.1.3 Patientencharakteristika	20
2.1.4 Mortalitätsrisikogruppen und Verlaufsklassen	20
2.2 Messparameter	21
2.2.1 Rechtsherzkatheter	21
2.2.2 Echokardiographie.....	22
2.2.3 Labormethoden	22
2.2.4 Andere Messparameter	23
2.3 Datenanalyse und statistische Auswertung	24
ERGEBNISSE	26
3.1 Charakteristika der Studienpopulation zur Baseline.....	26
3.1.1 Demographische Daten und Komorbiditäten	26
3.1.2 Medikamentöse Therapie	27
3.1.2.1 PH-spezifische Therapie	28
3.1.3 Echokardiographische Daten.....	28

3.1.4 Performance Status	29
3.1.5 Invasiv gemessene Hämodynamik	29
3.1.6 Laborchemische Parameter	31
3.1.6.1 Prävalenz der CNE nach eGFR- und Albuminurie-Stadium zur Baseline	32
3.1.6.2 Mortalitätsanalyse nach eGFR-Stadium zur Baseline.....	34
3.1.7 Invasiv gemessene Hämodynamik und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate sowie Proteinurie zur Baseline	38
3.1.7.1 Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik mit der eGFR zur Baseline	38
3.1.7.2 Assoziation zwischen Surrogatmarkern der kardialen Auswurfleistung und der venösen Kongestion und eGFR zur Baseline	38
3.1.7.3 Assoziation zwischen Surrogatmarkern der kardialen Auswurfleistung und der venösen Kongestion und Proteinurie sowie Albuminurie zur Baseline	40
3.1.7.4 Multivariate Regression der eGFR zur Baseline	41
3.2 Einfluss von Charakteristika der Studienpopulation auf den Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate	41
3.2.1 Wiedervorstellungsraten der Studienpopulation und Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate	42
3.2.1.1 Wiedervorstellungsraten der Studienpopulation	42
3.2.1.2 Verlauf der eGFR	42
3.2.2 Spezifische Therapie der pulmonalen Hypertonie und Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate	44
3.2.2.1 PH-Spezifische Therapie zur Baseline, in der zweiten und dritten Kontrolluntersuchung.....	44
3.2.2.2 Assoziation der PH-spezifischen Therapie zur Baseline mit dem Ein-Jahres-Verlauf der eGFR.....	44
3.2.2.3 Assoziation der PH-spezifischen Therapie in der zweiten Kontrolluntersuchung mit dem Zwei-Jahres-Verlauf der eGFR.....	47
3.2.3 Invasiv gemessene Hämodynamik und Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate	48
3.2.3.1 Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik zur Baseline mit dem Ein- Jahres-Verlauf der eGFR.....	48
3.2.3.2 Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik zur Baseline mit dem Drei- Jahres-Verlauf der eGFR.....	49
3.2.3.3 Assoziation zwischen Surrogatmarkern der kardialen Auswurfleistung und der venösen Kongestion und der eGFR in der zweiten und dritten Kontrolluntersuchung	50
3.2.4 Kardiale Dekompensationen und Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate	52
3.2.4.1 Kardiale Dekompensationen	52

3.2.4.2 Assoziation der Rechtsherzdekompensationen mit dem Drei-Jahres-Verlauf der eGFR	54
3.2.4.3 Assoziation zwischen Rechtsherzdekompensationen mit ANS und dem Drei-Jahres-Verlauf der eGFR	55
3.2.4.4 Assoziation der Linksherzdekompensationen mit Drei-Jahres-Verlauf der eGFR...	57
3.2.4.5 Multivariate Regression einer Rechtsherzdekompensation	58
3.2.4.6 Mortalitätsanalyse nach Rechtsherzdekompensation	58
3.2.5 Mortalitätsrisikogruppen und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.....	59
3.2.5.1 Assoziation zwischen Mortalitätsrisikogruppen gemäß CI und eGFR	59
3.2.5.2. Assoziation zwischen Mortalitätsrisikogruppen gemäß ZVD und eGFR.....	62
3.2.5.3 Assoziation der Verlaufsklassen gemäß Mortalitätsrisiko mit der eGFR in der zweiten und dritten KU	65
DISKUSSION	68
4.1 Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei pulmonaler Hypertonie und ihre prognostische Bedeutung.....	68
4.2 Einfluss von kardialer Auswurfleistung und venöser Kongestion auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bei pulmonaler Hypertonie	69
4.3 Einfluss der venösen Kongestion auf Albuminurie bei pulmonaler Hypertonie	71
4.4 Einfluss der spezifischen Therapie der pulmonalen Hypertonie auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.....	72
4.5 Einfluss der Rechtsherzdekompensationen auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und auf die Prognose.....	73
4.6 Evaluation der Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate je nach Gruppe der pulmonalen Hypertonie	75
4.7 Einfluss der Mortalitätsrisikogruppen und Verlaufsklassen auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.....	76
4.8 Limitationen	77
ZUSAMMENFASSUNG	78
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	82
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	84
TABELLENVERZEICHNIS	86
LITERATURVERZEICHNIS.....	89
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	100
DANKSAGUNG	101
TABELLARISCHER LEBENSLAUF.....	102

EINLEITUNG

1.1 Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronische, progrediente Erkrankung des Lungenkreislaufs infolge einer pulmonal-vaskulären Druck- bzw. Widerstandserhöhung, die zur Insuffizienz des rechten Herzes führen kann (1,2). Der Lungenkreislauf besteht aus zwei Pulmonalarterien und ihren Verzweigungen, den Kapillaren und den vier Pulmonalvenen (1). Die Pulmonalarterien stammen aus dem rechten Ventrikel, die Pulmonalvenen münden in den linken Vorhof (1).

Die PH ist definiert als Anstieg des mittels Rechtsherzkatheter (RHK) gemessenen mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPAP) auf ≥ 25 mmHg im Ruhezustand (3). Die zusätzliche Bestimmung des pulmonal-arteriellen Verschlussdrucks (PAWP) dient zur Differenzierung zwischen einer prä- und einer postkapillären PH (3). Verfügbare Daten haben gezeigt, dass der normale mPAP im Ruhezustand $14 \text{ mmHg} \pm 3 \text{ mmHg}$ beträgt und eine obere Normgrenze von 20 mmHg aufweist (4). In dem sechsten „World Symposium on Pulmonary Hypertension“ in 2019 wurde eine Senkung der Definitionsgrenze auf 20 mmHg vorgeschlagen (5).

Die klinische Klassifikation der PH kategorisiert die multiplen klinischen Krankheitsbilder mit ähnlichem klinischen Erscheinungsbild, ähnlichen pathologischen Befunden, hämodynamischen Charakteristika und Behandlungsstrategien in fünf Gruppen (Tabelle 1) (3).

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie

1.1 Idiopathisch

1.2 Hereditär

1.2.1 BMPR2-Mutationen

1.2.2 Sonstige Mutationen

1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht

1.4 Assoziiert mit:

1.4.1 Bindegewebserkrankungen

1.4.2 Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus

1.4.3 Portaler Hypertension

1.4.4 Angeborenen Herzfehlern

1.4.5 Schistosomiasis

1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre

Hämangiomatose

1". Persistierende pulmonale Hypertonie des 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
- 2.5 Angeborene/erworbene Pulmonalvenenstenose

3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster
- 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
- 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- 3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
- 3.7 Entwicklungsstörungen der Lunge

4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen

- 4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
- 4.2 Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
 - 4.2.1 Angiosarkom
 - 4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore
 - 4.2.3 Arteriitis
 - 4.2.4 Angeborene Pulmonalarterienstenose
 - 4.2.5 Parasiten (Hydatidose)

5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose
- 5.3 Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4 Andere: pulmonale tumorbedingte thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronische Nierenerkrankung (mit/ohne Dialyse), segmentale pulmonale Hypertonie

Tabelle 1. Detaillierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, Tabelle modifiziert nach (3).

Der Begriff pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH; Gruppe 1 PH) beschreibt eine Gruppe von Patienten mit einer präkapillären PH, die durch einen mPAP \geq 25 mmHg,

einen PAWP ≤ 15 mmHg und einen pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) $> 240 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ charakterisiert ist (3). Zudem müssen andere Ursachen einer präkapillären PH oder andere seltene Erkrankungen (Tabelle 1) ausgeschlossen werden (3). Die PAH steht im Mittelpunkt des Interesses für Wissenschaftler, besonders die idiopathische PAH (6).

Eine PH infolge von Linksherzerkrankungen (PH-LHD; Gruppe 2 PH) beschreibt eine postkapilläre PH, die durch einen mPAP ≥ 25 mmHg und einen PAWP > 15 mmHg definiert ist (3). Eine kombinierte post- und präkapilläre PH liegt vor, wenn der PVR zusätzlich $> 240 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ beträgt (3).

Eine PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (CLD-PH; Gruppe 3 PH) beschreibt Patienten mit einer präkapillären PH infolge von Lungenerkrankungen, wobei eine Ventilations-/Perfusionsstörung vorherrscht (7). Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung und die interstitielle Lungenerkrankung stellen die häufigsten Erkrankungen dieser Gruppe dar (8).

Eine chronisch thromboembolische PH (CTEPH; Gruppe 4 PH) ist eine präkapilläre PH, die als Folge eines thromboembolischen Geschehens der Pulmonalarterien entsteht, welches zur pulmonal-vaskulären Obstruktion und zum vaskulären Umbau führen kann (9).

Die letzte PH-Gruppe (Gruppe 5) umfasst mehrere Krankheiten, die sich möglicherweise ähnlich verhalten wie die Erkrankungen der Gruppen 1-4 (7). Die verantwortlichen Mechanismen für die Entwicklung dieser PH sind jedoch unbekannt (7). Es kann sich sowohl um eine prä- als auch um eine postkapilläre PH handeln (3).

Die PH betrifft etwa 1 % der globalen Bevölkerung (10). Die PH-LHD stellt mit einer Häufigkeit von 65 % – 80 % die häufigste Form der PH dar (11). Die Inzidenzen der PAH variieren zwischen den Registern (6). In Deutschland lag die Inzidenz der PAH im Jahr 2014 bei 3,9 pro eine Million Einwohner; die Prävalenz betrug 25,9 pro eine Million Einwohner (10). Die idiopathische PAH betrifft Frauen zwei- bis dreimal häufiger als Männer und die Prävalenzrate steigt zwischen dem vierten und dem sechsten Lebensjahrzehnt an (12).

1.1.1 Klinik und Diagnose der PH

Die Symptome der PH sind unspezifisch (13). Diese umfassen unter anderem Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit, körperliche Schwäche, Synkopen und Thoraxschmerzen (13). Das klinische Krankheitsbild der PH ist durch die Entwicklung von Ödemen geprägt, welche ein Anzeichen einer venösen Kongestion darstellt (2). Das Ausmaß der Belastungsdyspnoe wird oftmals mittels der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation beurteilt (2). Die Symptome der PH sind allerdings unspezifisch, weswegen die Diagnose der PH oft bis zu zwei Jahren nach dem Beginn der Beschwerden gestellt wird (7).

Die aktuelle europäische Leitlinie von 2015 empfiehlt beim initialen Verdacht einer PH eine transthorakale Echokardiographie mit Abschätzung des pulmonal-arteriellen Drucks (3). Die transthorakale Echokardiographie sollte entsprechend der aktuellen gemeinsamen Empfehlungen der europäischen und amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften stattfinden (14). Im Fall eines gemessenen erhöhten pulmonal-arteriellen Drucks ist neben der Diagnosestellung mittels RHK, eine weitergehende Diagnostik zur Abklärung der Genese der PH erforderlich (3). Dies beinhaltet das Elektrokardiogramm, laborchemische Untersuchungen, den Röntgen-Thorax, die Lungenfunktionstestung mit Blutgasanalyse sowie eine hochauflösende Computertomographie des Thorax (15). Bei bestätigter Linksherz- oder Lungenerkrankung sollte eine Eingrenzung der Erkrankung erwogen werden (16–19). Falls sich nicht die Diagnose einer Linksherz- oder Lungenerkrankung erhärtet, sollte zur Differenzierung einer CTEPH von einer PAH eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie durchgeführt werden (20). Eine PAH sollte vermutet werden, wenn die Gruppen 2-4 ausgeschlossen wurden (3).

1.2 Therapie der pulmonalen Hypertonie

1.2.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen bei PH

Die Allgemeinmaßnahmen der PH orientieren sich überwiegend an der individuellen Symptomatik (3). Eine Sauerstofftherapie wird empfohlen, wenn eine manifeste Hypoxämie mit einem Sauerstoff-Partialdruck (pO_2) < 60 mmHg in dem arterialisierten Kapillarblut des Ohrläppchens in Ruhe vorliegt (3). Diuretika sind bei klinischen

Zeichen einer venösen Kongestion indiziert (21). Mehrheitlich werden Schleifendiuretika eingesetzt, häufig in Kombination mit Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (10). Bei Patienten mit PAH wird eine Impfung gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen (3). Patientinnen mit PAH wird von einer Schwangerschaft abgeraten (22). Die Lebensqualität und die körperliche Belastbarkeit von Patienten mit PH kann durch Rehabilitationsmaßnahmen in spezialisierten Einrichtungen und Physiotherapie gesteigert werden (23).

1.2.2 Spezifische medikamentöse Therapie der PAH

Für die Therapie der PAH (spezifische Therapie) sind in Deutschland derzeit mehr als zehn Medikamente aus fünf Substanzgruppen zugelassen. Diese umfassen die Phosphodiesterase-5 Inhibitoren (PDE5i; Sildenafil, Tadalafil), die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA; Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), einen Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC-Stimulator; Riociguat) sowie die Prostazyklin-Analoga (PCA; Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil) (10,24). Seit 2016 steht mit dem Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten Selexipag eine weitere Substanz zur Verfügung (25). Diese Medikamente werden in Abhängigkeit von der Risikoeinschätzung nach der europäischen Leitlinie von 2015 (siehe unten) einzeln oder in Kombination eingesetzt (24,26).

Eine Minderheit (< 15 %) der Patienten mit PAH zeigt eine positive Vasoreagibilitätstestung während des RHK (27). Diese ist definiert durch einen Abfall des mPAP um > 10 mmHg auf < 40 mmHg, nach der Inhalation von Stickstoffmonoxid (27). Die Patienten, die eine positive Vasoreagibilitätstestung zeigen, werden zunächst mit einem Kalziumkanalblocker (CCB; z. B. Amlodipin, Lercarnidipin) behandelt (27).

Die europäische Leitlinie von 2015 empfiehlt die Einteilung der Patienten in ein geringes, ein intermediäres und ein hohes Risiko, basierend auf ihrer geschätzten Ein-Jahres-Mortalität (3). Dieses Risiko wird mittels klinischer, hämodynamischer, echokardiographischer sowie laborchemischer Merkmale eingeschätzt (3). Die Therapie richtet sich nach der Risikoeinschätzung (3). Bei Patienten mit einem geringen bzw. einem intermediären Risiko und negativer Vasoreagibilitätstestung ist eine initiale Kombinationstherapie mit ERA und PDE5i empfohlen (3,24,26,28,29). Bei Patienten

mit positiver Vasoreagibilitätstestung kann eine Monotherapie mit CCB erwogen werden (24). Die Patienten mit hohem Risiko erhalten eine Kombinationstherapie, dabei sind PCA eingeschlossen (24).

Eine Reevaluation der Risikoeinschätzung wird nach drei bis sechs Monaten empfohlen und hat das Ziel, die Einteilung in die geringe Risikogruppe vorzunehmen (3,24). Bei einem unzureichenden Therapieerfolg sollte eine Therapieeskalation und ggf. eine Evaluation zur Lungentransplantation erfolgen (24,30).

1.2.3 Therapie der PH-LHD und CLD-PH

Die spezifische Therapie der PAH wurde bei Patienten mit PH-LHD im Rahmen von Studien eingesetzt (31). Bisher konnte keine multizentrische Studie von positiven Ergebnissen berichten (31–33). Deshalb wird der Einsatz der spezifischen Therapie bei Patienten mit PH-LHD grundsätzlich nicht empfohlen und nur im Rahmen von Studien angewandt (3,31).

Bei Patienten mit CLD-PH wird der Einsatz der spezifischen Therapie ebenfalls im Grundsatz nicht empfohlen (34). Eine spezifische Therapie ist bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung nicht empfohlen (35,36). Die Lungenerkrankung sollte stets entsprechend der aktuellen Empfehlungen behandelt werden (19,37).

Allerdings kann bei Patienten mit PH-LHD oder CLD-PH und sehr schwerer pulmonal-vaskulärer Druckerhöhung und im Verhältnis weniger schwerer Linksherz- oder Lungenerkrankung gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie von 2015 und dem sechsten „World Symposium on Pulmonary Hypertension“ in 2019 eine Therapie im Einzelfall erwogen werden (3,31,34).

1.2.4 Therapie der CTEPH

Die Behandlung der CTEPH unterscheidet sich erheblich von den anderen Formen der PH. Erstens ist eine chronische Antikoagulation indiziert (38). Zweitens ist die Therapie der Wahl die operative pulmonale Endarterektomie (PEA) (38). Die PEA sollte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung den Patienten angeboten werden (38). Bei der Mehrheit

der Patienten (60 % – 70 %) normalisiert sich der mPAP und der PVR nach der PEA fast vollständig (39). Die Drei-Jahres-Überlebensrate nach einer PEA liegt bei 90 % (38,40). Jeder dritte erfolgreich operierte Patient entwickelt jedoch eine PH (residuale PH) (39). Bei etwa 20 % ist die residuale PH klinisch relevant und therapiebedürftig (10).

Etwa 50 % – 70 % aller Patienten mit CTEPH sind heute operabel (10,38). Für nicht-operable Patienten sowie für Patienten mit residualer PH, steht Riociguat als zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung (41). Aktuelle Studien überprüfen die Wirksamkeit von anderen Medikamenten, welche für die Therapie der PAH zugelassen sind, für diese Indikation (42,43). Macitentan zeigte in der multizentrischen Studie MERIT-1 eine Verbesserung der PVR bei diesen Patienten (44).

1.3 Rechtsherzdekompensation bei pulmonaler Hypertonie

Die PH ist eine chronische Erkrankung des Lungenkreislaufs, welche zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann (1,2). Eine Rechtsherzdekompensation bei der PH entsteht durch eine abrupte Verschlechterung der Rechtsherzinsuffizienz (45). Andere Ursachen einer Rechtsherzdekompensation sind eine Lungenembolie, eine Sepsis, ein akutes Lungenversagen sowie kardiochirurgische Eingriffe (46). Die häufigsten Auslöser einer Rechtsherzdekompensation bei der PH sind Infektionen, Operationen, Herzrhythmusstörungen, Schwangerschaften und Lungenembolien (47). Bei der Hälfte der Fälle ist allerdings kein Auslöser erkennbar (47). Die Patienten klagen über Luftnot, gastrointestinale Beschwerden und Hypotonie bis hin zur Synkope sowie Ödembildung (48). Die Eckpfeiler der Therapie sind die Behandlung des Auslösers, das Aufrechterhalten des systemischen Kreislaufs, die Senkung des Widerstandes im Lungenkreislauf sowie die Optimierung des Wasserhaushaltes und der kardialen Auswurfleistung (47,49–51). Als Ultima Ratio sollte für geeignete Patienten eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden (49,51). Die Mortalitätsrate einer Rechtsherzdekompensation bei PH ist hoch und liegt zwischen 32 % – 62 % (47).

Eine akute Nierenschädigung (ANS) (siehe Abschnitt 1.5.1) ist eine häufige Komplikation bei einer Rechtsherzdekompensation (52). Eine ANS ist bei 25 % – 33 % der Patienten mit einer Rechtsherzdekompensation bei Aufnahme und bis zu 73 % während der Behandlung nachweisbar (52,53). Eine ANS bei einer

Rechtsherzdekompensation wird in zahlreichen Studien mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (54–57).

1.4 Prognostische Faktoren der pulmonalen Hypertonie

Diverse Registerstudien (amerikanisches REVEAL, europäisches COMPERA, schwedisches SPAHR und französisches FPAHN) ermöglichen die Evaluation von Faktoren, die einen Einfluss auf den Verlauf und die Prognose der PH ausüben (58–61). Folgende Faktoren sind bekannt:

Ätiologie: Zu den verschiedenen Ätiologien von PH sind unterschiedliche Überlebensraten bekannt (58).

Demographische Daten: Das männliche Geschlecht und ein hohes Alter sprechen für einen ungünstigen Verlauf (58).

Echokardiographische Daten: Das Vorhandensein eines Perikardergusses und ein vergrößerter rechter Vorhof werden mit einer schlechteren Prognose assoziiert (58,60).

Performance Status: Registerstudien zeigen eine Assoziation zwischen der NYHA-Klasse sowie der zurückgelegten Strecke im 6-Minuten-Gehtest (6MGT) mit der Prognose (58–61).

Hämodynamik: Registerstudien belegen die prognostische Bedeutung der Hämodynamik des Lungenkreislaufs (58–61). Ein erhöhter zentralvenöser Druck (ZVD), ein erhöhter PVR und ein erniedrigter cardiac Index (CI) stellen negative Prädiktoren für die Prognose dar (58–61). Der ZVD kann invasiv im rechten Vorhof gemessen werden. Der PVR und der CI werden nach der Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) mittels RHK berechnet.

Laborchemische Parameter: Erhöhtes B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) ist mit einer schlechteren Prognose der Patienten assoziiert (58–60). Das BNP wird von den Herzmuskelzellen der Vorhöfe und der Ventrikel als Reaktion auf eine Druckerhöhung in sich sezerniert (62).

Manche von diesen Faktoren werden in der Risikoeinschätzung der Patienten mit PH von der aktuellen Leitlinie berücksichtigt, wie bereits erörtert (3).

Prognostische Faktoren der PH wurden auch im Gießener PH-Register analysiert (63). Das Alter, das Geschlecht, die NYHA-Klasse und die Stecke im 6MGT beeinflussten die Prognose der Patienten (63). Zudem stellte im Gießener PH-Register die zurückgelegte Stecke im 6MGT den stärksten prognostischen Faktor für die Mortalität dar (63).

Die chronische Nierenerkrankung (CNE) und ihr Surrogatparameter, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (siehe Abschnitt 1.5) werden als prognostische Faktoren der PH wenig berücksichtigt, trotz der vorliegenden Evidenz. Das REVEAL-Register zeigte, dass die CNE bei Patienten mit PAH mit einer schlechten Prognose einhergeht (58,64). Des Weiteren war eine Verschlechterung der Serumkreatinin-basierten geschätzten GFR (eGFR), während des einjährigen Beobachtungszeitraums, ebenfalls mit einer schlechteren Prognose für die Patienten assoziiert (65). Shah et al. zeigten, dass das Serumkreatinin ein prognostischer Faktor bei Patienten mit PAH war und erhöhte Serumkreatinin Werte mit höherem ZVD und niedrigerem CI assoziiert waren (57). Zusätzlich gibt es wenige Studien, die die Korrelation der Hämodynamik mit der eGFR untersuchen und Prädiktoren der Verschlechterung der eGFR bei Patienten mit PH identifizieren (65).

1.5 Chronische Nierenerkrankung

Die Nierenfunktion ist vielfältig (66). Sie umfasst unter anderen die Fähigkeit der Niere, den Wasser- und den Elektrolythaushalt zu regulieren und die harnpflichtigen Substanzen auszuscheiden (66). Die GFR wird als der beste Indikator für die Gesamtnierenfunktion angesehen (66). Die Glomeruli sind Bestandteil der Nephronen, welche die Funktionseinheiten der Nieren sind (66). Die Nephronen bestehen aus dem Glomerulus, der Bowman-Kapsel und dem daran angeschlossenen Tubulussystem (66). Die Versorgung der Nieren mit arteriellem Blut erfolgt von der Nierenarterie, und die Nierenvene nimmt das venöse Blut aus der Niere auf (66).

Unter einer Proteinurie versteht man die übermäßige Ausscheidung von Proteinen über den Urin (67). Unter den relevanten Urinproteinen wird die Albuminurie als Marker der glomerulären Integrität gesehen, wobei erhöhte Konzentrationen von Albumin im Urin auch im Rahmen einer glomerulären Hyperfiltration oder tubulären Dysfunktion und Schädigung und damit assoziierten verminderten tubulären Reabsorption des filtrierten Albumins zustande kommen können (68,69). Die Grenze für eine physiologische Albuminausscheidung wird mit < 30 mg/Tag angesetzt (68).

Die CNE ist nach den internationalen Konsensus Kriterien der „Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)“ von 2013 definiert als Abweichungen von der normalen Struktur oder Funktion der Nieren, die länger als 3 Monate bestehen (70). Diese Abweichungen können eine Albuminurie > 30 mg/Tag, Auffälligkeiten im Urinsediment oder in der Nierenhistologie, strukturelle Auffälligkeiten der Nieren bildgebend oder eine GFR < 60 ml/min/1,73 m² beinhalten (70). Die CNE ist nach Ätiologie, GFR und Albuminurie klassifiziert und wird nach der GFR in fünf Stadien und nach der Albuminurie in drei Stadien eingeteilt (Abbildung 1) (70).

				Albuminurie-Stadium		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	moderat erhöht	schwer erhöht
				<30mg/Tag	30-300 mg/Tag	>300 mg/Tag
GFR-Stadium (ml/min/1.73m ²)	G1	normal bis hoch	≥90			
	G2	leicht erniedrigt	60-90			
	G3a	leicht bis moderat erniedrigt	45-60			
	G3b	moderat bis schwer erniedrigt	30-45			
	G4	schwer erniedrigt	15-30			
	G5	Nierenversagen	<15			

Abbildung 1. Stadieneinteilung der CNE nach der GFR und der Albuminurie. Farbliche Kodierung der Risikogruppen nach dem GFR- und dem Albuminurie-Stadium (grün: geringes Risiko, gelb: intermediäres Risiko, orange: hohes Risiko, rot: sehr hohes Risiko). Mit Zunahme des GFR- und Albuminurie-Stadiums steigt die Rate an kardiovaskulären Komplikationen und die Gesamtmortalität der Patienten nimmt zu (70). Die kardiovaskulären Komplikationen beinhalten eine koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (71). GFR = glomeruläre Filtrationsrate, CNE = chronische Nierenerkrankung.

Generell wird die GFR anhand von Serumkreatinin-basierten Formeln geschätzt (70). Dabei empfehlen die Konsensus Richtlinien der KDIGO die Verwendung der „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel (CKD-EPI-Formel)“ (70). Andere Methoden zur Schätzung der GFR (z. B. in 24 h Sammelurin) sind zur Bestätigung empfohlen, sofern hierfür eine höhere Präzision nötig ist (70). Die initiale Testung für Proteinurie sowie Albuminurie sollte im Spontanurin (idealerweise morgendlichen) erfolgen (70,72). Mittels Sammelurin kann eine präzisere Bestimmung der Protein- bzw. der Albuminausscheidung erfolgen (70).

Die CNE ist eine relativ häufige Erkrankung mit einer zunehmenden Tendenz (73–75). Die Prävalenz variiert stark zwischen verschiedenen Registerstudien (3 % – 26 %) (73,75,76). In Deutschland haben 2,3 % der Bevölkerung eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (77). Die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer CNE sind Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas (78). Vor dem Hintergrund, dass sowohl Diabetes mellitus als auch arterielle Hypertonie im Alter häufiger auftreten, ist aufgrund der bekannten demographischen Entwicklung von einer weiteren Zunahme der CNE auszugehen (79).

Die CNE verursacht in den früheren Stadien meist keine Symptome (79,80). Erst wenn die CNE weit fortgeschritten ist (GFR meist < 30 ml/min/1,73 m²), kommt es zu der Akkumulation von harnpflichtigen Substanzen im Blut (Urämie) und zu unspezifischen Symptomen wie Leistungsabfall, Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz sowie Flüssigkeits-, Natriumretention und Lungenödem (79,80).

Mit Zunahme des GFR- und Albuminurie-Stadiums steigt die Rate an kardiovaskulären Komplikationen (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit) und die Gesamtmortalität der Patienten sowie das Risiko für das Fortschreiten der CNE im Stadium G5 nimmt zu (Stadium des Nierenversagens) (70,71). Zu beachten ist, dass das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bereits im Stadium G3a auf das 3,65-fache, im Stadium G3b das 11,29-fache und im Stadium G4 das 21,80-fache im Vergleich zu gesunden Personen steigt (71). Die Albuminurie ist ebenfalls ein sensitiver Marker für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen (81,82). Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist zum einem die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus

(83,84). Zum anderen gehören hierzu die CNE-bedingte Urämie und Proteinurie (83,84).

1.5.1 Akute Nierenschädigung

Die ANS ist definiert als akut einsetzende Abnahme der GFR (85). Die Ursachen der ANS sind sehr heterogen und hängen von der zu betrachtenden Population ab (85). Die häufigste Ursache ist eine reduzierte Nierenperfusion bei z. B. Dehydration oder Schock unterschiedlicher Genese (85). Bei der ANS handelt es sich um eine häufige Komplikation, die bei ungefähr 20 % der hospitalisierten Patienten auftritt (86).

Die Diagnose der ANS erfolgt nach den KDIGO-Kriterien (85). Eine ANS liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 h oder
- Anstieg des Serumkreatinins auf das $\geq 1,5$ -fache des Ausgangswertes innerhalb der letzten sieben Tage oder
- Abfall der Urinausscheidung auf $< 0,5$ ml/kg/h über ≥ 6 h (85).

Leitsymptom der ANS ist der Abfall der Urinausscheidung bis hin zu keiner Urinausscheidung (86). Die Therapie der ANS beinhaltet die kausale Therapie der Ursache sowie die Behandlung der Komplikationen durch die Abnahme der GFR (86). Eine Nierenersatztherapie kann zum Einsatz kommen, wenn konservative Maßnahmen versagen (86).

Der Verlauf der ANS ist abhängig von der Dauer der ANS, von der restlichen GFR nach der ANS und von dem Vorhandensein von rezidivierenden ANS-Episoden (87). Patienten mit einer CNE haben ein erhöhtes Risiko für eine ANS und andersherum erhöht die ANS das Risiko einer Progression der CNE (85,87). Zudem ist die ANS mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert (85).

1.6 Kardioresnales Syndrom

Patienten mit Herzerkrankung haben häufig eine CNE (49 % der Patienten einer Metaanalyse von Damman et al.) und andererseits ist die CNE, wie bereits erörtert, ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen (71,88,89). Als kardioresnales Syndrom (KRS) werden kombinierte Funktionsstörungen des Herzens und der Nieren bezeichnet, wobei eine akute oder chronische Dysfunktion des einen Organs eine akute oder chronische Dysfunktion des anderen Organs induzieren kann (90–92). Die induzierte Dysfunktion des zweiten Organs verschlechtert die Prognose der initialen Funktionsstörung, und das Mortalitätsrisiko der Patienten steigt (93). Das KRS wird nach Ronco et al. in fünf Subtypen unterteilt (93):

Akutes kardioresnales Syndrom (Typ 1): Eine kardiale Dekompensation führt zur ANS (92). Das KRS Typ 1 kommt häufig vor (94). Zwischen 27 % – 40 % der Patienten mit kardialer Dekompensation entwickeln eine ANS (90).

Chronisches kardioresnales Syndrom (Typ 2): Eine chronische Herzerkrankung führt zur CNE (90). Die Prävalenz des KRS Typ 2 ist am höchsten zwischen anderen Typen von KRS und betrifft zwischen 36 % – 63 % der Patienten mit chronischer Herzerkrankung (90,95).

Akutes renokardiales Syndrom (Typ 3): Eine ANS führt zu einer akuten kardialen Dekompensation (92). Der Typ 3 tritt seltener auf als Typ 1 (92). Die akute Verschlechterung der GFR kann die Herzfunktion durch multiple Mechanismen beeinträchtigen: Die Flüssigkeitsretention kann zur Entwicklung eines Lungenödems führen, und Elektrolytentgleisungen durch den Abfall der Urinausscheidung können Herzrhythmusstörungen auslösen (96). Des Weiteren hat die Urämie negative Auswirkung auf die kardiale Kontraktilität (96).

Chronisches renokardiales Syndrom (Typ 4): Dieser Typ beschreibt eine primäre CNE, die zu einer chronischen Herzerkrankung führt, insbesondere zur linksventrikulären Hypertrophie, Linksherzinsuffizienz und potentiell zur PH (92,97,98). Die CNE stimuliert die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, welche eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine kardiale Fibrose hervorruft (92).

Sekundäres kardioresnales Syndrom (Typ 5): Eine akute oder chronische systemische Erkrankung führt zur gleichzeitigen Dysfunktion des Herzens und der Nieren (90). Zu solchen Erkrankungen zählen z. B. die Sepsis, der Diabetes mellitus und die Amyloidose (90,99).

Die Komplexität der Interaktionen zwischen Herz und Nieren macht eine Erklärung der Pathomechanismen des KRS schwierig (100,101). Einerseits sind neurohumorale Prozesse beteiligt, diese beinhalten das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-System (100). Andererseits sind hämodynamische Prozesse involviert, z. B. die kardiale Auswurfleistung und die venöse Kongestion für das KRS Typ 1 und 2 (100,101). Abschließend werden CNE-bedingte Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes zu der Entstehung des KRS Typ 4 einbezogen (93,101).

1.6.1 Vorwärts- vs. Rückwärtsversagen

Für die Entstehung des KRS Typ 1 und 2 werden bezüglich der hämodynamischen Prozesse zwei Theorien beschrieben. Die traditionelle Theorie besagt, dass die CNE durch die verminderte kardiale Auswurfleistung zustande kommt (Vorwärtsversagen) (102,103). In den letzten Jahrzehnten änderte sich allerdings das Verständnis in Bezug auf die Entstehung der CNE bei Herzerkrankung, wobei die venöse Kongestion im Sinne eines Rückwärtsversagens als zusätzlicher Risikofaktor beschrieben wurde (104–108). Aus hämodynamischer Sicht wird zumeist der CI als Surrogatmarker der kardialen Auswurfleistung und der ZVD als Surrogatmarker der venösen Kongestion angenommen (102–108).

Die traditionelle Theorie stammte aus der Arbeit von Ljungman et al. im Jahr 1990 (104). Patienten mit Herzerkrankung und niedrigem CI hatten, im Vergleich zu Patienten mit normalem CI, einen niedrigeren renalen Blutfluss und eine niedrigere GFR (102). Daten über den möglichen Zusammenhang zwischen dem ZVD und der Nierenfunktion bei Herzerkrankung waren bis Anfang 2000 spärlich zu finden (109).

Damman et al. untersuchten im Jahr 2007 die Beziehung zwischen der venösen Kongestion und der Nierenfunktion bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz (109). Sowohl ein verminderter renaler Blutfluss als auch ein erhöhter ZVD waren mit einer niedrigeren GFR assoziiert (109). Hanberg et al. und Al-Kindi et al. zeigten allerdings

keinen Zusammenhang zwischen dem CI und der GFR bei Patienten mit Herzerkrankung (110,111). Nohria et al. zeigten ergänzend, dass ein verminderter CI eine Verschlechterung der GFR bei fortgeschrittener Herzerkrankung nicht erklärt (112). Lediglich im Falle eines erhöhten ZVD konnte eine schwache Korrelation mit der GFR ermittelt werden (112). In einer ähnlichen Studie stellten Guglin et al. dar, dass der ZVD mehr die GFR beeinflusst als der erniedrigte CI bei Patienten mit Herzerkrankung (113). Des Weiteren zeigten Mullens et al., dass der ZVD mit einer Verschlechterung der GFR bei Patienten mit kardialer Dekompensation korrelierte (104). Im Jahr 2009 vergrößerten Damman et al. das Untersuchungsspektrum der vorherigen Studie in Bezug auf Patienten mit einer Herzerkrankung (105). Ein erhöhter ZVD wurde mit einer niedrigeren GFR und einer erhöhten Mortalität assoziiert (105). Ferner beschrieben Drazner et al., dass die Zeichen einer venösen Kongestion in der klinischen Untersuchung mit einer erhöhten Mortalität einhergingen (114). Schließlich zeigten Testani et al., dass die Behandlung mit Diuretika bei Patienten mit einer kardialen Dekompensation und klinischen Zeichen einer venösen Kongestion zu einer Verbesserung der GFR führte (115).

Die Pathomechanismen der Entstehung der CNE als Folge der venösen Kongestion bleiben teilweise unklar (104,107). Basierend auf tierexperimentellen Arbeiten bewirkt eine progrediente renal-venöse Kongestion ein interstitielles Ödem der Nieren, welches zum Anstieg des renal-parenchymatösen Drucks innerhalb der derben und nicht dehnbaren Nierenkapsel führt (116–119). Mit dem Druckanstieg geht ein Abfall der GFR einher (116–119). Die konsekutive Einschränkung der GFR führt zur Flüssigkeits- und Natriumretention, welche initial durch einen Anstieg des lymphatischen Abflusses kompensiert werden kann (120,121). Im weiteren Verlauf kommt es jedoch zum Progress des interstitiellen Ödems, wodurch der renal-parenchymatöse Druck stetig ansteigt und dieser im Circulus vitiosus die renale Durchblutung und somit die GFR weiter beeinträchtigt (97,103,104). Diese Ursache einer CNE ist potentiell reversibel (122).

Patienten mit PH haben oft eine erniedrigte kardiale Auswurfleistung in Kombination mit Zeichen einer venösen Kongestion (109). Deswegen eignen sich diese als Kohorte, um die Beziehung zwischen dem Vorwärts- bzw. dem Rückwärtsversagen im Rahmen einer Herzerkrankung und der Nierenfunktion zu untersuchen (109).

1.7 Pulmonale Hypertonie und chronische Nierenerkrankung

In den letzten Jahren hat die PH bei Patienten mit CNE, aufgrund der erhöhten Prävalenz und der Auswirkung auf die Prognose, an Interesse gewonnen (123). Die Prävalenz der PH bei Patienten mit CNE liegt zwischen 18 % – 32 % und nimmt mit der Verschlechterung der GFR zu (123–128). Die Mehrheit der Patienten mit CNE (76 % – 77 %) leidet an einer postkapillären PH (129,130). Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer PH bei Patienten mit CNE sind ein zunehmendes Alter, ein fortgeschrittenes eGFR-Stadium, eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und eine vorbekannte Herzerkrankung (123–125). PH ist bei Patienten mit CNE mit einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen und einer erhöhten Mortalität assoziiert (126).

In Einklang mit der Bidirektionalität der Herz-Nieren Interaktion (KRS) ist eine CNE bei Patienten mit PH ebenfalls häufig anzutreffen. Die Prävalenz der CNE unter Patienten mit PH hängt von der Ätiologie der PH und der Definition der CNE ab und liegt zwischen 4 % – 36 % (57,58,131,132). Die Mehrheit der Patienten (87 %) leidet an einer CNE im Stadium G3 (131). Navaneethan et al. zeigten, dass ein zunehmendes Alter, die arterielle Hypertonie und ein erhöhter ZVD mit einem erhöhten Risiko einer CNE bei Patienten mit PH verbunden waren (131). Bitker et al. identifizierten einen reduzierten CI als Risikofaktor für die Entstehung der CNE bei Patienten mit PAH (132). Nickel et al. ermittelten ergänzend den Diabetes mellitus (133). Die CNE ist bei Patienten mit PH mit einem erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert, welches mit der Verschlechterung der GFR zunimmt (131,134).

Derzeit ist die CNE im Stadium G5 als mögliche Ursache der PH-Gruppe 5 klassifiziert (3). Nichtsdestotrotz ist eine signifikante Überlappung der CNE mit den Ursachen der Gruppen 1-4 der PH anzumerken (135). Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bis heute nicht vollständig geklärt (136). Einerseits kann die CNE-bedingte Flüssigkeitsretention sowie die bei einer CNE zu beobachtenden kardiovaskulären Komplikationen zu einer Linksherzerkrankung und somit zu einer PH-Gruppe 2 führen (137). Andererseits kann auch die Urämie mit der Entwicklung und Progression der PH assoziiert sein (97).

1.8 Zielsetzung der Doktorarbeit

Aufgrund der prognostischen Relevanz des KRS war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Prävalenz der CNE bei Patienten mit PH im Universitätsklinikum Gießen zu evaluieren und potenzielle Prädiktoren einer Verschlechterung der Nierenfunktion zu untersuchen (123).

Zielsetzungen der Arbeit waren:

- Erhebung der Prävalenz und der prognostischen Bedeutung der CNE bei Patienten mit PH.
- Evaluation der Assoziation und der Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik mit der Serumkreatinin-basierten eGFR und der Proteinurie sowie der Albuminurie bei Patienten mit PH.
- Evaluation der Veränderungen der Serumkreatinin-basierten eGFR je nach PH-Gruppe innerhalb des Beobachtungszeitraumes.
- Einfluss der PH-spezifischen Therapie auf die Serumkreatinin-basierte eGFR bei Patienten mit PH.
- Einfluss von kardialen Dekompensationen auf die Serumkreatinin-basierte eGFR und die Prognose bei Patienten mit PH.
- Evaluation der Assoziation des Mortalitätsrisikos gemäß CI und ZVD mit der Serumkreatinin-basierten eGFR bei Patienten mit PH.

MATERIAL UND METHODEN

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse, die an der Universitätsklinik Gießen und Marburg, am Standort Gießen durchgeführt wurde. Für eine bessere Lesbarkeit wird in dieser Arbeit nur die männliche Gender-Form genutzt. Dies impliziert keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern dient lediglich der sprachlichen Vereinfachung und ist als geschlechtsneutral anzusehen.

2.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasst alle stationären Patienten mit vermuteter oder vordiagnostizierter PH, die sich zwischen Februar 2008 und Dezember 2016 einem RHK in der pneumologischen Abteilung der Universitätsklinik Gießen und Marburg, am Standort Gießen unterzogen haben. Der Verdacht auf eine PH wurde basierend auf klinischen Untersuchungen inklusive Echokardiographie, gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie von 2015 für die Diagnose und Behandlung der PH, festgelegt (3). Die Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war eine RHK-Untersuchung in domo mit Bestätigung der Diagnose PH. Zusätzlich wurde kurz vor dem RHK oder am Aufnahmetag eine Laborchemie erhoben, um die Serumkreatinin-basierte eGFR zu evaluieren. Alle Patienten unterzogen sich einer Reihe von Untersuchungen entsprechend der aktuellen Leitlinie zur Festlegung der PH-Gruppe (3). Für jeden Patient wurden diverse klinische, hämodynamische, laborchemische und echokardiographische Charakteristika dokumentiert.

Anschließend wurden die etwaigen Folgeaufenthalte der Patienten nach einem Jahr (zweite Kontrolluntersuchung) und nach drei Jahren nach dem Einschlussdatum (dritte Kontrolluntersuchung) evaluiert. Dieselben Charakteristika wurden erneut dokumentiert. Bei Patienten, die sich während der Beobachtungsdauer einer Lungentransplantation oder einer PEA unterzogen, wurden die Folgeaufenthalte nicht mehr berücksichtigt.

Informationen über die verstorbenen Patienten wurden aus dem Gießener PH-Register am 01.03.2020 erhoben.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 238/16) und war in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie war ein schriftliches Einverständnis der Patienten nicht notwendig.

2.1.1 Einschlusskriterien

Patienten mit PAH (Gruppe 1), PH-LHD (Gruppe 2), CLD-PH (Gruppe 3) und CTEPH (Gruppe 4) wurden eingeschlossen. Alle Patienten waren zum Einschlussdatum älter als 18 Jahre.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Das Vorhandensein einer PH unter Belastung (mPAP < 25 mmHg in Ruhe mit Anstieg auf > 30 mmHg unter Belastung) sowie einer PH-Gruppe 5 galten als Ausschlusskriterien (138). Patienten mit CNE im Stadium G5 sowie Patienten, welche sich vor dem Einschlussdatum einer Organtransplantation unterzogen haben, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in dem folgenden Flussdiagramm dargestellt (Abbildung 2).

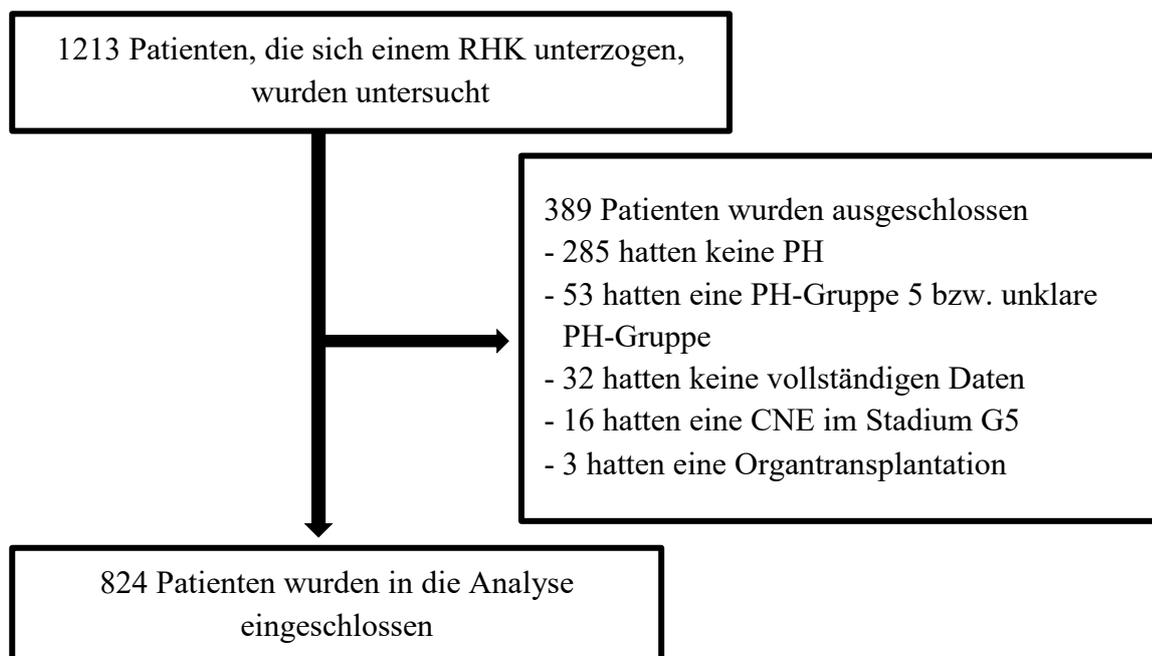


Abbildung 2. Vorgehensweise zur Erfassung der Studienpopulation. RHK = Rechtsherzkatheter, PH = pulmonale Hypertonie, CNE = chronische Nierenerkrankung.

2.1.3 Patientencharakteristika

Für jeden Patient wurden multiple Charakteristika aus den elektronischen Patientenakten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten erhoben. Diese Charakteristika beinhalteten demographische Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht) und Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Des Weiteren wurden die allgemein-medikamentöse und die PH-spezifische Therapie sowie echokardiographische Daten (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Fläche des rechten Vorhofs, sonographisch-geschätzter ZVD) erfasst. Charakteristika zum Performance Status (NYHA-Klasse und zurückgelegte Strecke in 6MGT) wurden erhoben und die PH-Gruppe, die Hämodynamik (mPAP, PAWP, ZVD, HZV, CI, systemischer peripherer Widerstand (SVR), PVR) sowie die Blutgasanalyse (pO₂ und Kohlendioxid-Partialdruck) wurden aus dem Protokoll der RHK-Untersuchung übernommen. Zudem wurden laborchemische Parameter wie Leukozyten, Hämoglobin, Natrium, Kalium, Serumkreatinin, Harnsäure, Harnstoff, Albumin und BNP sowie die Kreatinin Clearance, die Kreatinin-, die Eiweiß- und die Albuminausscheidung im 24 h Sammelurin ebenfalls dokumentiert. Auch wurde die Anzahl der stationären Aufnahmen aufgrund einer kardialen Dekompensation erfasst.

2.1.4 Mortalitätsrisikogruppen und Verlaufsklassen

Die Patienten wurden in Mortalitätsrisikogruppen anhand der hämodynamischen Parameter CI und ZVD eingeteilt. CI und ZVD sind prognostische Faktoren bei der PH und sind von der aktuellen europäischen Leitlinie zur Risikostratifizierung einer PAH empfohlen (3,58–61). Ein geringes Mortalitätsrisiko hatten Patienten mit einem $CI \geq 2,5$ l/min/m²; ein intermediäres Risiko fand sich bei einem CI zwischen 2,0 – 2,5 l/min/m² und ein hohes Risiko ergab sich bei einem $CI < 2$ l/min/m² (3). Ein geringes Mortalitätsrisiko hatten Patienten mit einem $ZVD < 8$ mmHg, ein intermediäres Risiko ergab sich bei einem ZVD zwischen 8 – 14 mmHg und ein hohes Risiko zeigte sich bei einem $ZVD \geq 14$ mmHg (3). Bei abweichender Risikoeinordnung auf Basis dieser Parameter wurde bei benachbarten Gruppen immer die höhere oder bei nicht benachbarten Gruppen die mittlere Gruppe gewählt. Dies wurde für alle drei Untersuchungszeitpunkte (Einschlussdatum, nach einem und nach drei Jahren) durchgeführt. Anschließend wurden die Patienten anhand des Risikoverlaufs in 4

Klassen (Verlaufsklassen) unterteilt: stabil, geringes Risiko (Klasse 1), verbessert auf geringes Risiko (Klasse 2), stabil intermediäres oder hohes Risiko (Klasse 3), verschlechtert auf intermediäres oder hohes Risiko (Klasse 4) (60). Der Vergleich erfolgte separat für die zweite und die dritte Kontrolluntersuchung; immer in Bezug zur Baseline.

2.2 Messparameter

2.2.1 Rechtsherzkatheter

Die hämodynamischen Parameter mPAP, PAWP, ZVD, HZV, CI, SVR und PVR wurden während der RHK-Untersuchung erhoben. Die Untersuchung erfolgte in dem RHK-Labor an der Universitätsklinik Gießen. Die Untersuchung wurde von spezialisiertem Personal gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie durchgeführt (3). In der Regel wurde ein mehrlumiger Swan-Ganz-Katheter (7F Ballon-Katheter, Baxter Healthcare, Irvine, Kalifornien, USA) benutzt. Dieser wurde unter sterilen Kautelen und mit Ultraschallkontrolle zumeist über die rechte Vena jugularis interna und anschließend über den rechten Vorhof sowie den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Die Lokalisation des Katheters konnte während des Vorschubs durch die Druckkurve am Monitor verfolgt werden. Der ZVD und der mPAP wurden direkt im rechten Vorhof bzw. in der Pulmonalarterie gemessen. Der an der Spitze des Katheters gelegene Ballon wurde mit Luft aufgepumpt und ist anschließend durch den Blutfluss in einen Ast der Pulmonalarterie gewandert, den er dann verschloss. Durch die wiederholte Entfaltung des Ballons an der Katheterspitze konnte an dieser Position der PAWP bestimmt werden.

Alle Messungen wurden endexpiratorisch erhoben. Die Bestimmung des HZV (Mittelwert aus drei Durchführungen mit < 10 % Unterschied) erfolgte sowohl via Thermodilutionsmethode als auch via Fick Methode. Der PVR und der CI wurden entsprechend der nachfolgenden Formeln bestimmt:

$$PVR = \frac{mPAP - PAWP}{HZV} \times 80$$

$$CI = \frac{HZV}{\text{Körperoberfläche}}$$

Zur Berechnung der Körperoberfläche wurde die Dubois-Formel verwendet. Der Blutdruck wurde nicht-invasiv sowohl in der Systole als auch in der Diastole gemessen.

Der SVR wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{SVR} = \frac{\text{mittlerer Blutdruck} - \text{ZVD}}{\text{HZV}} \times 80 \text{ wenn}$$

$$\text{mittlerer Blutdruck} = \frac{\text{systolischer Blutdruck} + 2 \times \text{diastolischer Blutdruck}}{3}$$

pO₂ und Kohlenstoffdioxid-Partialdruck wurden aus dem arterialisierten Kapillarblut des Ohrläppchens bestimmt. Patienten mit einer vorher bestehenden Langzeit-Sauerstofftherapie erhielten Sauerstoff mit der zuvor verschriebenen Flussrate über eine Nasenbrille.

2.2.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde einen Tag vor dem RHK durch erfahrene Pneumologen bzw. Kardiologen mit den Ultraschall Systemen Vivid E9 und Vivid S5 (GE Healthcare, Wauwatosa, Wiskonsin, USA) durchgeführt. Die Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, des sonographisch-geschätzten ZVD und der Fläche des rechten Vorhofs wurden nach Empfehlungen der europäischen und amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften durchgeführt (14).

2.2.3 Labormethoden

Alle laborchemischen Parameter wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen analysiert. Die Blutabnahme erfolgte kurz vor dem RHK oder am Aufnahmetag. Das Serumkreatinin wurde mit der photometrisch-enzymatischen Methode auf einem Advia Centaur XPT Analyser gemessen, der mit der Isotopendilutions-Massenspektrometrie Referenzmethode kalibriert wurde. Die eGFR wurde nach der CKD-EPI-Formel berechnet (139). Das BNP wurde durch die Chemilumineszenz Methode auf einem Advia Centaur XPT Analyser (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland)

erfasst. Der Sammelurin wurde in der Regel über 24 h ohne Blasenkatheter gesammelt. Die Kreatinin Clearance wurde aus dem 24 h Sammelurin folgendermaßen berechnet:

$$\text{Urin-Volumen} \times (\text{Kreatinin im Urin} \times 1,73) / (\text{Serumkreatinin} \times 1440 \times \text{Körperoberfläche})$$

Aus dem Sammelurin wurden die Proteinurie und die Albuminurie bestimmt. Die Proteinurie wurde mit einer kolorimetrischen Methode mit Pyrogallolrot auf einem AU5800 Chemistry Analyser gemessen. Die Albuminurie wurde mit der immunoturbidimetrischen Methode auf einem Advia Centaur XPT bestimmt.

2.2.4 Andere Messparameter

Das Alter, das Gewicht und die Größe des Patienten wurden anhand des RHK-Protokolls oder des Protokolls der Lungenfunktionstestung ermittelt. Die Komorbiditäten und die Medikation wurden aus dem Arztbericht entnommen. Der Gruppe der Renin-Angiotensin-System-Hemmer wurden Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin 1-Antagonisten und direkte Renin-Hemmer zugeordnet. Hydrochlorothiazid, Bemetizid, Chlortalidon und Indapamid wurden unter der Gruppe der Thiazide zusammengefasst. Zu den Schleifendiuretika gehörten Torasemid und Furosemid. Spironolakton und Eplerenon wurden als Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten zusammengefasst. Triamteren wurde separat von den anderen Diuretika aufgelistet. Die PH-spezifische Therapie wurde nach der Substanzgruppe sortiert.

Die NYHA-Klasse wurde entsprechend der aktuellen europäischen Leitlinie von 2016 einen Tag vor der RHK-Untersuchung erhoben und im Arztbericht dokumentiert (16). In der Analyse wurden die NYHA-Klassen I und II aufgrund der niedrigen Patientenzahlen und der damit verbundenen statistischen Gründe in einer Klasse zusammengefasst. Der 6MGT wurde von examinierten Physiotherapeuten einen Tag vor der RHK-Untersuchung nach europäischen Empfehlungen von 2014 durchgeführt (140).

Eine CNE wurde festgestellt, wenn entweder eine Serumkreatinin basierte eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oder eine Albuminurie > 30mg/Tag gemessen wurde (70).

Das Vorhandensein einer kardialen Dekompensation wurde vom behandelnden Arzt diagnostiziert. Alle dokumentierten Dekompensationen wurden aufgenommen, auch wenn sie außerhalb des Beobachtungsraums diagnostiziert wurden. Die Unterteilung zwischen einer Links- und einer Rechtsherzdekompensation erfolgte anhand klinischer Kriterien. Als Leitsymptom einer Rechtsherzdekompensation wurden periphere Ödeme betrachtet, während eine progrediente Belastungsdyspnoe (z. B. aufgrund einer tachykarden Herzrhythmusstörung, einer hypertensiven Entgleisung oder eines Mitral- oder Aortenklappenventiliums) als das Leitsymptom einer Linksherzdekompensation angesehen wurde.

Eine kardiale Dekompensation war mit einer ANS vergesellschaftet, wenn das Serumkreatinin $\geq 0,3$ mg/dl oder ≥ 50 % im Vergleich zum Baseline-Serumkreatinin anstieg (53,85). Als Baseline-Serumkreatinin galt das niedrigste Serumkreatinin während des Aufenthaltes oder vorhergehende Serumkreatinin Werte innerhalb von drei Monaten vor dem stationären Aufenthalt (sofern im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen gemessen) (53). Eine kardiale Dekompensation mit persistierender ANS bei Entlassung lag vor, wenn die Dekompensation mit einer ANS vergesellschaftet war und das Serumkreatinin bei Entlassung $\geq 0,3$ mg/dl oder ≥ 50 % im Vergleich zum Baseline Serumkreatinin lag (53,141).

2.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Datenerfassung für die vorliegende Arbeit erfolgte mit der Microsoft Excel Version 2010 (Microsoft GmbH, München, Deutschland). Die statistische Auswertung dieser Daten und die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der SPSS Statistics Version 26 (IBM GmbH, Ehningen, Deutschland).

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet (142). Die einzige Ausnahme stellte die multivariate Regressionsanalyse in Tabelle 44 dar, dort wurde ein p-Wert von 0,154 als Signifikanzgrenze verwendet.

Der Grad des linearen Zusammenhanges zwischen den Variablen wurde mit der Pearson Korrelation (r) untersucht. Für die Untersuchung der Wahrscheinlichkeit von einem Ereignis bzw. der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde eine Regressionsanalyse verwendet. Für die Analyse der Überlebenszeit wurde die Kaplan-Meier-Methode

angewandt und der Vergleich zwischen den Überlebenszeiten wurde mit dem Log-rank-Test durchgeführt. Die Vergleiche zwischen den verschiedenen Gruppen wurden mittels T-Test, ANOVA, Kruskal-Wallis- und Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Normalverteilte Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben. Im Gegensatz dazu werden nicht normalverteilte Werte als Median [Interquartilenabstand] beschrieben.

Für die Assoziation der invasiv gemessenen Hämodynamik mit der Nierenfunktion sowie der Proteinurie und der Albuminurie wurden die Parameter in Quartile zur besseren Vergleichbarkeit eingeteilt.

Die absolute Differenz wurde durch die Subtraktion des Ausgangs- von dem Vergleichswert berechnet. Die relative Differenz stellte die absolute Differenz als prozentuales Verhältnis zum Ausgangswert dar.

ERGEBNISSE

3.1 Charakteristika der Studienpopulation zur Baseline

824 Patienten wurden in der Analyse eingeschlossen. Davon gehörten 169 Patienten zu PAH-Gruppe, 271 hatten eine PH-LHD, 228 litten unter CLD-PH und bei 156 Patienten wurde eine CTEPH diagnostiziert (Tabelle 2). Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 1,2 zu 1.

PH-GRUPPE	N	PROZENT
PAH	169	20,5 %
PH-LHD	271	32,9 %
CLD-PH	228	27,7 %
CTEPH	156	18,9 %
GESAMT	824	100 %

Tabelle 2. Studienpopulationsverteilung nach der PH-Gruppe. PH = pulmonale Hypertonie, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.

3.1.1 Demographische Daten und Komorbiditäten

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in den folgenden Tabellen getrennt nach der Ätiologie der PH aufgeführt. Zwischen den Untersuchungsgruppen ergab sich ein statistisch signifikanter Altersunterschied (Tabelle 3). Patienten mit PAH waren jünger im Vergleich zu den Patienten anderer PH-Gruppen.

DEMOGRAPHISCHE

CHARAKTERISTIKA	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	P-WERT
ALTER (JAHRE)	55,5 [26]	73 [11]	68 [14]	69 [20]	< 0,001
N	169	271	228	156	
GRÖSSE (cm)	168 ± 9	168 ± 9	170 ± 10	171 ± 9	< 0,001
N	169	271	228	156	
GEWICHT (kg)	74 ± 17	84 ± 20	82 ± 21	83 ± 19	< 0,001
N	169	271	228	156	

Tabelle 3. Demographische Charakteristika zur Baseline nach der PH-Gruppe. Alter wird als Median [Interquartilenabstand] angegeben. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.

Patienten mit PH-LHD hatten eine größere Wahrscheinlichkeit, an arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus zu leiden (Tabelle 4).

KOMORBIDITÄTEN	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT	P-WERT
ARTERIELLE HYPERTONIE	44 %	86 %	67 %	61 %	67 %	< 0,001
N	74	232	151	94	551	
DIABETES MELLITUS	17 %	34 %	29 %	12 %	25 %	< 0,001
N	11	45	29	11	206	

Tabelle 4. Komorbiditäten nach der PH-Gruppe. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

3.1.2 Medikamentöse Therapie

Thiazide und Schleifendiuretika, sowohl einzeln als auch in Kombination verabreicht, waren bei Patienten mit PH-LHD am häufigsten Bestandteil der Therapie (Tabelle 5).

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT	P-WERT
RAS-HEMMER	38 %	84 %	54 %	50 %	59 %	< 0,001
N	64	227	121	77	489	
THIAZIDE	27 %	53 %	36 %	38 %	40 %	< 0,001
N	45	144	82	59	330	
TRIAMTEREN	2 %	2 %	3 %	1 %	2 %	0,84
N	4	6	6	2	18	
SCHLEIFENDIURETIKA	52 %	87 %	60 %	55 %	66 %	< 0,001
N	88	235	135	85	543	
THIAZIDE UND SCHLEIFENDIURETIKA	18 %	45 %	25 %	23 %	30 %	< 0,001
N	31	123	56	36	246	
MRA	42 %	49 %	31 %	32 %	40 %	< 0,001
N	72	133	71	49	325	

Tabelle 5. Medikamentöse Therapie zur Baseline nach der PH-Gruppe. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, RAS-Hemmer = Renin-Angiotensin-System-Hemmer, MRA = Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten, PH = pulmonale Hypertonie.

3.1.2.1 PH-spezifische Therapie

80 % der Patienten mit PH-LHD, 39 % der Patienten mit CLD-PH und 46,5 % der Patienten, die unter CTEPH litten, erhielten keine PH-spezifische Medikation (Tabelle 6). Nur 14 % der Patienten mit PAH hatten keine PH-spezifische Therapie. Im Gegensatz dazu bekamen 31 % der Patienten mit PAH eine Kombinationstherapie. PDE5i war die am häufigsten eingesetzte Monotherapie (255 von 354 Patienten, 72 %).

PH-SPEZIFISCHE THERAPIE	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT	P-WERT
KEINE	14 %	80 %	39 %	46,5 %	49 %	< 0,001
N	24	216	88	72	400	
PDE5i	29 %	15 %	48 %	35,5 %	31 %	
N	50	41	109	55	255	
ERA	9 %	2 %	6 %	2 %	4 %	
N	15	5	13	3	36	
CCB	8 %	0 %	0 %	2 %	2 %	
N	14	0	1	3	18	
sGC-Stimulator	8 %	2 %	2 %	11 %	5 %	
N	13	6	4	17	40	
PCA	1 %	0 %	1 %	1 %	1 %	
N	1	0	2	2	5	
KOMBINATIONSTHERAPIE	31 %	1 %	4 %	2 %	8 %	
N	52	3	9	3	67	
GESAMT	169	271	226	155	821	

Tabelle 6. PH-spezifische Therapie zur Baseline nach der PH-Gruppe. PH = pulmonale Hypertonie, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PDE5i = Phosphodiesterase-5 Inhibitor, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Kalziumkanalblocker, sGC-Stimulator = Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, PCA = Prostazyklin-Analoga.

3.1.3 Echokardiographische Daten

Patienten mit PH-LHD zeigten die niedrigste linksventrikuläre Ejektionsfraktion und den höchsten sonographisch-geschätzten ZVD (Tabelle 7).

ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	P-WERT
LVEF (%)	66 ± 8	57 ± 13	63 ± 8	63 ± 8	< 0,001
N	128	239	180	127	
FLÄCHE DES RECHTEN VORHOFS (cm ²)	21 ± 7	23 ± 9	21 ± 7	24 ± 9	0,001
N	136	204	178	110	
SONOGRAPHISCH- GESCHÄTZTER ZVD (mmHg)	7 ± 4	8 ± 4	6 ± 4	7 ± 3	< 0,001
N	151	222	191	139	

Tabelle 7. Echokardiographische Parameter zur Baseline nach der PH-Gruppe. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ZVD = zentralvenöser Druck, PH = pulmonale Hypertonie.

3.1.4 Performance Status

Für die Patienten mit CLD-PH ergab sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, der NYHA-Klasse IV zugeordnet zu werden (Tabelle 8). Zudem konnte diese Patientengruppe nur die kürzeste Strecke im 6MGT zurücklegen.

NYHA-KLASSE	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT	P-WERT
I – II	30 %	16 %	11 %	21 %	19 %	< 0,001
N	43	33	20	29	125	
III	64 %	75 %	68 %	71 %	70 %	
N	94	159	120	98	471	
IV	6 %	9 %	21 %	8 %	11 %	
N	9	20	37	11	77	
STRECKE IM 6MGT (m)	349 ± 129	300 ± 122	251 ± 119	333 ± 130		< 0,001
N	141	176	180	125	622	

Tabelle 8. NYHA-Klassifikation und Strecke im 6MGT zur Baseline nach der PH-Gruppe. NYHA = New York Heart Association, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, 6MGT = 6-Minuten-Gehtest, PH = pulmonale Hypertonie.

3.1.5 Invasiv gemessene Hämodynamik

Diverse hämodynamische Parameter waren unter den PH-Gruppen signifikant unterschiedlich: So hatten die Patienten mit PAH den höchsten mPAP und Patienten mit PH-LHD den höchsten ZVD im Vergleich zu den anderen PH-Gruppen (Tabelle 9). Der

CI war am niedrigsten bei Patienten mit CTEPH, gefolgt von Patienten mit PH-LHD und der SVR war bei Patienten mit PH-LHD am geringsten.

HÄMODYNAMISCHE

PARAMETER	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	P-WERT
mPAP (mmHg)	44 ± 13	35 ± 8	34 ± 8	40 ± 10	< 0,001
N	169	271	228	156	
PAWP (mmHg)	8 ± 3	19 ± 5	9 ± 3	9 ± 5	< 0,001
N	169	271	228	156	
ZVD (mmHg)	5 ± 4	9 ± 5	5 ± 4	7 ± 5	< 0,001
N	168	271	228	156	
HZV (FICK) (l/min)	4,9 ± 1,8	4,8 ± 1,4	5 ± 1,5	4,5 ± 1,3	0,004
N	169	271	228	156	
HZV (THERMODILUTION) (l/min)	4,5 ± 1,5	4,3 ± 1,1	4,7 ± 1,4	4,3 ± 1,3	0,009
N	169	271	228	156	
CI (l/min/m²)	2,7 ± 0,9	2,5 ± 0,7	2,6 ± 0,7	2,3 ± 0,6	< 0,001
N	169	271	228	156	
SVR (dyn × s/cm⁵)	1466 ± 586	1317 ± 436	1405 ± 512	1597 ± 537	< 0,001
N	169	271	228	156	
PVR (dyn × s/cm⁵)	606 [461]	242 [202]	379 [240]	569 [433]	< 0,001
N	169	271	228	156	
SYSTOLISCHER BLUTDRUCK (mmHg)	123 ± 19	132 ± 23	127 ± 20	130 ± 20	< 0,001
N	169	271	228	155	
DIASTOLISCHER BLUTDRUCK (mmHg)	72 ± 13	66 ± 12	71 ± 12	74 ± 14	< 0,001
N	169	271	228	155	
pO₂ (mmHg)	71 ± 14	74 ± 12	71 ± 13	67 ± 10	< 0,001
N	168	271	228	156	
pCO₂ (mmHg)	34 ± 5	39 ± 7	43 ± 9	35 ± 5	< 0,001
N	168	271	228	156	

Tabelle 9. Invasiv gemessene Hämodynamik zur Baseline nach der PH-Gruppe. PVR wird als Median [Interquartilenabstand] angegeben. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAWP = pulmonal-arterieller Verschlussdruck, ZVD = zentralvenöser Druck, HZV = Herzzeitvolumen, CI = cardiac Index, SVR = systemisch-vaskulärer Widerstand, PVR = pulmonal-vaskulärer Widerstand, pO₂ = Sauerstoff-Partialdruck, pCO₂ = Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, PH = pulmonale Hypertonie.

3.1.6 Laborchemische Parameter

Zwischen den PH-Gruppen zeigte sich bei der Serumkreatinin-basierten eGFR ein signifikanter Unterschied (Tabelle 10). Der größte Unterschied ergab sich zwischen den Patienten mit PH-LHD und den Patienten mit PAH (60 ml/min/1,73 m² vs. 80 ml/min/1,73 m²; p < 0,001). Der Unterschied der Kreatinin Clearance war ebenso am ausgeprägtesten zwischen Patienten mit PH-LHD und PAH (58 ml/min/1,73 m² vs. 78 ml/min/1,73 m²; p < 0,001). Der BNP-Spiegel war bei Patienten mit PH-LHD im Vergleich zu den anderen PH-Gruppen am höchsten.

LABORCHEMISCHE					
PARAMETER	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	P-WERT
LEUKOZYTEN (× 10⁹/l)	7417 ± 2638	7593 ± 3937	8700 ± 2560	7905 ± 4756	0,001
N	169	271	228	156	
HÄMOGLOBIN (g/dl)	13,9 ± 2,3	12,7 ± 1,8	14,3 ± 2,1	14,2 ± 1,8	< 0,001
N	169	271	228	156	
NATRIUM (mmol/l)	140 ± 3	140 ± 3	140 ± 3	141 ± 3	0,12
N	169	271	228	156	
KALIUM (mmol/l)	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,62
N	169	271	228	156	
SERUMKREATININ (mg/dl)	1 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,001
N	169	271	228	156	
eGFR (ml/min/1,73 m²)	80 ± 26	60 ± 22	72 ± 22	67 ± 21	< 0,001
N	169	271	228	156	
HARNSTOFF (mg/dl)	41 ± 20	59 ± 33	48 ± 25	48 ± 27	< 0,001
N	169	271	228	156	
HARNSÄURE (mg/dl)	7,2 ± 2,7	7,8 ± 2,4	7,5 ± 2,7	7,6 ± 2,2	0,043
N	150	236	202	120	
ALBUMIN (g/l)	41 ± 5	42 ± 4	41 ± 5	42 ± 4	0,011
N	147	238	202	124	
BNP (× 10⁻⁹mmol/l)	141 [231]	212 [289]	104 [190]	166 [348]	< 0,001
N	149	234	104	126	
KREATININ CLEARANCE (ml/min/1,73 m²)	78 ± 47	58 ± 29	72 ± 34	69 ± 30	0,019
N	37	71	66	45	
KREATININAUSSCHIEDUNG (g/Tag)	1 ± 0,5	1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,6	0,25
N	34	70	65	40	

EIWEISSAUSSCHIEDUNG (mg/Tag)	102 ± 71	231 ± 418	167 ± 286	194 ± 397	0,20
N	19	44	34	20	
ALBUMINAUSSCHIEDUNG (mg/Tag)	70 ± 78	179 ± 323	101 ± 261	41 ± 51	0,14
N	3	13	12	3	

Tabelle 10. Laborchemische Parameter zur Baseline nach der PH-Gruppe. BNP wird als Median [Interquartilenabstand] angegeben. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, BNP = B-Typ natriuretisches Peptid, PH = pulmonale Hypertonie.

3.1.6.1 Prävalenz der CNE nach eGFR- und Albuminurie-Stadium zur Baseline

In den Tabellen 11 und 12 werden die Patienten nach eGFR und Albuminurie in Stadien nach KDIGO unterteilt (70). 37 % der Studienpopulation hatte eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (≥ Stadium G3a) und somit eine CNE nach eGFR (Tabelle 11). Die Mehrheit der Patienten mit CNE befand sich im Stadium G3a (165 von 309 Patienten, 53 %).

eGFR-STADIUM (ml/min/1,73 m²)	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT
G1 (≥ 90)	34,5 %	11 %	24 %	14 %	20 %
N	58	29	55	22	164
G2 (60 – 90)	40 %	38 %	44 %	51,5 %	43 %
N	68	103	100	80	351
G3a (45 – 60)	16 %	22 %	20 %	20 %	20 %
N	27	59	47	32	165
G3b (30 – 45)	7 %	23 %	9 %	10 %	13 %
N	12	64	20	15	111
G4 (15 – 30)	2,5 %	6 %	3 %	4,5 %	4 %
N	4	16	6	7	33
GESAMT					
N	169	271	228	156	824

Tabelle 11. Einteilung der Patienten in eGFR-Stadien nach der PH-Gruppe und im Gesamten (70). eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

Eine CNE nach Albuminurie (Albuminurie > 30mg/Tag) wies hingegen 41 % der Studienpopulation auf (Tabelle 12).

ALBUMINURIE-STADIUM (mg/Tag)	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT
A1 (< 30)	67 %	46 %	75 %	50 %	59 %
N	2	6	9	2	19
A2 (30 – 300)	33 %	39 %	17 %	25 %	28 %
N	1	5	2	1	9
A3 (> 300)		15 %	8 %	25 %	13 %
N	0	2	1	1	4
GESAMT					
N	3	13	12	4	32

Tabelle 12. Einteilung der Patienten in Albuminurie-Stadien nach der PH-Gruppe und im Gesamten (70). Die Albuminurie wurde im 24 h Sammelurin bestimmt. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

38 % der Studienpopulation hatte eine CNE nach eGFR und Albuminurie (Tabelle 13). Patienten mit PH-LHD hatten die größte Wahrscheinlichkeit eine CNE zu haben (Tabelle 13 und Abbildung 3). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den Patienten mit PAH die niedrigste Wahrscheinlichkeit.

CHARAKTERISTIKUM	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT
G1 ODER G2 UND A1	74 %	48 %	68 %	64 %	62%
N	125	129	154	100	508
CNE	26 %	52 %	32 %	36 %	38 %
N	44	142	74	56	316
GESAMT					
N	169	271	228	156	824

Tabelle 13. Prävalenz der CNE nach eGFR- und Albuminurie-Stadium zur Baseline nach der PH-Gruppe. CNE wurde definiert als eGFR < 60ml/min/1,73 m² (≥ Stadium G3a) oder Albuminurie > 30mg/Tag (≥ Stadium A2) (70). PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, CNE = chronische Nierenerkrankung, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PH = pulmonale Hypertonie.

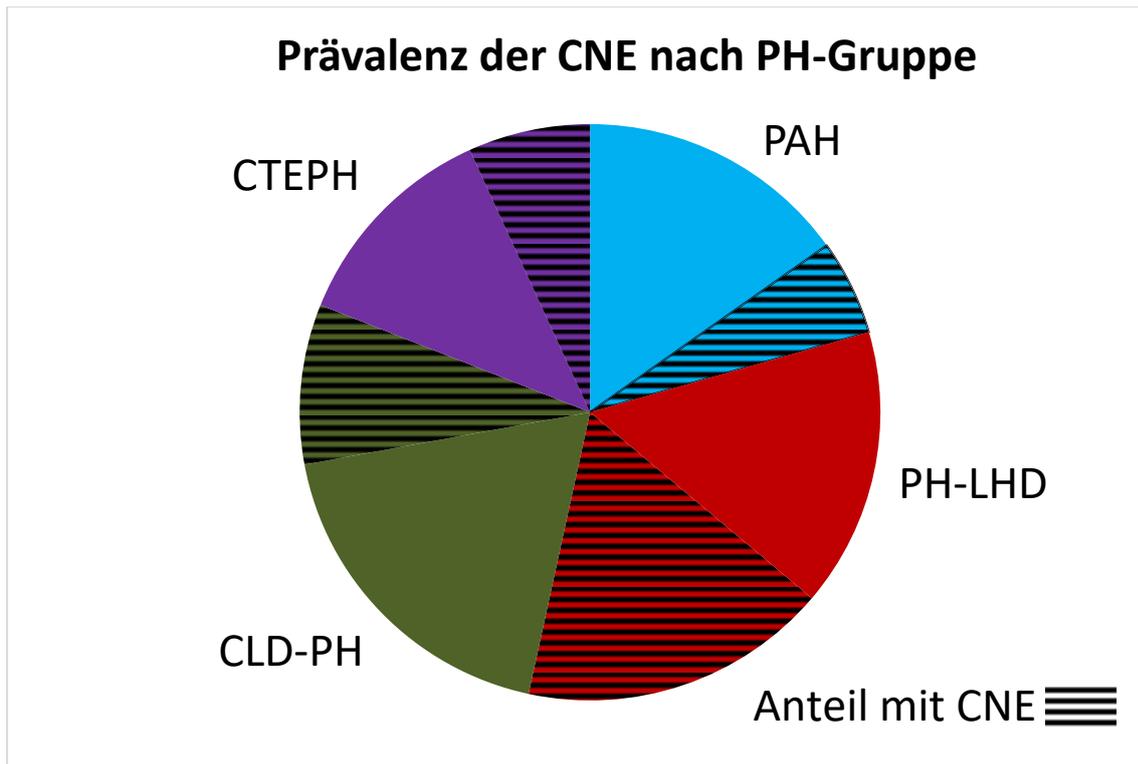


Abbildung 3. Prävalenz der CNE nach eGFR- und Albuminurie-Stadium zur Baseline nach der PH-Gruppe. Der skizzierte Teil ist der Anteil der Patienten mit CNE, definiert als eGFR < 60ml/min/1,73 m² oder Albuminurie > 30mg/Tag (70). CNE = chronische Nierenerkrankung, PH = pulmonale Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

3.1.6.2 Mortalitätsanalyse nach eGFR-Stadium zur Baseline

Die Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten der Patienten im Stadium G1 lagen bei 96,3 %, 90,2 % bzw. 86,5 %. Im Vergleich dazu waren die Überlebensraten der Patienten im Stadium G4 mit 93,9 %, 81,8 % und 78,8 % geringer. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p = 0,23$), wenngleich ein Trend zu erkennen war (Abbildung 4).

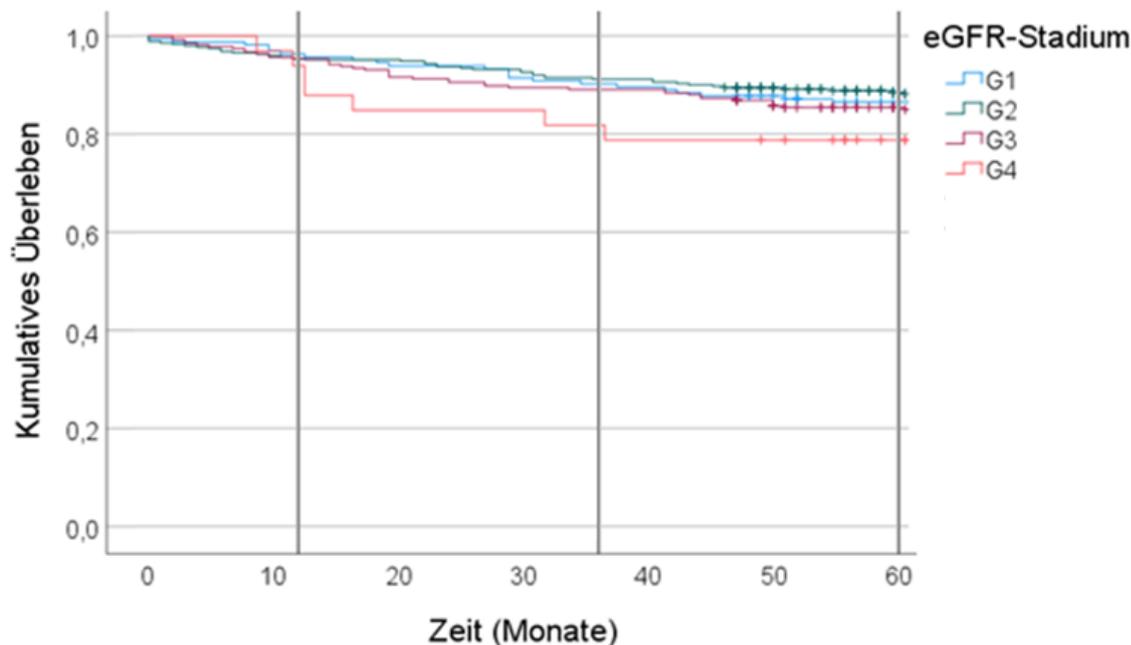


Abbildung 4. Kumulatives Überleben aller PH-Patienten in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline, Hilfslinien bei einem, drei und fünf Jahren. eGFR = estimated glomeruläre Filtrationsrate, PH = pulmonale Hypertonie.

Ferner wurde die multivariate Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 14). Die Parameter, welche aus physiologischen Überlegungen heraus das Überleben der Patienten beeinflussen könnten, wurden untersucht. Diese waren das Alter, die PH-Gruppe, das eGFR-Stadium, die Strecke im 6MGT und der PVR. Ein fortschreitendes eGFR-Stadium und ein jüngeres Alter wiesen einen positiven Zusammenhang mit der Mortalität auf. Die Strecke im 6MGT und PVR zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenschancen.

PARAMETER	HAZARD RATIO (95% KI)	P-WERT
ALTER	0,979 (0,971 – 0,988)	< 0,001
PH-GRUPPE	1,126 (1,036 – 1,224)	0,005
eGFR-STADIUM	1,395 (1,218 – 1,597)	< 0,001
STRECKE IM 6MGT	1,001 (1,000 – 1,001)	0,05
PVR	1,000 (0,999 – 1,000)	0,07

Tabelle 14. Multivariate Regressionsanalyse der Mortalität der Patienten mit PH. Die Analyse wurde in Abhängigkeit von Alter, PH-Gruppe, eGFR-Stadium, Strecke im 6MGT und PVR zur Baseline durchgeführt. KI = Konfidenzintervall, PH = pulmonale Hypertonie, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, 6MGT = 6-Minuten-Gehtest, PVR = pulmonal-vaskulärer Widerstand.

Das kumulative Überleben der vier PH-Gruppen ist je nach eGFR-Stadium zur Baseline in den Abbildungen 5-8 dargestellt. Das Ergebnis der Mortalitätsanalyse war nur für Patienten mit CTEPH signifikant ($p = 0,011$), jedoch nicht für Patienten mit PAH ($p = 0,27$), PH-LHD ($p = 0,16$) oder CLD-PH ($p = 0,25$).

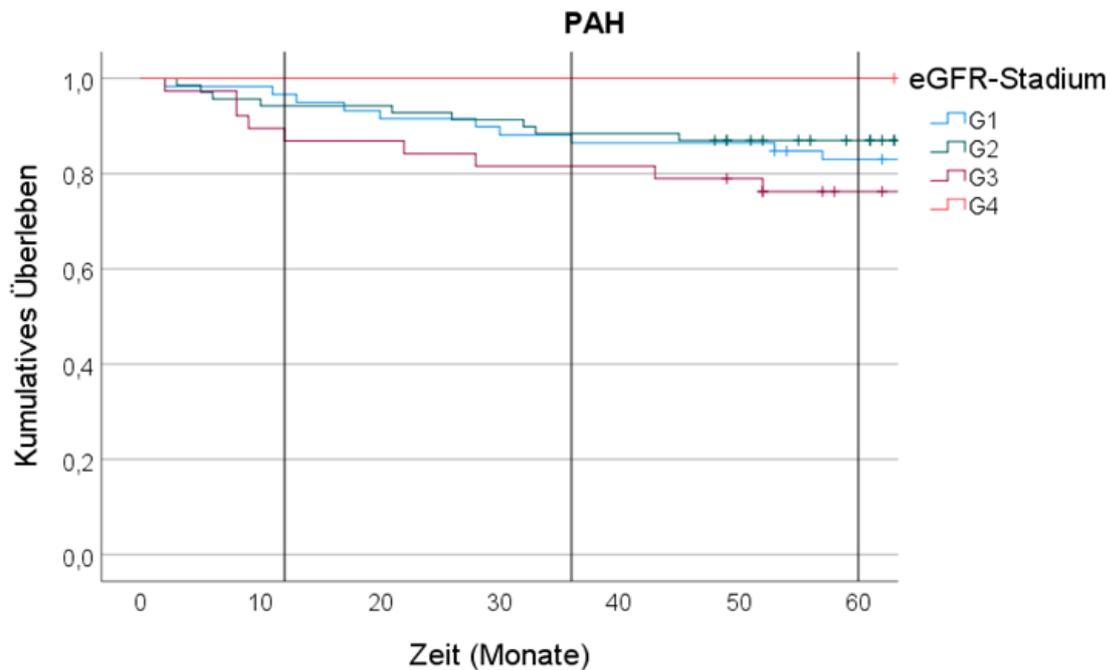


Abbildung 5. Kumulatives Überleben der Patienten mit PAH in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline, Hilfslinien bei einem, drei und fünf Jahren. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

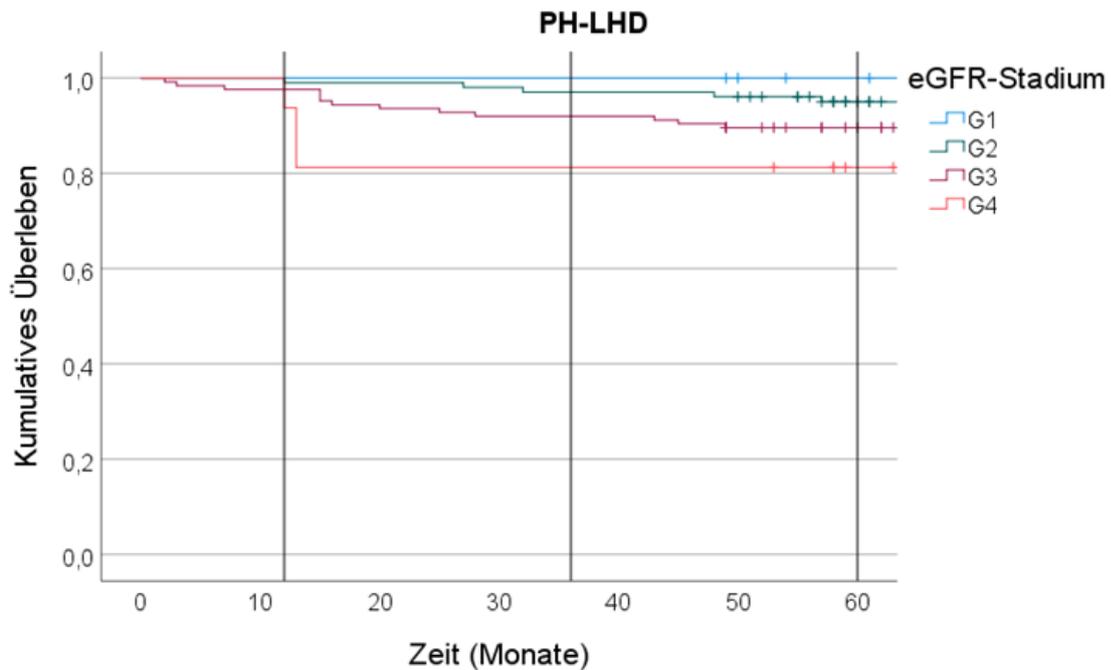


Abbildung 6. Kumulatives Überleben der Patienten mit PH-LHD in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline, Hilfslinien bei einem, drei und fünf Jahren. PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzkrankungen, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

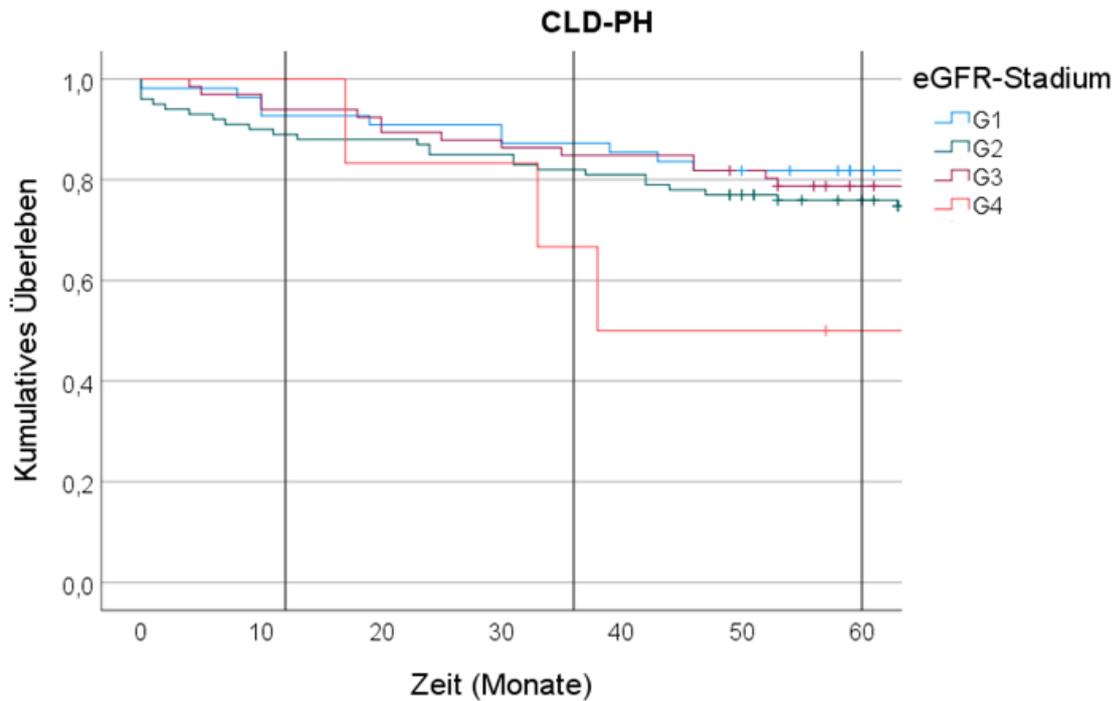


Abbildung 7. Kumulatives Überleben der Patienten mit CLD-PH in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline, Hilfslinien bei einem, drei und fünf Jahren. CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

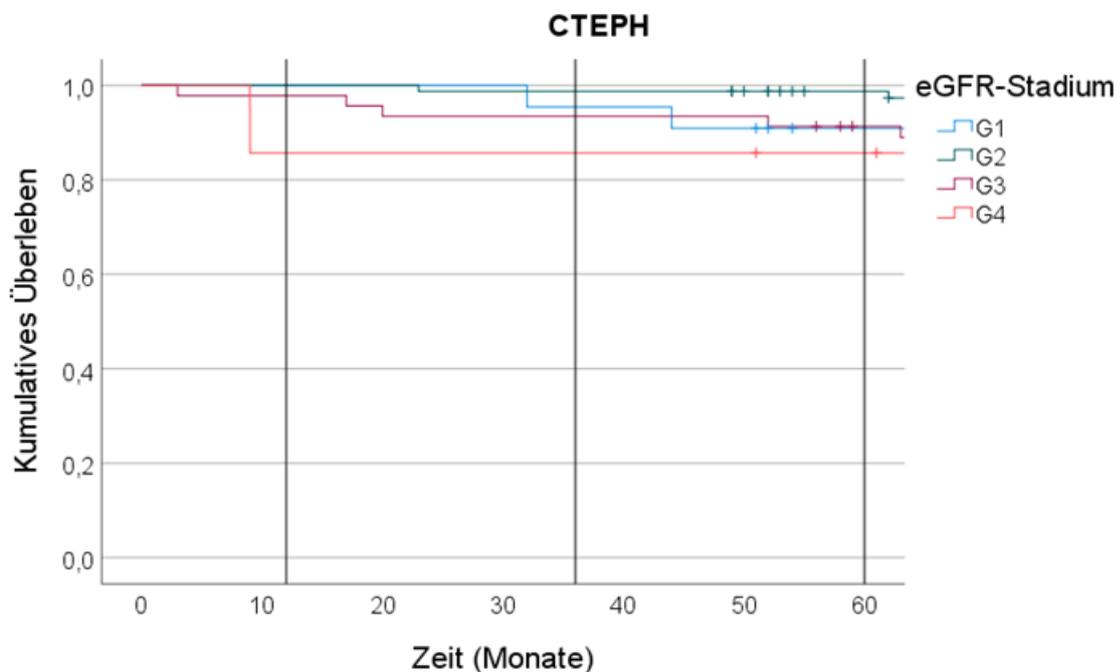


Abbildung 8. Kumulatives Überleben der Patienten mit CTEPH in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline, Hilfslinien bei einem, drei und fünf Jahren. CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

3.1.7 Invasiv gemessene Hämodynamik und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate sowie Proteinurie zur Baseline

3.1.7.1 Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik mit der eGFR zur Baseline

Zur Baseline zeigte sich eine signifikante, wenngleich schwache Korrelation zwischen der eGFR und den hämodynamischen Variablen (mPAP, PAWP, ZVD, CI, PVR) für alle PH-Gruppen (Tabelle 15).

PARAMETER	eGFR		
	r	P-WERT	N
mPAP	0,10	0,003	824
PAWP	-0,19	< 0,001	823
ZVD	-0,14	< 0,001	823
CI	0,17	< 0,001	824
PVR	0,07	0,037	824

Tabelle 15. Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik mit eGFR zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, r = Pearson Korrelation, mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAWP = pulmonal-arterieller Verschlussdruck, ZVD = zentralvenöser Druck, CI = cardiac Index, PVR = pulmonal-vaskulärer Widerstand.

3.1.7.2 Assoziation zwischen Surrogatmarkern der kardialen Auswurfleistung und der venösen Kongestion und eGFR zur Baseline

Zur Analyse und Darstellung dieser Assoziation wurden die hämodynamischen Parameter in Quartile unterteilt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der eGFR mit abnehmendem CI- bzw. steigendem ZVD-Quartil (Tabellen 16 und 17 sowie Abbildungen 9 und 10).

PARAMETER	eGFR (ml/min/1,73 m ²)				P-WERT
	1. QUARTIL (< 2,09 ml/min/m ²)	2. QUARTIL (2,09 – 2,43 ml/min/m ²)	3. QUARTIL (2,44 – 2,91 ml/min/m ²)	4. QUARTIL (> 2,91 ml/min/m ²)	
CI	63 ± 22	69 ± 23	68 ± 23	75 ± 26	< 0,001
N	207	205	203	209	

Tabelle 16. Assoziation zwischen CI-Quartilen und eGFR zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CI = cardiac Index.

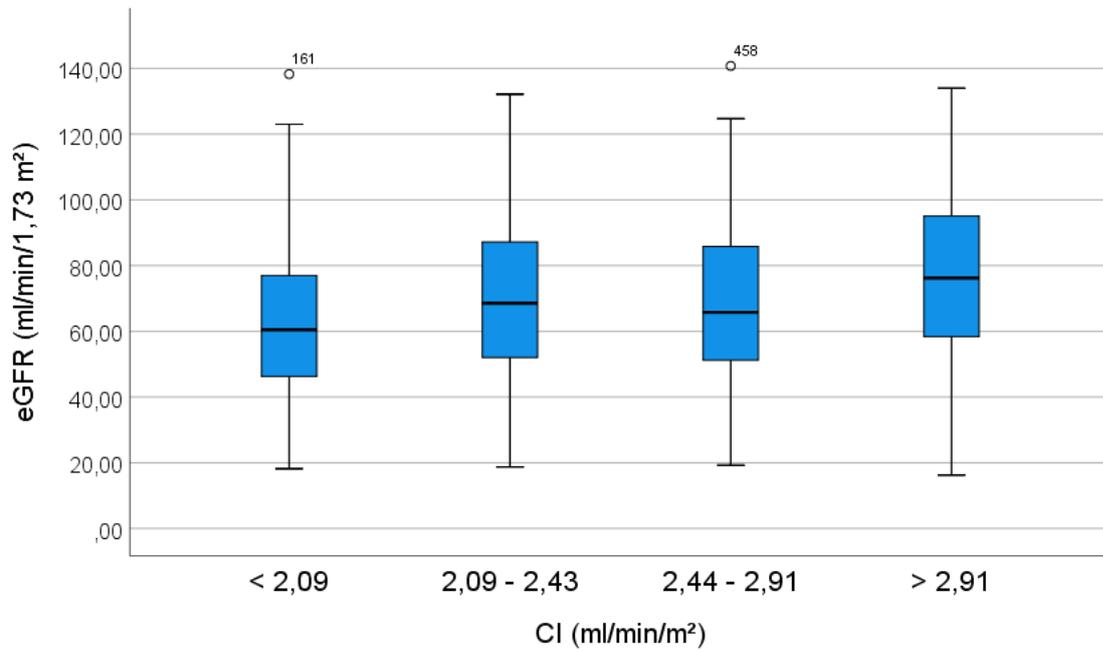


Abbildung 9. Boxplot-Darstellung der eGFR nach CI-Quartilen zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CI = cardiac Index.

PARAMETER	eGFR (ml/min/1,73 m ²)				P-WERT
	1. QUARTIL (< 4 mmHg)	2. QUARTIL (4 – 6 mmHg)	3. QUARTIL (7 – 9 mmHg)	4. QUARTIL (> 9 mmHg)	
ZVD	74 ± 25	69 ± 23	68 ± 23	64 ± 23	0,001
N	212	220	188	203	

Tabelle 17. Assoziation zwischen ZVD-Quartilen und eGFR zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ZVD = zentralvenöser Druck.

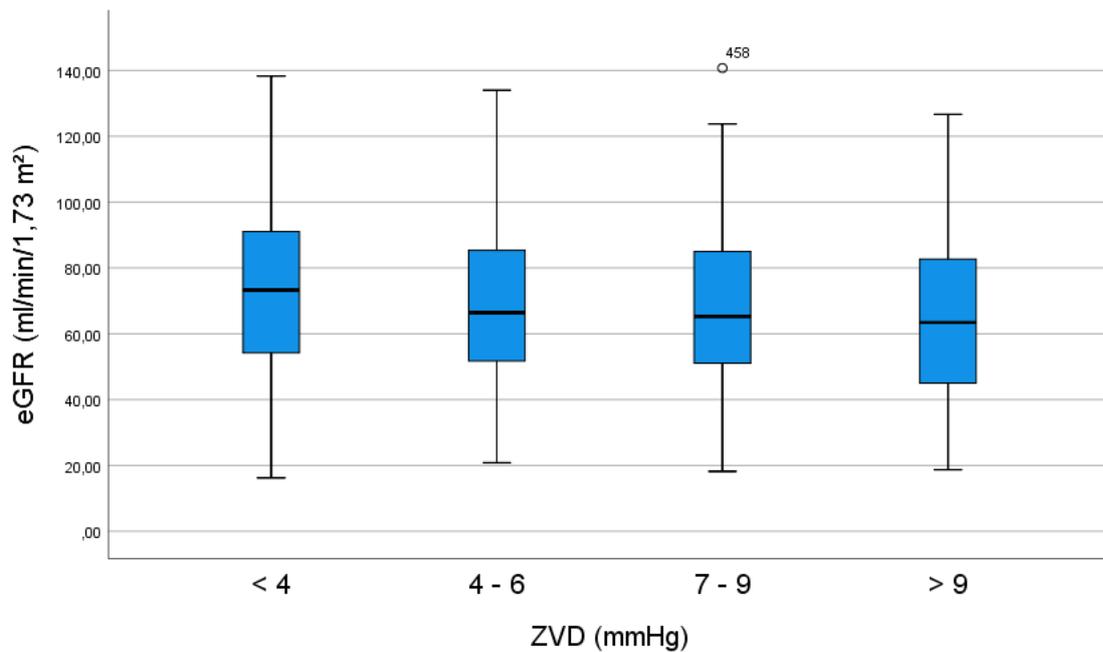


Abbildung 10. Boxplot-Darstellung der eGFR nach ZVD-Quartilen zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ZVD = zentralvenöser Druck.

3.1.7.3 Assoziation zwischen Surrogatmarkern der kardialen Auswurfleistung und der venösen Kongestion und Proteinurie sowie Albuminurie zur Baseline

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den CI- und ZVD-Quartilen mit der Proteinurie und der Albuminurie festgestellt werden (Tabellen 18 – 21).

PARAMETER	PROTEINURIE (mg/Tag)			P-WERT
	1. QUARTIL ($< 2,14 \text{ ml/min/m}^2$)	2. QUARTIL ($2,14 - 3,01 \text{ ml/min/m}^2$)	3. QUARTIL ($> 3,01 \text{ ml/min/m}^2$)	
CI	220 ± 353	591 ± 3223	165 ± 313	0,63
N	30	56	32	

Tabella 18. Assoziation zwischen CI-Quartilen und Proteinurie im 24 h Sammelurin zur Baseline. CI = cardiac Index.

PARAMETER	PROTEINURIE (mg/Tag)			P-WERT
	1. QUARTIL ($< 4 \text{ mmHg}$)	2. QUARTIL ($4 - 9 \text{ mmHg}$)	3. QUARTIL ($> 9 \text{ mmHg}$)	
ZVD	202 ± 503	551 ± 3161	234 ± 276	0,72
N	32	58	28	

Tabella 19. Assoziation zwischen ZVD-Quartilen und Proteinurie im 24 h Sammelurin zur Baseline. ZVD = zentralvenöser Druck.

PARAMETER	ALBUMINURIE (mg/Tag)			P-WERT
	1. QUARTIL ($< 1,91 \text{ ml/min/m}^2$)	2. QUARTIL ($1,91 - 2,78 \text{ ml/min/m}^2$)	3. QUARTIL ($> 2,78 \text{ ml/min/m}^2$)	
CI	118 ± 294	111 ± 227	31 ± 39	0,70
N	10	13	7	

Tabella 20. Assoziation zwischen CI-Quartilen und Albuminurie im 24 h Sammelurin zur Baseline. CI = cardiac Index.

PARAMETER	ALBUMINURIE (mg/Tag)			P-WERT
	1. QUARTIL ($< 4 \text{ mmHg}$)	2. QUARTIL ($4 - 8 \text{ mmHg}$)	3. QUARTIL ($> 8 \text{ mmHg}$)	
ZVD	144 ± 345	1514 ± 5119	190 ± 319	0,52
N	7	12	13	

Tabella 21. Assoziation zwischen ZVD-Quartilen und Albuminurie im 24 h Sammelurin zur Baseline. ZVD = zentralvenöser Druck.

Es zeigte sich eine Zunahme der Albuminurie mit steigendem ZVD-Quartil (Abbildung 11).

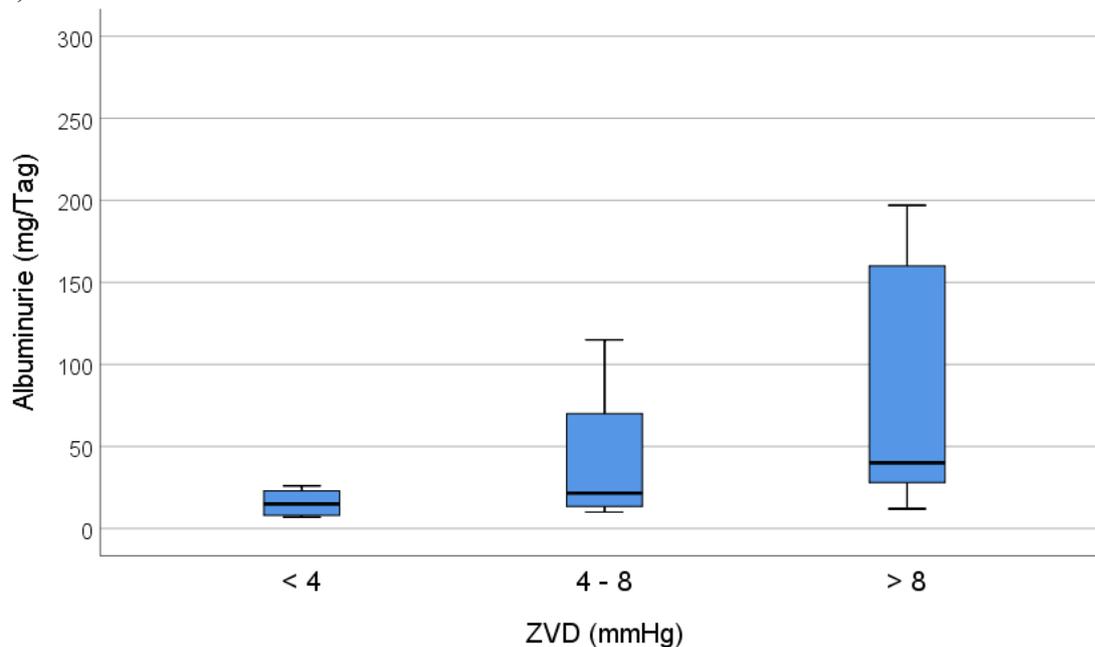


Abbildung 11. Boxplot-Darstellung der Albuminurie im 24 h Sammelurin nach ZVD-Quartilen zur Baseline. ZVD = zentralvenöser Druck.

3.1.7.4 Multivariate Regression der eGFR zur Baseline

Im univariaten Regressionsmodell wurden folgende Faktoren, die auf Basis von physiologischen Überlegungen als relevant für die eGFR erachtet wurden, untersucht: das Alter, die Größe, das Gewicht, der CI und der ZVD. Nach der Rückwärtselimination in der multivariaten Analyse waren das Alter ($p < 0,001$), der CI ($p < 0,001$) und der ZVD ($p = 0,001$) signifikant mit der eGFR, bezogen auf die Baseline, assoziiert.

3.2 Einfluss von Charakteristika der Studienpopulation auf den Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate

In diesem Abschnitt wird der Einfluss von unterschiedlichen Charakteristika (PH-spezifische Therapie, invasiv gemessene Hämodynamik) auf den Verlauf der eGFR dargestellt. Anschließend werden die kardialen Dekompensationen dargelegt und ihr Einfluss auf die eGFR und die Mortalität der Patienten analysiert. Abschließend werden die Patienten anhand von hämodynamischen Charakteristika in Mortalitätsrisikogruppen

unterteilt und der Zusammenhang zwischen diesen Mortalitätsrisikogruppen und der eGFR wird untersucht.

3.2.1 Wiedervorstellungsraten der Studienpopulation und Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate

3.2.1.1 Wiedervorstellungsraten der Studienpopulation

Bei 54 % der Patienten waren Daten zur zweiten Kontrolluntersuchung vorhanden (Tabelle 22). Lediglich 38 % der Patienten unterzogen sich einer dritten Kontrolluntersuchung.

PH-GRUPPE	BASELINE	2. KU	3. KU
PAH	169	75 % 128	57 % 96
PH-LHD	271	36 % 99	27 % 73
CLD-PH	228	63 % 145	38 % 87
CTEPH	156	50 % 77	39 % 60
GESAMT	824	54 % 449	38 % 316

Tabelle 22. Anzahl der Patienten zur Baseline, in der zweiten und dritten KU nach der PH-Gruppe. PH = pulmonale Hypertonie, KU = Kontrolluntersuchung, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.

3.2.1.2 Verlauf der eGFR

Patienten mit PH-LHD zeigten nach einem und nach drei Jahren den stärksten Abfall der eGFR (Tabelle 23, Abbildung 12). Der größte Unterschied zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit PAH ($-8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $p < 0,001$ nach einem Jahr und $-15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $-3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $p < 0,001$ nach drei Jahren).

PH-GRUPPE	ABSOLUTE (RELATIVE)	ABSOLUTE (RELATIVE)
	eGFR-DIFFERENZ NACH EINEM JAHR (ml/min/1,73 m ²)	eGFR-DIFFERENZ NACH DREI JAHREN (ml/min/1,73 m ²)
PAH	0 ± 14 (2 % ± 23 %)	-3 ± 19 (-3 % ± 28%)
N	129	96
PH-LHD	-8 ± 16 (-14 % ± 25 %)	-15 ± 17 (-23 % ± 29 %)
N	98	73
CLD-PH	-2 ± 16 (-1 % ± 25 %)	-5 ± 18 (-6 % ± 27 %)
N	145	87
CTEPH	-1 ± 14 (2 % ± 25 %)	-4 ± 17 (-3 % ± 29 %)
N	77	60
P-WERT	0,001 (< 0,001)	< 0,001 (< 0,001)

Tabelle 23. Absolute und relative eGFR-Differenz nach einem und nach drei Jahren im Vergleich zur Baseline nach der PH-Gruppe. PH = pulmonale Hypertonie, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.

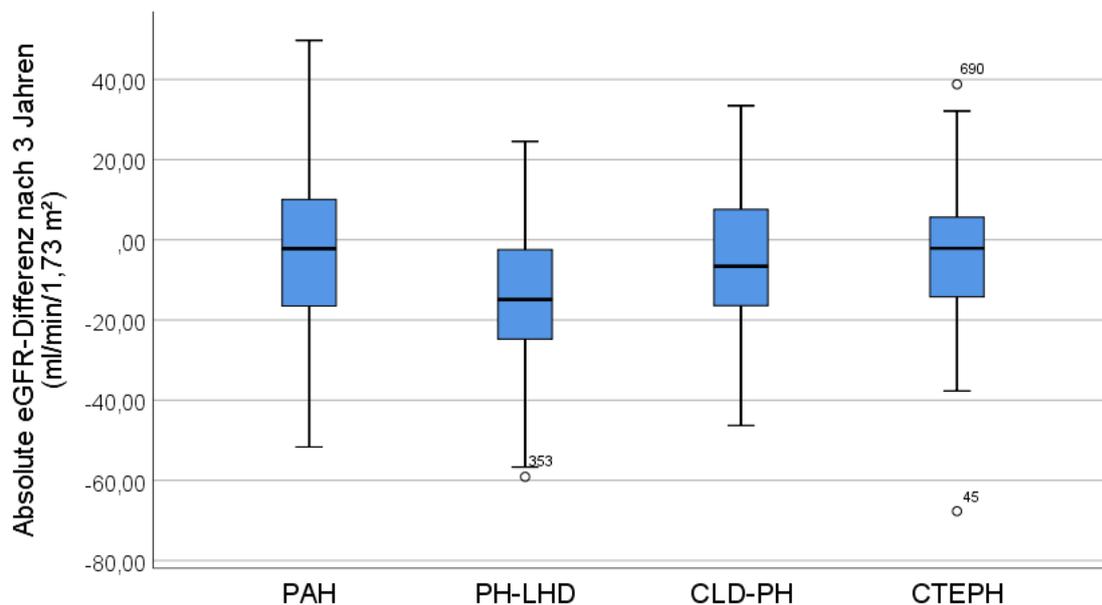


Abbildung 12. Boxplot-Darstellung der absoluten eGFR-Differenz nach drei Jahren im Vergleich zur Baseline nach der PH-Gruppe. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.

3.2.2 Spezifische Therapie der pulmonalen Hypertonie und Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate

3.2.2.1 PH-Spezifische Therapie zur Baseline, in der zweiten und dritten Kontrolluntersuchung

In der zweiten Kontrolluntersuchung erhielten 23 % der Patienten keine PH-spezifische Therapie und 25 % der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie (Tabelle 24). In der dritten Kontrolluntersuchung stieg der Anteil der Patienten mit einer Kombinationstherapie auf 32 %. Die PDE5i wurden innerhalb der beiden Kontrolluntersuchungen am häufigsten zur Monotherapie eingesetzt.

PH-SPEZIFISCHE THERAPIE	BASELINE	2. KU	3. KU
KEINE	49 %	23 %	22 %
N	400	103	70
PDE5i	31 %	37 %	32 %
N	255	168	101
ERA	4 %	5 %	4 %
N	36	24	13
CCB	2 %	2 %	1 %
N	18	7	4
sGC-STIMULATOR	5 %	8 %	9 %
N	40	36	27
PCA	1 %	0 %	0 %
N	5	1	1
KOMBINATIONSTHERAPIE	8 %	25 %	32 %
N	67	112	100
GESAMT	822	451	316

Tabelle 24. PH-spezifische Therapie zur Baseline, in der zweiten und dritten KU. PH = pulmonale Hypertonie, KU = Kontrolluntersuchung, PDE5i = Phosphodiesterase-5 Inhibitor, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Kalziumkanalblocker, sGC-Stimulator = Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, PCA = Prostazyklin-Analoga.

3.2.2.2 Assoziation der PH-spezifischen Therapie zur Baseline mit dem Ein-Jahres-Verlauf der eGFR

Es zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen der PH-spezifischen Therapie und dem Verlauf der eGFR im Folgejahr (Tabelle 25, Abbildung 13).

PH-SPEZIFISCHE THERAPIE	ABSOLUTE eGFR-DIFFERENZ	RELATIVE eGFR-DIFFERENZ
	NACH EINEM JAHR (ml/min/1,73 m ²)	NACH EINEM JAHR
KEINE	-3 ± 16	-3 % ± 25 %
N	156	156
PDE5i	-3 ± 15	-3 % ± 25 %
N	174	174
ERA	2 ± 13	2 % ± 22 %
N	24	24
CCB	-2 ± 13	-2 % ± 14 %
N	14	14
sGC-STIMULATOR	-3 ± 13	-5 % ± 37 %
N	29	29
PCA	2 ± 7	6 % ± 10 %
N	3	3
KOMBINATIONSTHERAPIE	-2 ± 16	0 % ± 22 %
N	49	49
P-WERT	0,90	0,95

Tabelle 25. Absolute und relative eGFR-Differenz im Ein-Jahres-Verlauf in Abhängigkeit der PH-spezifischen Therapie zur Baseline. PH = pulmonale Hypertonie, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PDE5i = Phosphodiesterase-5 Inhibitor, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Kalziumkanalblocker, sGC-Stimulator = Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, PCA = Prostazyklin-Analoga.

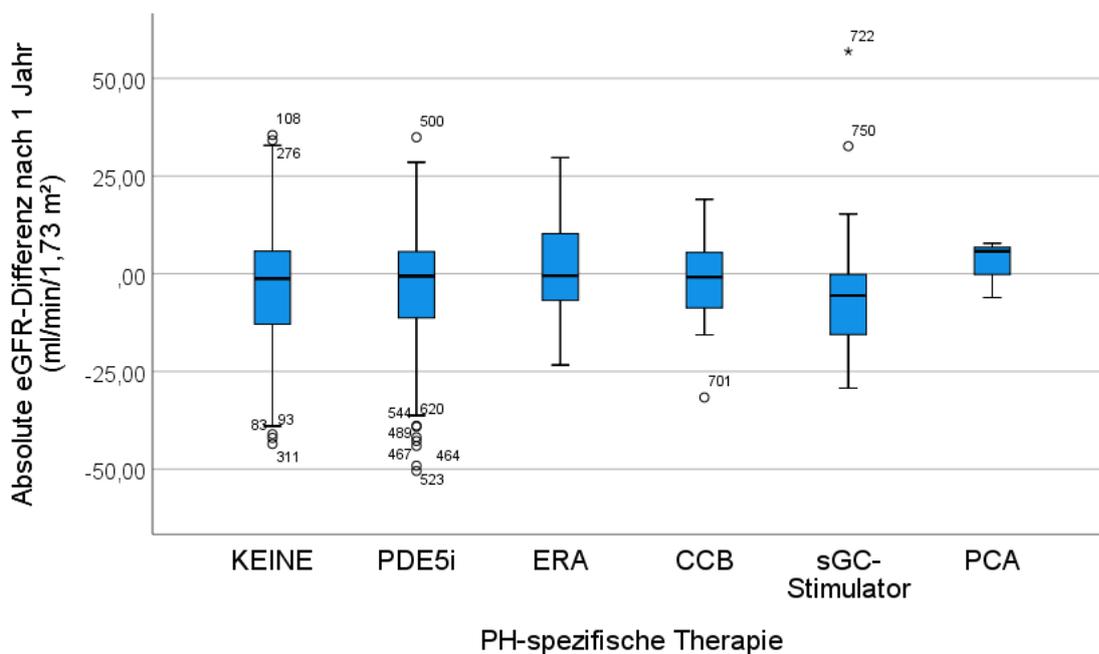


Abbildung 13. Boxplot-Darstellung der absoluten eGFR-Differenz im Ein-Jahres-Verlauf in Abhängigkeit der PH-spezifischen Therapie zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PDE5i = Phosphodiesterase-5 Inhibitor, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Kalziumkanalblocker, sGC-Stimulator = Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, PCA = Prostazyklin-Analoga, PH = pulmonale Hypertonie.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der PH-spezifischen Therapie zur Baseline und dem Ein-Jahres-Verlauf der eGFR für die unterschiedlichen PH-Gruppen (Tabelle 26). Innerhalb der PAH-Gruppe führte die Einnahme von einem ERA oder von einem sGC-Stimulator bei einer kleinen Patientenzahl zu einer Verbesserung der eGFR. In den Untersuchungsgruppen mit PH-LHD und CLD-PH zeigte sich unabhängig von der PH-spezifischen Therapie eine Verschlechterung der eGFR. Nur die Patienten mit CLD-PH unter einer Kombinationstherapie (fünf Patienten) zeigten eine Verbesserung der eGFR.

PH-SPEZIFISCHE THERAPIE	ABSOLUTE (RELATIVE) eGFR-DIFFERENZ NACH EINEM JAHR			
	PAH (ml/min/1,73 m ²)	PH-LHD (ml/min/1,73 m ²)	CLD-PH (ml/min/1,73 m ²)	CTEPH (ml/min/1,73 m ²)
KEINE	5 ± 12 (11 % ± 23 %)	-7 ± 15 (-10 % ± 23 %)	-2 ± 17 (0 % ± 25 %)	-1 ± 14 (3 % ± 26 %)
N	14	60	54	28
PDE5i	-2 ± 11 (-2 % ± 19 %)	-9 ± 19 (-16 % ± 30 %)	-2 ± 16 (-2 % ± 25 %)	-1 ± 14 (1 % ± 22 %)
N	40	27	73	34
ERA	4 ± 6 (6 % ± 11 %)		-1 ± 17 (-1 % ± 31 %)	7 ± 23 (10 % ± 34%)
N	12	1	9	2
CCB	-2 ± 14 (-2 % ± 15 %)			-7 ± 8 (-8 % ± 9 %)
N	11	1	0	2
sGC- STIMULATOR	4 ± 20 (8 % ± 41 %)	-13 ± 5 (-33 % ± 18 %)	-18 ± 10 (-22 % ± 14 %)	-1 ± 18 (3 % ± 38 %)
N	12	6	3	8
PCA				
N	1	0	1	1
KOMBINATIONSTHERAPIE	-2 ± 17 (1 % ± 23 %)	-6 ± 2 (-19 % ± 10 %)	3 ± 14 (4 % ± 25 %)	-7 ± 9 (-8 % ± 10 %)
N	39	3	5	2
P-WERT	0,60 (0,66)	0,78 (0,31)	0,61 (0,80)	0,96 (0,98)

Tabelle 26. Absolute und relative eGFR-Differenz nach einem Jahr anhand der PH-spezifischen Therapie zur Baseline nach der PH-Gruppe. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PH = pulmonale Hypertonie, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PDE5i = Phosphodiesterase-5 Inhibitor, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Kalziumkanalblocker, sGC-Stimulator = Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, PCA = Prostazyklin-Analoga.

3.2.2.3 Assoziation der PH-spezifischen Therapie in der zweiten Kontrolluntersuchung mit dem Zwei-Jahres-Verlauf der eGFR

Es zeigte sich keine Assoziation zwischen der PH-spezifischen Therapie in der zweiten Kontrolluntersuchung mit dem Zwei-Jahres-Verlauf der eGFR (Tabelle 27).

PH-SPEZIFISCHE THERAPIE	ABSOLUTE eGFR-DIFFERENZ	RELATIVE eGFR-DIFFERENZ
	NACH 2 JAHREN (ml/min/1,73 m ²)	NACH 2 JAHREN
KEINE	-6 ± 16	-6 % ± 25 %
N	56	56
PDE5i	-3 ± 13	-4 % ± 23 %
N	124	124
ERA	3 ± 14	5 % ± 22 %
N	14	14
CCB	-8 ± 25	-7 % ± 25 %
N	6	6
sGC-STIMULATOR	-1 ± 12	0 % ± 17 %
N	19	19
PCA		
N	1	1
KOMBINATIONSTHERAPIE	-7 ± 16	-11 % ± 24 %
N	70	70
P-WERT	0,33	0,37

Tabelle 27. Absolute und relative eGFR-Differenz nach zwei Jahren anhand der PH-spezifischen Therapie in der zweiten Kontrolluntersuchung. PH = pulmonale Hypertonie, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PDE5i = Phosphodiesterase-5 Inhibitor, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Kalziumkanalblocker, sGC-Stimulator = Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, PCA = Prostazyklin-Analoga.

Für die unterschiedlichen PH-Gruppen konnte keine Assoziation zwischen der PH-spezifischen Therapie in der zweiten Kontrolluntersuchung und dem Verlauf der eGFR in den nächsten zwei Jahren gezeigt werden (Tabelle 28). Bei den Patienten der PAH-Gruppe verbesserte sich die eGFR nach der Einnahme von einem ERA (neun Patienten). Die Patienten mit PH-LHD und CLD-PH profitierten nicht von einer PH-spezifischen Therapie, bis auf vier Patienten mit CLD-PH unter Behandlung mit ERA.

ABSOLUTE (RELATIVE) eGFR-DIFFERENZ NACH 2 JAHREN				
PH-SPEZIFISCHE THERAPIE	PAH (ml/min/1,73 m ²)	PH-LHD (ml/min/1,73 m ²)	CLD-PH (ml/min/1,73 m ²)	CTEPH (ml/min/1,73 m ²)
KEINE	-9 ± 23 (-16 % ± 31 %)	-6 ± 16 (-6 % ± 27 %)	-3 ± 14 (-1 % ± 22 %)	-15 ± 27 (-16 % ± 26 %)
N	3	33	16	4
PDE5i	-3 ± 16 (-2 % ± 20 %)	-4 ± 13 (-6 % ± 38 %)	-2 ± 12 (-3 % ± 21 %)	-4 ± 11 (-6 % ± 17 %)
N	22	16	56	30
ERA	4 ± 12 (7 % ± 22 %)		1 ± 21 (4 % ± 30 %)	
N	9	0	4	1
CCB	-9 ± 28 (-8 % ± 28 %)			
N	5	0	0	1
sGC-STIMULATOR	-6 ± 11 (-7 % ± 11 %)		-3 ± 13 (-5 % ± 23 %)	2 ± 12 (3 % ± 19 %)
N	5	0	3	12
PCA				
N	1	0	0	0
KOMBINATIONS-THERAPIE	-5 ± 16 (-6 % ± 23 %)	-15 ± 7 (-30 % ± 15 %)	-17 ± 18 (-24 % ± 27 %)	-3 ± 15 (-8 % ± 26 %)
N	48	5	9	8
P-WERT	0,89 (0,80)	0,34 (0,28)	0,71 (0,09)	0,36 (0,62)

Tabelle 28. Absolute und relative eGFR-Differenz nach zwei Jahren anhand der PH-spezifischen Therapie in der zweiten Kontrolluntersuchung nach der PH-Gruppe. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PH = pulmonale Hypertonie, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PDE5i = Phosphodiesterase-5 Inhibitor, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Kalziumkanalblocker, sGC-Stimulator = Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, PCA = Prostazyklin-Analoga.

3.2.3 Invasiv gemessene Hämodynamik und Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate

3.2.3.1 Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik zur Baseline mit dem Ein-Jahres-Verlauf der eGFR

In dem Abschnitt 3.1.7.1 wurde die Korrelation zwischen der invasiv gemessenen Hämodynamik und der eGFR zur Baseline dargestellt. Nachfolgend wird die Beziehung zwischen der Hämodynamik zur Baseline und der absoluten bzw. der relativen eGFR-Differenz nach einem Jahr untersucht.

Es zeigte sich eine signifikante, wenngleich schwache Korrelation zwischen der eGFR-Differenz nach einem Jahr und dem PAWP sowie dem ZVD zur Baseline (Tabelle 29). Im Gegensatz dazu zeigte sich keine Korrelation mit dem CI.

ABSOLUTE (RELATIVE) eGFR-DIFFERENZ NACH EINEM JAHR			
PARAMETER	r	P-WERT	N
mPAP		0,41 (0,56)	449
PAWP	-0,16 (-0,19)	< 0,001 (< 0,001)	449
ZVD	-0,11 (-0,12)	0,024 (0,011)	449
CI		0,74 (0,06)	449
PVR	(0,10)	0,10 (0,028)	449

Tabelle 29. Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik zur Baseline mit der absoluten sowie der relativen eGFR-Differenz nach einem Jahr. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, r = Pearson Korrelation, mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAWP = pulmonal-arterieller Verschlussdruck, ZVD = zentralvenöser Druck, CI = cardiac Index, PVR = pulmonal-vaskulärer Widerstand.

3.2.3.2 Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik zur Baseline mit dem Drei-Jahres-Verlauf der eGFR

Es zeigte sich eine signifikante, wenngleich schwache Korrelation zwischen der eGFR-Differenz nach drei Jahren und dem PAWP, dem ZVD sowie dem PVR zur Baseline (Tabelle 30). Im Gegensatz dazu zeigte sich keine Korrelation mit dem CI.

ABSOLUTE (RELATIVE) eGFR-DIFFERENZ NACH DREI JAHREN			
PARAMETER	r	P-WERT	N
mPAP		0,51 (0,59)	316
PAWP	-0,28 (-0,29)	< 0,001 (< 0,001)	316
ZVD	-0,22 (-0,22)	< 0,001 (< 0,001)	316
CI		0,34 (0,36)	316
PVR	0,15 (0,16)	0,009 (0,005)	316

Tabelle 30. Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik zur Baseline mit der absoluten sowie der relativen eGFR-Differenz nach drei Jahren. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, r = Pearson Korrelation, mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAWP = pulmonal-arterieller Verschlussdruck, ZVD = zentralvenöser Druck, CI = cardiac Index, PVR = pulmonal-vaskulärer Widerstand.

3.2.3.3 Assoziation zwischen Surrogatmarkern der kardialen Auswurfleistung und der venösen Kongestion und der eGFR in der zweiten und dritten Kontrolluntersuchung

In dem Abschnitt 3.1.7.2 wurde die Assoziation des CI und des ZVD mit der eGFR bezogen auf die Baseline dargestellt. Anschließend wird eine mögliche Assoziation innerhalb der zweiten und der dritten Kontrolluntersuchung betrachtet.

Die Parameter wurden aus statistischen Gründen in vier Quartile unterteilt. In der zweiten Kontrolluntersuchung zeigte sich eine signifikante Abnahme der eGFR mit fallendem CI-Quartil bzw. steigendem ZVD-Quartil (Tabellen 31 und 32 sowie Abbildungen 14 und 15).

PARAMETER	eGFR (ml/min/1,73 m ²)				P-WERT
	1. QUARTIL (< 2,15 ml/min/m ²)	2. QUARTIL (2,15 – 2,54 ml/min/m ²)	3. QUARTIL (2,55 – 3,11 ml/min/m ²)	4. QUARTIL (> 3,11 ml/min/m ²)	
CI	62 ± 23	66 ± 24	71 ± 24	78 ± 27	0,006
N	46	52	50	41	

Tabelle 31. Assoziation zwischen eGFR und CI-Quartilen in der zweiten Kontrolluntersuchung. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CI = cardiac Index.

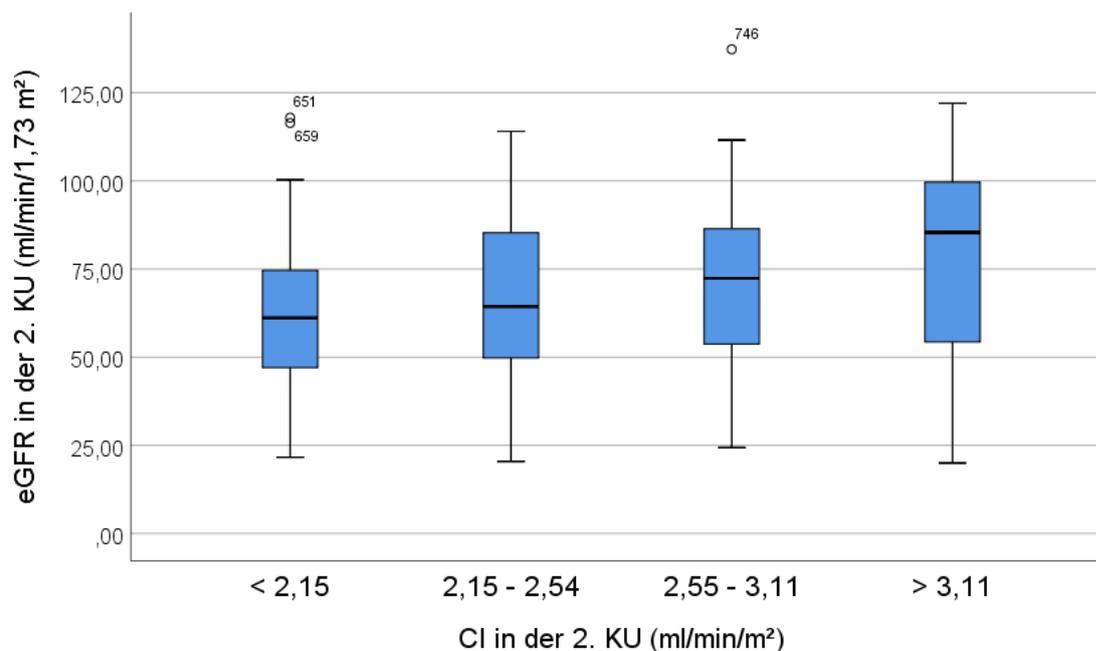


Abbildung 14. Boxplot-Darstellung der eGFR nach CI-Quartilen in der zweiten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, CI = cardiac Index.

PARAMETER	eGFR (ml/min/1,73 m ²)				P-WERT
	1. QUARTIL (< 3 mmHg)	2. QUARTIL (3 – 4 mmHg)	3. QUARTIL (5 – 7 mmHg)	4. QUARTIL (> 7 mmHg)	
ZVD	80 ± 24	72 ± 23	65 ± 28	63 ± 24	0,004
N	40	48	42	61	

Tabelle 32. Assoziation zwischen eGFR und ZVD-Quartilen in der zweiten Kontrolluntersuchung. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ZVD = zentralvenöser Druck.

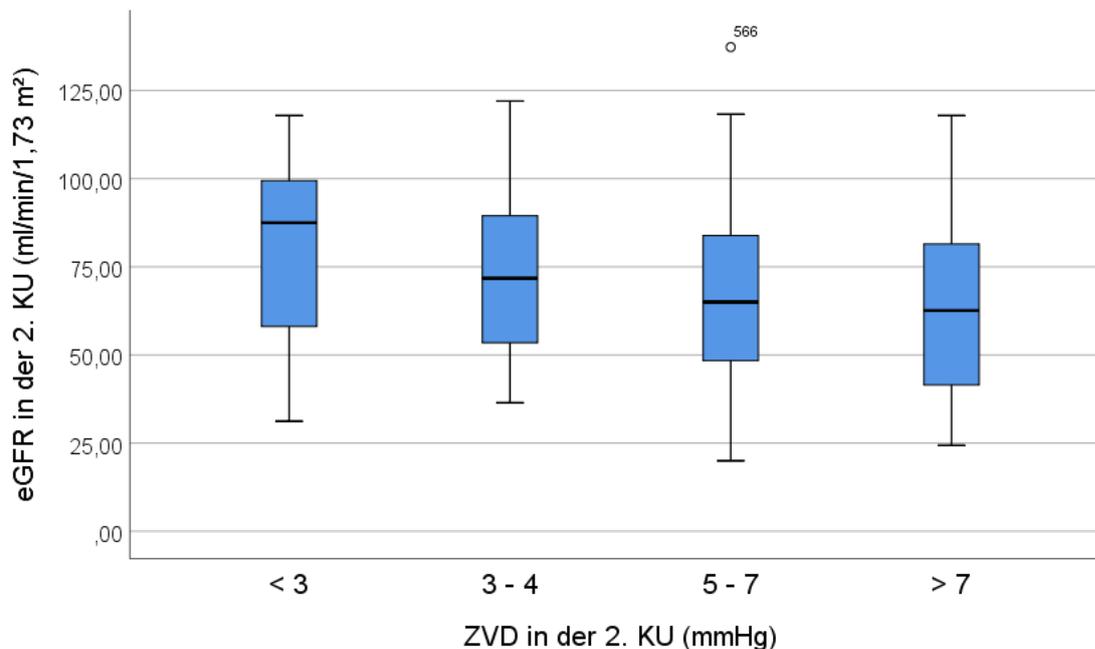


Abbildung 15. Boxplot-Darstellung der eGFR nach ZVD-Quartilen in der zweiten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, ZVD = zentralvenöser Druck.

Im Gegensatz dazu ergab sich in der dritten Kontrolluntersuchung zwischen der eGFR und den Parametern ZVD und CI kein signifikanter Zusammenhang (Tabellen 33 und 34).

PARAMETER	eGFR (ml/min/1,73 m ²)				P-WERT
	1. QUARTIL (< 2,37 ml/min/m ²)	2. QUARTIL (2,37 – 2,68 ml/min/m ²)	3. QUARTIL (2,69 – 3,12 ml/min/m ²)	4. QUARTIL (> 3,12 ml/min/m ²)	
CI	58 ± 23	64 ± 26	75 ± 25	65 ± 27	0,05
N	35	35	36	34	

Tabelle 33. Assoziation zwischen eGFR und CI-Quartilen in der dritten Kontrolluntersuchung. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CI = cardiac Index.

PARAMETER	eGFR (ml/min/1,73 m ²)				P-WERT
	1. QUARTIL (< -2 mmHg)	2. QUARTIL (3 – 5 mmHg)	3. QUARTIL (6 – 8 mmHg)	4. QUARTIL (> 8 mmHg)	
ZVD	70 ± 28	72 ± 26	63 ± 23	57 ± 25	0,06
N	32	38	36	34	

Tabelle 34. Assoziation zwischen eGFR und ZVD-Quartilen in der dritten Kontrolluntersuchung. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ZVD = zentralvenöser Druck.

3.2.4 Kardiale Dekompensationen und Verlauf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate

3.2.4.1 Kardiale Dekompensationen

Bei 24 % der Patienten wurde mindestens eine kardiale Dekompensation dokumentiert (Tabelle 35). Die Patienten mit PH-LHD wiesen eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit dafür auf, eine Dekompensation zu erleiden.

KARDIALE DEKOMPENSATIONEN	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT	P-WERT
	23 %	33 %	21 %	13 %	24 %	0,043
N	39	89	49	20	197	
GESAMT	169	271	228	156	824	

Tabelle 35. Anzahl der kardialen Dekompensationen je nach PH-Gruppe. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

Rechtsherzdekompensationen traten häufiger auf als Linksherzdekompensationen (171 vs. 26 Dekompensationen; Tabellen 36 und 38). Patienten mit PH-LHD hatten eine größere Wahrscheinlichkeit, eine Rechtsherzdekompensation zu erleiden (Tabelle 36). Eine ANS trat insgesamt häufig (60 %) als Komplikation einer Dekompensation auf.

RECHTSHERZ-DEKOMPENSATIONEN	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT	P-WERT
	22 %	26 %	20 %	12%	21 %	0,36
N	37	69	46	19	171	
MIT ANS VERBUNDEN (BEZOGEN AUF DEKOMPENSATIONEN)	70 %	60 %	54 %	58 %	60 %	0,33
	26	41	25	11	103	

Tabelle 36. Rechtsherzdekompensationen nach der PH-Gruppe und der Anteil davon, der mit einer ANS verbunden war. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, ANS = akute Nierenschädigung, PH = pulmonale Hypertonie.

In Bezug auf die Anzahl der Rechtsherzdekompensationen zeigte sich zwischen den PH-Gruppen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 37).

RECHTSHERZ- DEKOMPENSATIONEN	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	P-WERT
0	78 %	75 %	80 %	88 %	0,36
N	133	202	181	136	
1	14 %	17 %	14 %	8 %	
N	24	46	32	12	
2	5 %	5 %	3 %	3 %	
N	9	14	6	5	
3	2 %	2 %	3 %	0,5 %	
N	3	6	6	1	
4	1 %	1 %		0,5 %	
N	1	2		1	
5		0 %	0 %		
N		1	1		
6			0 %		
N			1		
GESAMT	170	271	227	155	

Tabelle 37. Anzahl der Rechtsherzdekompensationen je nach PH-Gruppe. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

Die Linksherzdekompensationen traten überwiegend bei Patienten mit PH-LHD auf (Tabelle 38).

LINKSHERZ- DEKOMPENSATIONEN	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH	GESAMT
	1 %	8 %	1 %	1 %	3 %
N	2	20	3	1	26

Tabelle 38. Anzahl der Linksherzdekompensationen je nach PH-Gruppe. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

3.2.4.2 Assoziation der Rechtsherzdekompensationen mit dem Drei-Jahres-Verlauf der eGFR

Die relative Verschlechterung der eGFR-Differenz während des Beobachtungszeitraums zeigte eine signifikante Zunahme mit steigender Anzahl an Rechtsherzdekompensationen (Tabelle 39 und Abbildung 16).

RECHTSHERZ-DEKOMPENSATIONEN	ABSOLUTE eGFR-DIFFERENZ NACH DREI JAHREN (ml/min/1,73 m ²)	RELATIVE eGFR-DIFFERENZ NACH DREI JAHREN
0	-5 ± 17	-6 % ± 26 %
N	240	240
1	-11 ± 21	-14 % ± 34 %
N	51	51
2	-10 ± 17	-20 % ± 33 %
N	16	16
3	-19 ± 28	-29 % ± 43 %
N	9	9
4		
N	1	1
5		
N	1	1
P-WERT	0,58	0,007

Tabelle 39. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand der Rechtsherzdekompensationszahl. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

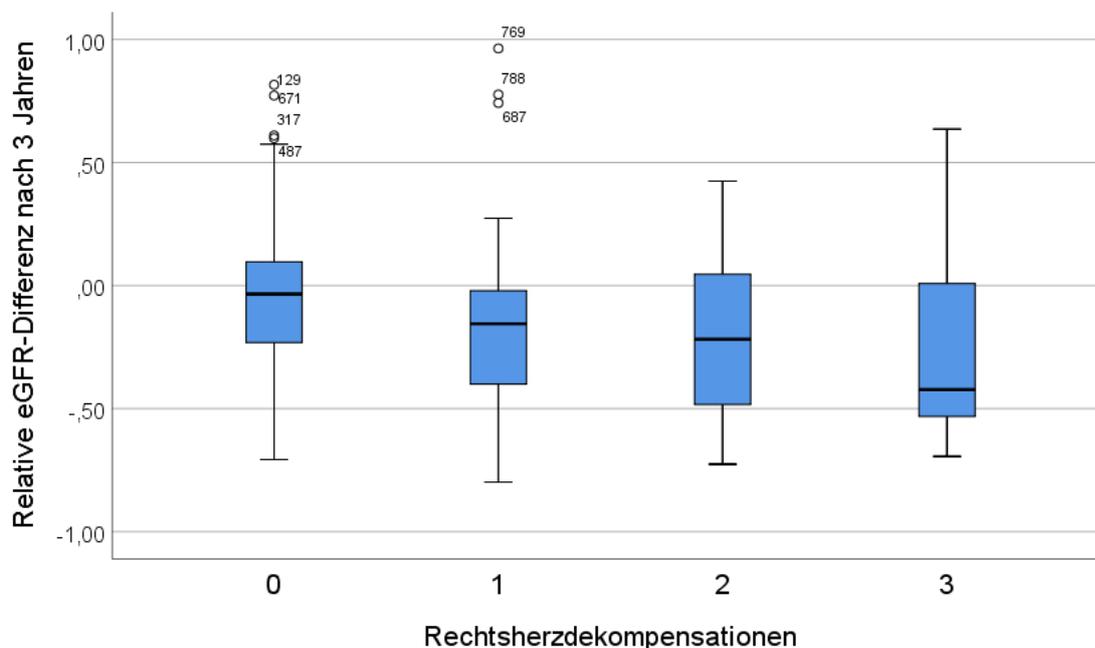


Abbildung 16. Boxplot-Darstellung der relativen eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand der Rechtsherzdekompensationszahl. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Innerhalb der PH-LHD und der CTEPH-Gruppen zeigte sich mit zunehmender Rechtsherzdekompensationszahl eine ausgeprägtere Verschlechterung der eGFR-Differenz nach drei Jahren (Tabelle 40). In der CLD-PH-Gruppe hatten Patienten mit mindestens einer Rechtsherzdekompensation, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine größere eGFR-Differenz.

ABSOLUTE (RELATIVE) eGFR-DIFFERENZ NACH DREI JAHREN				
RECHTSHERZ- DEKOMPENSATIONEN	PAH (ml/min/1,73 m ²)	PH-LHD (ml/min/1,73 m ²)	CLD-PH (ml/min/1,73 m ²)	CTEPH (ml/min/1,73 m ²)
0	-4 ± 18 (-4 % ± 24 %)	-14 ± 17 (-19 % ± 28 %)	-2 ± 17 (-1 % ± 25 %)	-2 ± 14 (0 % ± 26 %)
N	74	52	65	49
1	-3 ± 26 (0 % ± 42 %)	-18 ± 19 (-25 % ± 25 %)	-14 ± 16 (-22 % ± 25 %)	-5 ± 28 (-2 % ± 43 %)
N	15	13	17	6
2	-1 ± 14 (3 % ± 16 %)	-20 ± 6 (-50 % ± 16 %)	-9 ± 34 (-4 % ± 47 %)	-8 ± 14 (-17 % ± 28 %)
N	4	5	3	4
3	5 ± 24 (12 % ± 54 %)		-24 ± 17 (-40 % ± 20 %)	
N	3	1	4	1
4				
N		1		
5				
N		1		
P-WERT	0,87 (0,77)	0,83 (0,07)	0,018 (0,010)	0,001 (0,07)

Tabelle 40. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand der Dekompensationszahl und je nach PH-Gruppe. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

3.2.4.3 Assoziation zwischen Rechtsherzdekompensationen mit ANS und dem Drei-Jahres-Verlauf der eGFR

Wenn eine Rechtsherzdekompensation eine ANS als Komplikation hatte, zeigte sich eine deutliche Verschlechterung der eGFR-Differenz nach drei Jahren (Tabelle 41). Diese Verschlechterung nahm mit dem Anstieg derartiger Dekompensationen zu.

RECHTSHERZ- DEKOMPENSATIONEN MIT ANS	ABSOLUTE eGFR- DIFFERENZ NACH DREI JAHREN (ml/min/1,73 m²)	RELATIVE eGFR- DIFFERENZ NACH DREI JAHREN
0	-8 ± 17	-8 % ± 28 %
N	8	8
1	-12 ± 23	-17 % ± 37 %
N	32	32
2	-15 ± 29	-16 % ± 42 %
N	10	10
3	-15 ± 18	-40 % ± 39 %
N	2	2
P-WERT	0,80	0,43

Tabelle 41. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand des Vorhandenseins einer Rechtsherzdekompensation mit ANS. ANS = akute Nierenschädigung, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Abschließend wurden die Rechtsherzdekompensationen mit einer ANS in zwei Gruppen unterteilt. Das Unterteilungskriterium war das Vorhandensein einer ANS zum Entlassungszeitpunkt. Die absolute eGFR-Differenz während des Beobachtungszeitraums war abhängig von den durchgemachten Rechtsherzdekompensationen mit persistierender ANS bei Entlassung (Tabelle 42). Zwei derartig durchgemachte Dekompensationen resultierten in einer, verglichen mit der Kontrollgruppe, stärkeren Verschlechterung der eGFR-Differenz (-37 ml/min/1,73 m² vs. -14 ml/min/1,73 m²; p = 0,028).

RECHTSHERZDEKOMPENSATIONEN MIT PERSISTIERENDER ANS BEI ENTLASSUNG	ABSOLUTE eGFR DIFFERENZ NACH DREI JAHREN (ml/min/1,73 m²)	RELATIVE eGFR-DIFFERENZ NACH DREI JAHREN
0	-14 ± 23	-18 % ± 35 %
N	29	29
1	-7 ± 20	-12 % ± 39 %
N	15	15
2	-37 ± 20	-47 % ± 16 %
N	5	5
P-WERT	0,028	0,15

Tabelle 42. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand von den Rechtsherzdekompensationen mit persistierender ANS bei Entlassung. ANS = akute Nierenschädigung, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

3.2.4.4 Assoziation der Linksherzdekompensationen mit Drei-Jahres-Verlauf der eGFR

Es zeigte sich eine signifikant gesteigerte Verschlechterung der eGFR während des Beobachtungszeitraums bei Patienten mit PH-LHD und einer Linksherzdekompensation im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Tabelle 43 und Abbildung 17).

LINKSHERZDEKOMPENSATIONEN BEI PH-LHD	ABSOLUTE eGFR- DIFFERENZ NACH DREI JAHREN (ml/min/1,73 m ²)	RELATIVE eGFR- DIFFERENZ NACH DREI JAHREN
0	-14 ± 17	-20 % ± 28 %
N	67	67
1	-32 ± 16	-58 % ± 11 %
N	5	5
2		
N	1	1
P-WERT	0,019	0,003

Tabelle 43. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren in Abhängigkeit der Anzahl an Linksherzdekompensationen bei Patienten mit PH-LHD. PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

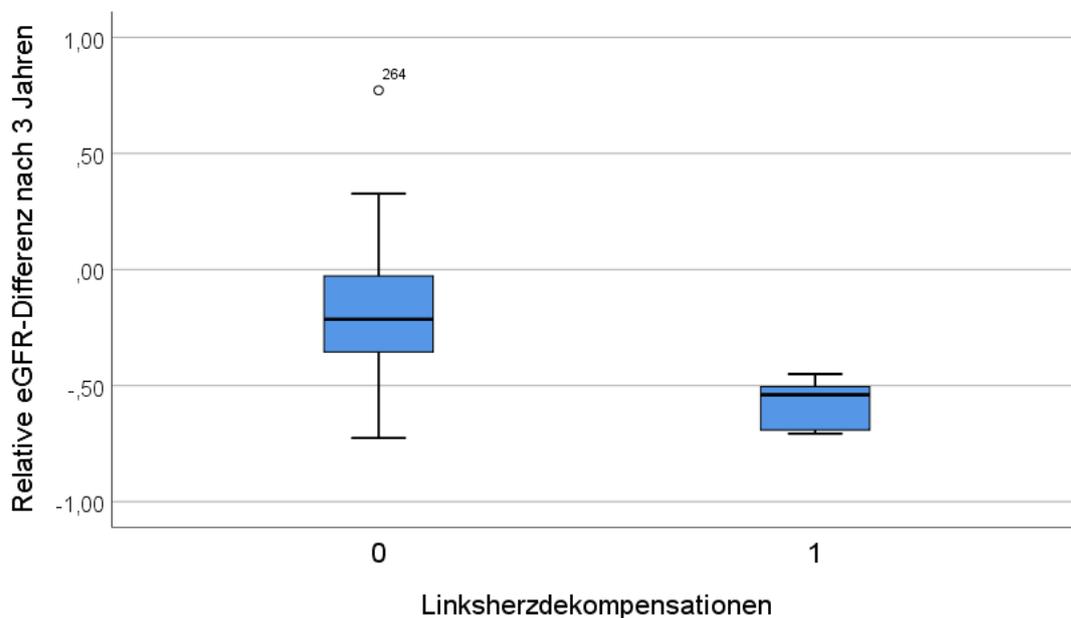


Abbildung 17. Boxplot-Darstellung der relativen eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand der Linksherzdekompensationszahl. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

3.2.4.5 Multivariate Regression einer Rechtsherzdekompensation

Um mögliche Prädiktoren einer Rechtsherzdekompensation zu identifizieren, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden folgende Parameter bezüglich ihrer prädiktiven Eigenschaften im Hinblick auf die Dekompensationsrate bei PH-Patienten untersucht: das Alter, das Geschlecht, der PVR, der PAWP, der ZVD, die eGFR und die Strecke im 6MGT. Die Regressionsanalyse wurde in multivariater Form durchgeführt. Nach automatisierter Rückwärtselimination der nicht signifikanten Variablen waren das männliche Geschlecht und ein erhöhter ZVD als unabhängige Prädiktoren eines erhöhten Risikos einer Rechtsherzdekompensation zu erkennen. Eine höhere eGFR, eine längere zurückgelegte Distanz im 6MGT und ein erhöhtes Alter stellten hingegen protektive Faktoren dar. Aus der Tabelle 44 ist zu entnehmen, dass das männliche Geschlecht mit einer um 65 % höheren Wahrscheinlichkeit einer Rechtsherzdekompensation verbunden war. Des Weiteren stieg das Dekompensationsrisiko mit jedem mmHg des ZVD zur Baseline um 3,4 % an. Ferner hatte jeder Patient pro 1 ml/min/1,73 m² Anstieg der eGFR und pro 10 m längere Strecke im 6MGT eine Risikoreduktion um 3 % bzw. 2 %. Für die Variable Alter ergab sich mit Zunahme eines Lebensjahres eine Risikosenkung von 3,5 %.

PARAMETER	ODDS RATIO (95% KI)	P-WERT
GESCHLECHT (MANN)	1,648 (1,052 – 2,580)	0,029
ZVD	1,034 (0,988 – 1,081)	0,153
eGFR	0,969 (0,957 – 0,980)	< 0,001
STRECKE IM 6MGT	0,998 (0,996 – 0,999)	0,008
ALTER	0,964 (0,945 – 0,984)	< 0,001

Tabelle 44. Multivariate Regressionsanalyse der Prädiktoren einer Rechtsherzdekompensation nach automatisierten Rückwärtselimination. Ein p-Wert von 0,154 wurde als Signifikanzgrenze verwendet. KI = Konfidenzintervall, ZVD = Zentralvenöser Druck, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, 6MGT = 6-Minuten-Gehtest, PAWP = pulmonal-arterieller Verschlussdruck, PVR = pulmonal-vaskulärer Widerstand.

3.2.4.6 Mortalitätsanalyse nach Rechtsherzdekompensation

171 von 824 Patienten erlebten eine Rechtsherzdekompensation. Die Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten der Patienten ohne eine Rechtsherzdekompensation lagen bei 96,3 %, 91,9 % bzw. 89,2 % (Abbildung 18). Die Raten waren signifikant höher als die Überlebensraten bei Patienten mit mindestens einer Dekompensation, welche bei 93,6 %, 83 % und 77,7 % lagen. Der Log-rank-Test war mit einem p-Wert kleiner als

0,001 hochsignifikant. Keine Dekompensation zu erleiden war ein protektiver Faktor für das Überleben (Hazard Ratio = 0,44).

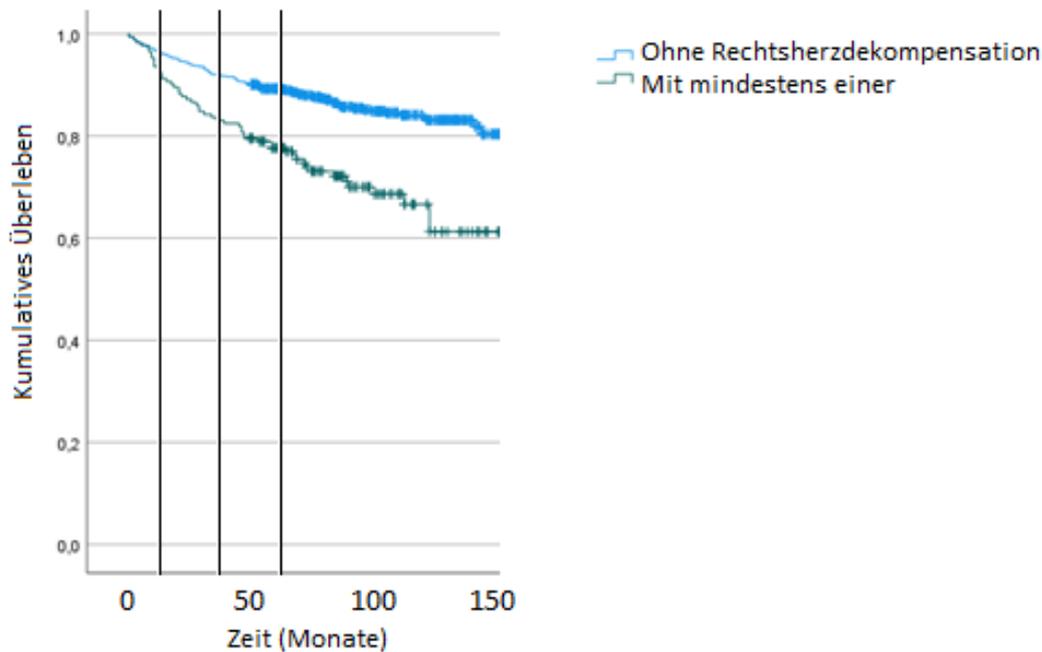


Abbildung 18. Kumulatives Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Rechtsherzdekompensationen, Hilfslinien bei einem, drei und fünf Jahren.

3.2.5 Mortalitätsrisikogruppen und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Abschließend wurden die Patienten anhand von hämodynamischen Parametern CI und ZVD in Mortalitätsrisikogruppen aufgeteilt. Darauffolgend wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen Gruppen und der eGFR untersucht. Anschließend wurden die Patienten in Verlaufsklassen unterteilt. Die Aufteilung wurde in Abhängigkeit von der Änderung der Mortalitätsrisikogruppen nach einem bzw. drei Jahren durchgeführt. Schlussendlich wird der Einfluss der einzelnen Verlaufsklassen auf die eGFR dargestellt.

3.2.5.1 Assoziation zwischen Mortalitätsrisikogruppen gemäß CI und eGFR

Patienten mit geringem Mortalitätsrisiko gemäß CI wiesen in Bezug zur Baseline eine signifikant höhere eGFR auf als Patienten mit hohem Risiko (72 ml/min/1,73 m² vs. 63

ml/min/1,73 m²; p < 0,001, Tabelle 45 und Abbildung 19). In der zweiten Kontrolluntersuchung zeichnete sich ein ähnliches Bild ab (73 ml/min/1,73 m² vs. 62 ml/min/1,73 m²; p = 0,035, Abbildung 20).

MORTALITÄTSRISIKO GEMÄß CI	eGFR (ml/min/1,73 m ²)		
	BASELINE	2. KU	3. KU
GERING	72 ± 25	73 ± 26	69 ± 26
N	376	98	92
INTERMEDIÄR	68 ± 23	66 ± 24	59 ± 25
N	275	65	35
HOCH	63 ± 22	62 ± 22	62 ± 22
N	172	28	13
P-WERT	< 0,001	0,047	0,12

Tabelle 45. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß CI zur Baseline, in der zweiten und dritten KU. CI = cardiac Index, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung.

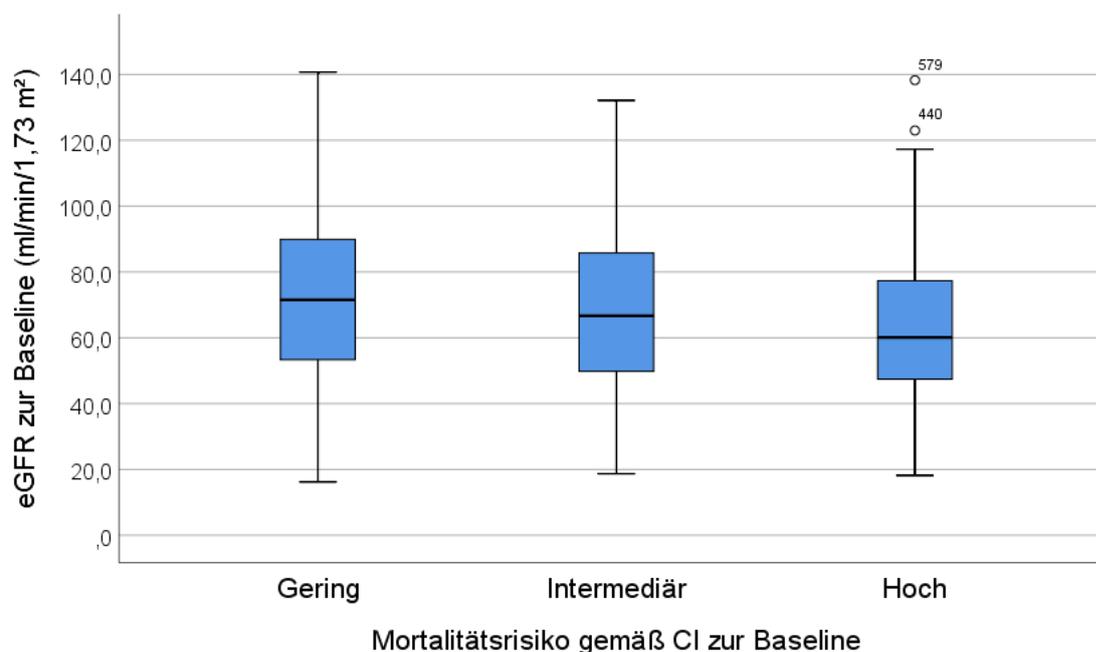


Abbildung 19. Boxplot-Darstellung der eGFR anhand des Mortalitätsrisikos gemäß CI zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CI = cardiac Index.

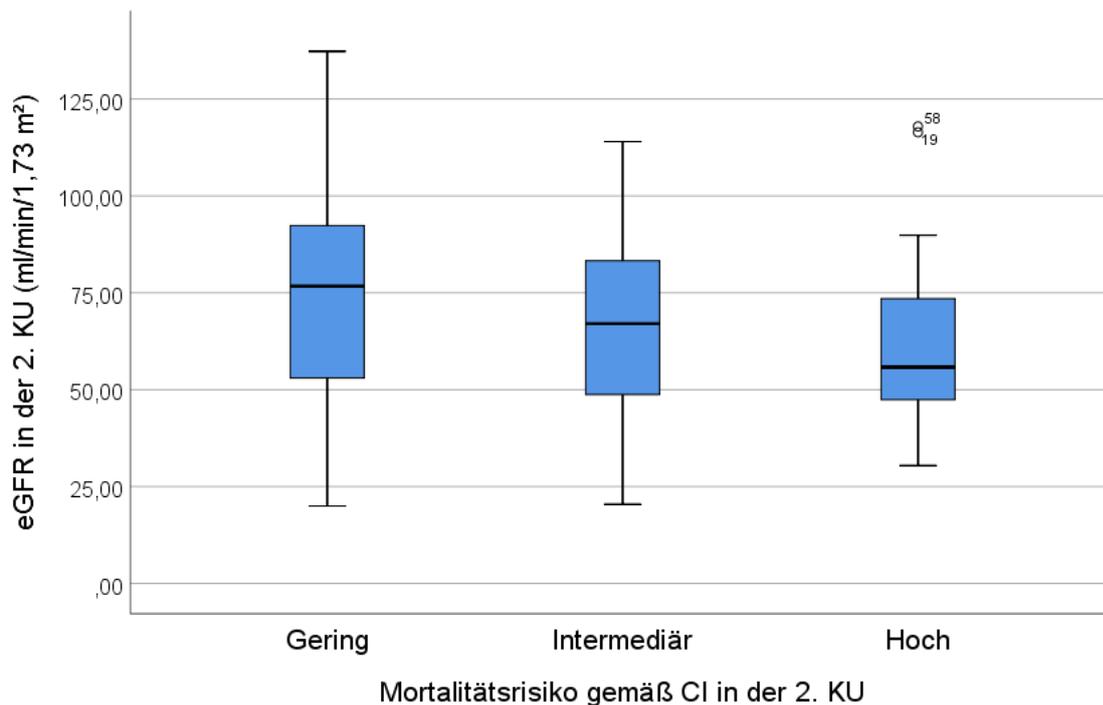


Abbildung 20. Boxplot-Darstellung der eGFR anhand des Mortalitätsrisikos gemäß CI in der zweiten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, CI = cardiac Index.

Patienten mit PAH und CLD-PH zeigten mit höherer Gruppierung nach dem Mortalitätsrisiko eine niedrigere eGFR zur Baseline (Tabelle 46).

MORTALITÄTSRISIKO GEMÄß CI	eGFR ZUR BASELINE (ml/min/1,73 m ²)			
	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH
GERING	82 ± 27	61 ± 23	76 ± 22	73 ± 21
N	84	121	119	52
INTERMEDIÄR	79 ± 27	61 ± 20	72 ± 21	63 ± 22
N	52	95	76	52
HOCH	72 ± 22	58 ± 25	57 ± 21	66 ± 18
N	34	55	32	51
P-WERT	0,17	0,61	< 0,001	0,57

Tabelle 46. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß CI je nach PH-Gruppe zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, CI = cardiac Index, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

In der CLD-PH- und der CTEPH-Gruppe zeigte sich eine niedrigere eGFR mit steigendem Mortalitätsrisiko gemäß CI in der zweiten Kontrolluntersuchung (Tabelle 47).

		eGFR IN DER 2. KU (ml/min/1,73 m ²)			
MORTALITÄTSRISIKO GEMÄß CI		PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH
GERING		80 ± 25	55 ± 24	73 ± 27	69 ± 23
N		46	13	25	14
INTERMEDIÄR		82 ± 23	46 ± 23	64 ± 25	62 ± 15
N		17	9	19	20
HOCH		79 ± 25	54 ± 18	59 ± 18	50 ± 16
N		8	7	8	5
P-WERT		0,86	0,46	0,30	0,14

Tabelle 47. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß CI je nach PH-Gruppe in der zweiten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, CI = cardiac Index, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

In der PAH-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine niedrigere eGFR mit steigendem Mortalitätsrisiko in der dritten Kontrolluntersuchung (Tabelle 48).

		eGFR IN DER 3. KU (ml/min/1,73 m ²)			
MORTALITÄTSRISIKO GEMÄß CI		PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH
GERING		79 ± 27	51 ± 21	68 ± 25	61 ± 22
N		35	10	26	21
INTERMEDIÄR		70 ± 30	42 ± 23	64 ± 22	54 ± 11
N		11	8	8	8
HOCH		52 ± 8	48 ± 29	74 ± 13	82 ± 13
N		3	4	4	2
P-WERT		0,20	0,72	0,81	0,20

Tabelle 48. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß CI je nach PH-Gruppe in der dritten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, CI = cardiac Index, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

3.2.5.2. Assoziation zwischen Mortalitätsrisikogruppen gemäß ZVD und eGFR

Patienten mit geringem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD zeigten eine signifikant höhere eGFR als die Patienten mit einem hohen Risiko zur Baseline (71 ml/min/1,73 m² vs. 63 ml/min/1,73 m²; p = 0,022, Tabelle 49 und Abbildung 21). Ein gleiches Ergebnis zeigte

sich in der zweiten Kontrolluntersuchung (72 ml/min/1,73 m² vs. 55 ml/min/1,73 m²; p = 0,022) (Abbildung 22).

MORTALITÄTSRISIKO GEMÄß ZVD	eGFR (ml/min/1,73 m ²)		
	BASELINE	2. KU	3. KU
GERING	71 ± 24	72 ± 25	68 ± 26
N	570	149	109
INTERMEDIÄR	66 ± 23	62 ± 24	59 ± 23
N	198	30	28
HOCH	63 ± 25	55 ± 27	50 ± 32
N	54	12	6
P-WERT	0,006	0,017	0,08

Tabelle 49. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD zur Baseline, in der zweiten und dritten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ZVD = zentralvenöser Druck, KU = Kontrolluntersuchung.

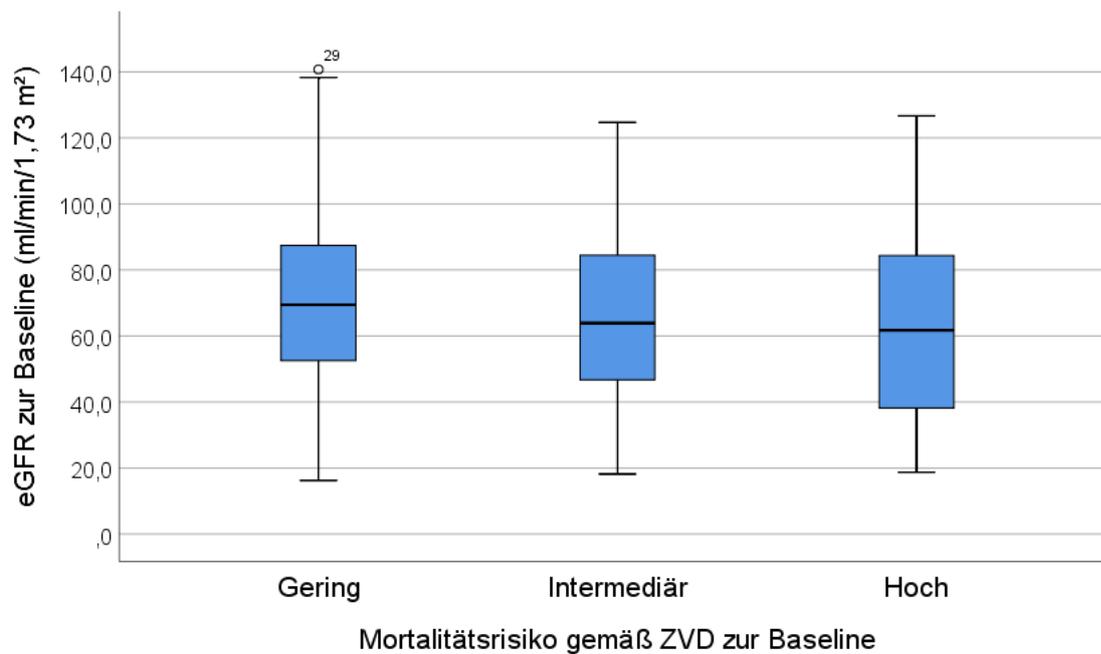


Abbildung 21. Boxplot-Darstellung der eGFR anhand des Mortalitätsrisikos gemäß ZVD zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ZVD = zentralvenöser Druck.

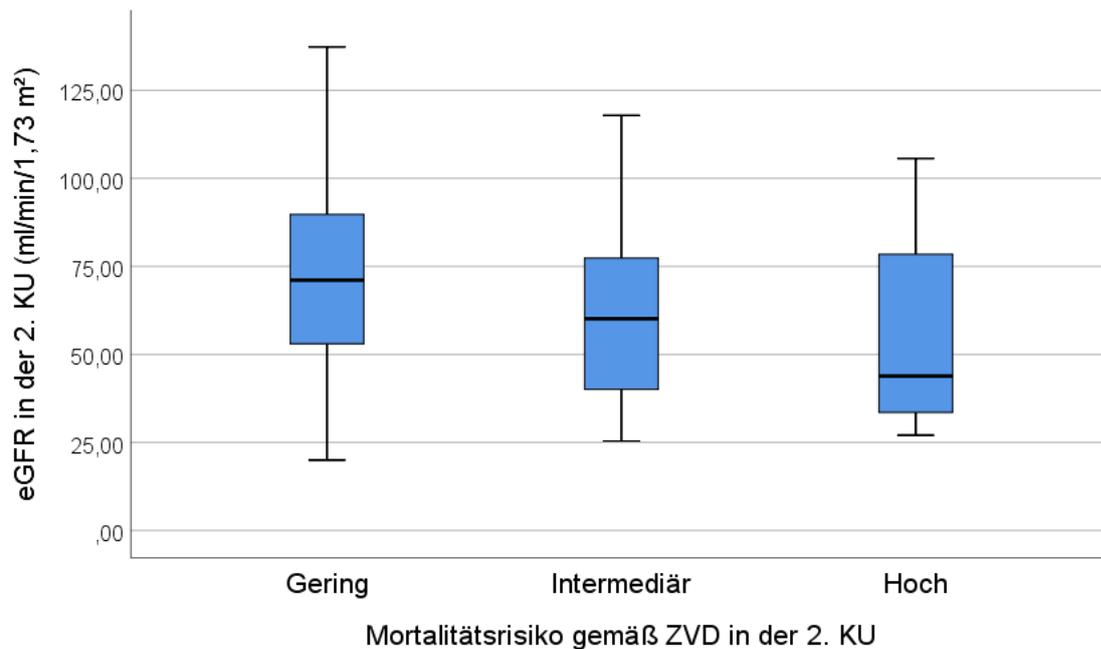


Abbildung 22. Boxplot-Darstellung der eGFR anhand des Mortalitätsrisikos gemäß ZVD in der zweiten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ZVD = zentralvenöser Druck, KU = Kontrolluntersuchung.

In der CLD-PH-Gruppe zeigte sich eine sinkende eGFR mit steigendem Mortalitätsrisiko zur Baseline (Tabelle 50).

MORTALITÄTSRISIKO GEMÄß ZVD	eGFR ZUR BASELINE (ml/min/1,73 m ²)			
	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH
GERING	79 ± 26	60 ± 21	74 ± 22	67 ± 21
N	137	133	192	108
INTERMEDIÄR	79 ± 24	62 ± 23	67 ± 21	66 ± 22
N	27	106	29	36
HOCH	77 ± 27	58 ± 25	57 ± 30	73 ± 19
N	5	32	6	11
P-WERT	0,98	0,71	0,08	0,57

Tabelle 50. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD nach der PH-Gruppe zur Baseline. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ZVD = zentralvenöser Druck, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

In den PH-LHD- und CTEPH-Gruppen zeigte sich ebenso eine niedrigere eGFR mit höherer Gruppierung nach dem Mortalitätsrisiko in der zweiten Kontrolluntersuchung (Tabelle 51).

MORTALITÄTSRISIKO GEMÄß ZVD	eGFR IN DER 2. KU (ml/min/1,73 m ²)			
	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH
GERING	80 ± 24	58 ± 24	69 ± 26	65 ± 19
N	61	13	44	31
INTERMEDIÄR	81 ± 26	53 ± 22	51 ± 22	61 ± 15
N	8	10	5	7
HOCH	98 ± 11	38 ± 10	68 ± 20	
N	2	6	3	1
P-WERT	0,55	0,12	0,33	0,18

Tabelle 51. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD nach der PH-Gruppe in der zweiten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, ZVD = zentralvenöser Druck, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

In den PAH-, PH-LHD- und CLD-PH-Gruppen zeigte sich auch eine niedrigere eGFR mit steigendem Mortalitätsrisiko in der dritten Kontrolluntersuchung (Tabelle 52).

MORTALITÄTSRISIKO GEMÄß ZVD	eGFR IN DER 3. KU (ml/min/1,73 m ²)			
	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH
GERING	78 ± 28	54 ± 19	68 ± 25	60 ± 21
N	39	10	29	28
INTERMEDIÄR	69 ± 22	46 ± 24	66 ± 21	60 ± 11
N	7	10	8	3
HOCH	66 ± 34	20 ± 10		
N	3	2	1	
P-WERT	0,65	0,15	0,94	0,95

Tabelle 52. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD nach der PH-Gruppe in der dritten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, ZVD = zentralvenöser Druck, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

3.2.5.3 Assoziation der Verlaufsklassen gemäß Mortalitätsrisiko mit der eGFR in der zweiten und dritten KU

Die Verlaufsklassen „stabil geringes Risiko“ (Klasse 1) und „verbessert auf geringes Risiko“ (Klasse 2) zeigten vergleichbare eGFR Werte zur zweiten und dritten KU. Das Gleiche galt für die Verlaufsklassen „stabil intermediäres oder hohes Risiko“ (Klasse 3) und „verschlechtert auf intermediäres oder hohes Risiko“ (Klasse 4). Patienten der

Klasse 1 zeigten zur zweiten und dritten Kontrolluntersuchung eine höhere eGFR im Vergleich zu Patienten der Klasse 4; diese Differenz war in der zweiten Kontrolluntersuchung signifikant (76 ml/min/1,73 m² vs. 62 ml/min/1,73 m²; p = 0,032) (Tabelle 53).

VERLAUFSKLASSE GEMÄß MORTALITÄTSRISIKO	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	
	2. KU	3. KU
1	76 ± 26	71 ± 25
N	36	37
2	75 ± 27	70 ± 29
N	44	35
3	66 ± 24	61 ± 24
N	79	52
4	62 ± 23	60 ± 24
N	30	15
P-WERT	0,040	0,14

Tabelle 53. Kategorisierung der eGFR nach den Verlaufsklassen gemäß Mortalitätsrisiko von Baseline zu der zweiten KU und zu der dritten KU. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung.

Eine Analyse der Verlaufsklassen der einzelnen PH-Gruppen in Bezug auf die zweite Kontrolluntersuchung zeigte hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der eGFR und den Verlaufsklassen (Tabelle 54).

VERLAUFSKLASSE GEMÄß MORTALITÄTSRISIKO	PAH	eGFR IN DER 2. KU (ml/min/1,73 m ²)		
		PH-LHD	CLD-PH	CTEPH
1	83 ± 25	48 ± 33	66 ± 28	82 ± 12
N	16	2	12	6
2	77 ± 26	58 ± 27	83 ± 25	57 ± 27
N	24	4	11	5
3	82 ± 23	50 ± 24	59 ± 24	61 ± 14
N	25	11	20	23
4	76 ± 24	53 ± 20	69 ± 21	59 ± 24
N	6	12	7	5
P-WERT	0,72	0,75	0,09	0,49

Tabelle 54. Kategorisierung der eGFR nach den Verlaufsklassen gemäß Mortalitätsrisiko von Baseline zu der zweiten KU nach der PH-Gruppe. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

Patienten mit PAH und PH-LHD bei den Verlaufsklassen 1 und 2 zeigten zu der dritten Kontrolluntersuchung eine höhere eGFR als die Patienten bei den Klassen 3 und 4 (Tabelle 55).

VERLAUFSKLASSE GEMÄß MORTALITÄTSRISIKO	eGFR IN DER 3. KU (ml/min/1,73 m ²)			
	PAH	PH-LHD	CLD-PH	CTEPH
1	75 ± 27	53 ± 15	69 ± 30	73 ± 19
N	13	3	12	9
2	87 ± 29	63 ± 14	70 ± 23	50 ± 19
N	15	2	7	11
3	67 ± 27	47 ± 27	67 ± 18	60 ± 16
N	17	12	13	10
4	74 ± 15	36 ± 18	72 ± 18	
N	4	5	5	1
P-WERT	0,25	0,53	0,98	0,06

Tabelle 55. Kategorisierung der eGFR nach den Verlaufsklassen gemäß Mortalitätsrisiko von Baseline zu der dritten KU nach der PH-Gruppe. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, KU = Kontrolluntersuchung, PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen, CLD-PH = pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie.

DISKUSSION

Bei der vorliegenden Arbeit wurde ein Überblick geschaffen über klinische, invasiv hämodynamische, echokardiographische und laborchemische Charakteristika von Patienten, die zwischen Februar 2008 und Dezember 2016 an der Universitätsklinik Gießen und Marburg, am Standort Gießen, mit einer PH diagnostiziert und behandelt wurden. Insgesamt wurden in dieser Arbeit die Daten von 824 Patienten mit PH analysiert. Die erhobene Datenmenge setzt sich aus drei unterschiedlichen Behandlungsaufenthalten zusammen: dem Einschlussdatum, der Kontrolluntersuchung nach einem und der Kontrolluntersuchung nach drei Jahren. In der Arbeit konnten verschiedene Ergebnisse erhoben werden. Zunächst werden die Prävalenz der CNE bei Patienten mit PH und ihre Auswirkung auf die Prognose dargestellt.

4.1 Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei pulmonaler Hypertonie und ihre prognostische Bedeutung

Die Prävalenz der CNE bei Patienten mit PH liegt je nach Studie zwischen 4 % – 36 % (57,58,131,132). In der Studienpopulation dieser Arbeit lag sie zur Baseline bei 38 %. Die erhobene Prävalenz ist abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren. Zum einen waren in manchen Studien nicht alle PH-Gruppen vertreten. So wurde in der Arbeit von Benza et al. lediglich die Prävalenz der CNE bei Patienten mit PAH betrachtet, die 4 % betrug (58). Patienten mit PAH hatten in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, eine CNE zu entwickeln, im Vergleich zu anderen PH-Gruppen. Zum anderen ist die Diagnose der PH nicht einheitlich definiert: Bei manchen Populationen wurde die PH lediglich auf Basis der transthorakalen Echokardiographie vermutet und nicht mit einem RHK bestätigt (131). Navaneethan et al. untersuchten die Prävalenz der CNE in einer Population von 1088 Patienten aller PH-Gruppen, bei denen die PH mittels eines RHK bestätigt wurde (131). Die Population von Navaneethan et al. ähnelt der Untersuchungsgruppe dieser Arbeit und kommt auf eine vergleichbare Prävalenz der CNE von 36 % (131). Zudem ist die CNE in den Arbeiten nicht einheitlich definiert (132). In der vorliegenden Arbeit wurde die CNE nach den internationalen Konsensus Kriterien der KDIGO definiert: Die GFR wurde mittels der

empfohlenen Serumkreatinin-basierten CKD-EPI-Formel abgeschätzt, und es wurden für die Diagnosestellung sowohl die GFR als auch die Albuminurie berücksichtigt (70).

Die Mehrzahl der Patienten mit CNE in dieser Studienpopulation befand sich im Stadium G3a (53 %). Patienten mit PH-LHD zeigten eine größere Wahrscheinlichkeit, eine CNE zu erleiden. Somit bestätigt die vorliegende Arbeit die Ergebnisse von Navaneethan et al. (131).

Zudem verzeichnete die durchgeführte Mortalitätsanalyse den Trend von reduzierten Überlebensraten nach einem, drei und fünf Jahren bei Patienten mit PH mit fortgeschrittenem eGFR-Stadium. In der multivariaten Regressionsanalyse war das eGFR-Stadium sogar signifikant mit der Prognose der Patienten mit PH assoziiert. Die zuständigen Mechanismen für das erhöhte Mortalitätsrisiko der Patienten mit fortgeschrittenem eGFR-Stadium und PH bleiben bisweilen noch unklar (126,131). Die Zunahme des GFR-Stadiums führt zu einem Anstieg der Gesamtmortalität der Patienten mit CNE, wie weiter oben erörtert (70). Die CNE-bedingte Flüssigkeitsretention und Urämie können die PH aggravierern (126,130). Die vorliegenden Daten bestätigen die Analyse von Navaneethan et al., welche eine negative Auswirkung von fortgeschrittenem eGFR-Stadium auf die Prognose der Patienten mit PH herausfanden (131). Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Autoren Benza et al. erweitert, welche die CNE als wesentlichen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität in der PAH sahen (143). Diesen Studienergebnissen zum Trotz wird die Nierenfunktion in der Risikostratifizierung der europäischen Leitlinie von 2015 nicht berücksichtigt (3).

4.2 Einfluss von kardialer Auswurfleistung und venöser Kongestion auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bei pulmonaler Hypertonie

Für die Entstehung des KRS vom Typ 1 und 2 werden aus hämodynamischer Sicht zwei Theorien beschrieben. Die traditionelle Theorie besagt, dass die CNE eine Folge der verminderten kardialen Auswurfleistung ist (Vorwärtsversagen) (102,103). In der letzten Zeit wurde der Fokus hingegen auf die venöse Kongestion gelegt (Rückwärtsversagen) (104–108). Diese Arbeit beinhaltet unter anderem zwei anerkannte Surrogatmarker der kardialen Auswurfleistung und der venösen Kongestion, nämlich den CI und den ZVD und ergab folgende Ergebnisse (102–108):

Die Verteilung sowohl in den CI- als auch in den ZVD-Quartilen war signifikant mit der Serumkreatinin-basierten eGFR zur Baseline sowie in der zweiten Kontrolluntersuchung assoziiert. Somit bewirkte eine Abnahme des CI- bzw. eine Zunahme des ZVD-Quartils eine Abnahme der eGFR. In der multivariaten Regressionsanalyse waren beide Faktoren ebenfalls signifikant mit der eGFR bezogen auf die Baseline assoziiert. Demzufolge bestätigt die vorliegende Analyse die Relevanz des CI und des ZVD auf die eGFR bei Patienten mit PH. Dadurch wird die These unterstützt, dass die kardiale Auswurfleistung einerseits und die venöse Kongestion andererseits Prädiktoren für die Nierenfunktion bei Herzerkrankung sind.

Unterstützend zu diesen Ergebnissen untersuchten Chioncel et al. die Auswirkung der kardialen Auswurfleistung und der venösen Kongestion auf das Serumkreatinin bei Patienten mit kardialer Dekompensation (144). In dieser Arbeit wurden Patienten in vier Gruppen unterteilt, abhängig von klinischen Zeichen einer venösen Kongestion und/oder reduzierter kardialer Auswurfleistung (144). Als klinische Zeichen einer venösen Kongestion wurden periphere Ödeme und als Zeichen der reduzierten Auswurfleistung kalte Extremitäten oder ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg angesehen (144). Die Untergruppe der Patienten, die beide Merkmale verzeichneten, zeigte ein höheres Serumkreatinin im Vergleich zu den anderen drei Gruppen (144). Ergänzend zeigten Damman et al. einen Abfall der gemessenen GFR bei Patienten, die sowohl einen reduzierten renalen Blutfluss als auch einen erhöhten ZVD aufwiesen (109). Dieser Abfall war gravierender im Vergleich zu der Abnahme der GFR bei Patienten mit entweder einem reduzierten renalen Blutfluss oder einem erhöhten ZVD (109). Beide Arbeiten betonen die zusammenhängende und sich gegenseitig aggravierende Wirkung der reduzierten Nierenperfusion und der renal-venösen Kongestion in Bezug auf die GFR (109,144).

Eine CNE in Folge einer venösen Kongestion lässt sich nur schwer von einer CNE anderer Genese (z. B. im Rahmen einer arteriellen Hypertonie oder einem Diabetes mellitus) abgrenzen, da zumeist lediglich die GFR als Surrogatmarker der Gesamtnierenfunktion betrachtet wird (122). Nichtsdestotrotz kann eine Differenzierung der Genese der CNE wichtig sein, um gegebenenfalls eine gezielte Therapie einleiten zu können (122). Husain-Syed et al. verwandten den Begriff kongestive Nephropathie, um die Entität der Nierenerkrankung infolge einer renal-venösen Kongestion zu

beschreiben (122). Kongestive Nephropathie ist möglicherweise eine reversible Ursache einer CNE (122).

Des Weiteren korrelierte der ZVD zum Zeitpunkt der Baseline schwach mit einer Verschlechterung der eGFR im Folgejahr und nach drei Jahren. Somit scheint die venöse Kongestion eine nachhaltige Auswirkung auf die eGFR zu haben. Hierfür gilt es zwei Aspekte zu betonen: Erstens ist der ZVD ein Surrogatmarker der intravaskulären Kongestion (145). Boorsma et al. beschrieben zwei unterschiedliche Phänotypen der venösen Kongestion: die intravaskuläre Kongestion und die Kongestion im Gewebe (145). Surrogatmarker der Kongestion im Gewebe sind periphere Ödeme und Aszites (145). Die Mehrheit der Patienten mit Herzinsuffizienz weisen eine Kombination beider Phänotypen der Kongestion auf, und die intravaskuläre Kongestion wird priorisiert behandelt (145). Als Folge besteht die Gefahr, dass die Kongestion im Gewebe wegen dem möglicherweise sinkenden ZVD übersehen wird (145). Zudem kann es nach initialem Abfall des ZVD aufgrund der persistierenden Kongestion im Gewebe zur erneuten Volumenexpansion kommen, wodurch sich Herz- und Nierenfunktion erneut verschlechtern können (145). Des Weiteren birgt eine forcierte Behandlung der venösen Kongestion mögliche Nebenwirkungen (146). Diuretika sind Bestandteil dieser Behandlung (21). Eine forcierte Gabe kann allerdings zu einer vorübergehenden Hypovolämie führen (146). Diese Volumenschwankungen können die beobachtete Verschlechterung der eGFR auslösen.

4.3 Einfluss der venösen Kongestion auf Albuminurie bei pulmonaler Hypertonie

Ferner bewirkte eine Zunahme des ZVD-Quartils eine Zunahme der Albuminurie bei Patienten mit PH zur Baseline. Die dargestellte Analyse legt nahe, dass eine venöse Kongestion mit einer Albuminurie assoziiert sein kann (122). Eine Nierenerkrankung aufgrund einer renal-venösen Kongestion kann sowohl zur Verminderung der GFR als auch zu einer erhöhten Albuminurie führen (122). Der Pathomechanismus bleibt bisweilen unklar (122). Die progrediente renal-venöse Kongestion und der damit assoziierte Anstieg des renal-parenchymatösen Drucks könnte zur tubulären Dysfunktion beitragen, wodurch es zur verminderten tubulären Reabsorption des

filtrierten Albumins kommt und somit eine erhöhte Albuminurie ausgelöst wird (122). Husain-Syed et al. beschrieben sogar eine positive Assoziation zwischen dem Schweregrad der venösen Kongestion und dem Ausmaß der Albuminurie bei Patienten mit PH (147). Der Schweregrad der venösen Kongestion wurde allerdings mithilfe des sonographischen Flussprofils der Nierenvene bestimmt (147). In dieser Arbeit wurde der Schweregrad der Kongestion anhand des invasiv gemessenen ZVD bestimmt.

Eine Albuminurie kann ebenfalls im Rahmen einer Herzerkrankung vorkommen (122). Die Albuminurie bei einer Herzerkrankung ist stärker ausgeprägt im Vergleich zu der Albuminurie in Folge einer kongestiven Nephropathie und ist in der Regel die Folge einer Nierenschädigung bei arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus (122). Die zuständigen Pathomechanismen sind hier ebenfalls nur teilweise geklärt und beinhalten möglicherweise eine Dysfunktion und Schädigung der Glomeruli und des Tubulussystems (148).

4.4 Einfluss der spezifischen Therapie der pulmonalen Hypertonie auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Eine weitere Zielsetzung dieser Arbeit war es, den Einfluss der PH-spezifischen Therapie auf die eGFR bei Patienten mit PH zu untersuchen. Zusammenfassend hatte die PH-spezifische Therapie keine Auswirkung auf den Verlauf der eGFR, weder zur Baseline noch in der zweiten KU. Die getrennte Analyse nach den einzelnen PH-Gruppen lieferte folgende Ergebnisse:

Für die PAH-Gruppe sind die PDE5i, die ERA, der sGC-Stimulator und die PCA einzeln oder in Kombination zugelassen (24). Ein Vergleich der Auswirkung zwischen den zugelassenen Medikamenten auf die eGFR ist daher von großem Interesse. Die Einnahme eines ERA zeigte, verglichen mit den anderen Therapieoptionen, eine positivere Wirkung auf die eGFR. Experimentelle Arbeiten legen die renoprotektiven Eigenschaften der ERA durch die Blockade der Endothelin-Rezeptoren in den Nieren nahe (149). Die Evidenz der Ergebnisse ist allerdings eingeschränkt, da sie statistisch nicht signifikant war und dies möglicherweise auf die begrenzte Anzahl der Patienten innerhalb der Therapieuntergruppen beruht. Aufgrund dessen konnte keine zuverlässige Aussage über den Einfluss der PH-spezifischen Therapie auf die eGFR bei Patienten mit

PH getroffen werden. Es besteht zusätzlich die Gefahr, dass die Rückschlüsse einem Selektionsbias unterliegen.

Patienten mit PH-LHD und CLD-PH zeigten eine Verschlechterung der eGFR bis zu der nächsten Kontrolluntersuchung, unabhängig von der eingenommenen PH-spezifischen Therapie. Eine Ausnahme bildeten vier bzw. fünf Patienten aus zwei Therapiegruppen mit CLD-PH, welche eine Verbesserung der eGFR verzeichneten. Diese Ergebnisse waren allerdings statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse werden, trotz mangelnder Signifikanz, von den aktuellen europäischen Empfehlungen unterstützt, die eine PH-spezifische Therapie bei Patienten mit PH-LHD und CLD-PH grundsätzlich nicht empfehlen (3,31).

4.5 Einfluss der Rechtsherzdekompensationen auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und auf die Prognose

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass Patienten mit PH-LHD eine größere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, an einer Rechtsherzdekompensation zu leiden. Dieses Ergebnis wurde von Seiten der Literatur bestätigt (48). Ergänzend war das BNP signifikant höher bei Patienten mit PH-LHD. Ein erhöhtes BNP ist mit einer schlechteren Prognose bei Patienten assoziiert, die unter einer PH leiden, und das BNP wird in der Risikoeinschätzung der europäischen Leitlinie von 2015 berücksichtigt (3,58–60).

Die Rechtsherzdekompensationen waren negative prognostische Faktoren in der Mortalitätsanalyse. Des Weiteren bewirkten die Rechtsherzdekompensationen eine signifikante Verschlechterung der eGFR während des Beobachtungszeitraums, und die Verschlechterung der eGFR nahm mit steigender Dekompensationszahl zu. Letztlich war ein fortgeschrittenes eGFR-Stadium in der multivariaten Regressionsanalyse ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die vorliegende Arbeit unterstützt die These, dass die Verschlechterung der eGFR in Folge einer Rechtsherzdekompensation bei PH das Mortalitätsrisiko erhöht. Die Arbeit von Savale et al. sowie die Studien von Navaneethan und Kaiser et al. untermauern diese Ergebnisse (45,131,134). Eine Rechtsherzdekompensation bei einer PH ist grundsätzlich mit einer schlechteren Prognose assoziiert, und die CNE ist bei Patienten mit PH mit erhöhtem

Mortalitätsrisiko verbunden, welches mit einer Verschlechterung der eGFR zunimmt (45,131,134).

Des Weiteren waren 60 % der Rechtsherzdekompensationen mit einer ANS verbunden. In der Literatur ergibt sich eine Spannweite von 25 % – 73 % bezüglich des Anteils der Rechtsherzdekompensationen, die mit einer ANS kompliziert waren (52,53).

Eine ANS bei einer Rechtsherzdekompensation verstärkte die Verschlechterung der eGFR während des Beobachtungszeitraums. Diese Verschlechterung war mit steigender Anzahl von komplizierten Dekompensationen durch eine ANS ausgeprägter. Weiterhin beeinflusste die Dauer der ANS die Verschlechterung der eGFR; eine persistierende ANS zum Entlassungszeitpunkt führte zu einer ausgeprägteren Verschlechterung der eGFR. In der Literatur ist die negative prognostische Auswirkung einer ANS während einer Dekompensation hinreichend belegt. Haddad et al. zeigten, dass eine ANS während einer Rechtsherzdekompensation bei Patienten mit PAH deren Prognose weiter verschlechtert (150). Mielniczuk et al. generalisierten die Ergebnisse auf PH-Patienten, unabhängig von der jeweiligen PH-Gruppe (151). Ruocco et al. zeigten, dass die persistierende ANS bei der Entlassung nach einer Dekompensation mit einer schlechteren Prognose verbunden war (152). Bei Ueda et al. ergab sich eine schlechtere Prognose für Patienten mit einer Dekompensation, wenn eine ANS ein Jahr nach der Entlassung auftrat (153). Die vorliegende Arbeit deutet darauf hin, dass eine ANS bei einer Rechtsherzdekompensation und sogar eine persistierende ANS bei der Entlassung nach einer Rechtsherzdekompensation über die Verschlechterung der eGFR zu dem erhöhten Mortalitätsrisiko beiträgt.

Die multivariate Regressionsanalyse wurde angewendet, um mögliche Prädiktoren einer Rechtsherzdekompensation zu identifizieren. Zudem untermauerte sie die Bidirektionalität der Herz-Nieren Interaktion. Die Patienten zeigten je 1 ml/min/1,73 m² höhere eGFR zur Baseline eine Reduktion des Dekompensationsrisikos um 3 %. Demnach ist eine eingeschränkte eGFR sowohl als Risikofaktor als auch als Folge einer Rechtsherzdekompensation zu betrachten.

4.6 Evaluation der Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate je nach Gruppe der pulmonalen Hypertonie

Diese Arbeit evaluierte die Veränderung der eGFR während des Beobachtungsraums, gegliedert nach den PH-Gruppen. Alle PH-Gruppen verzeichneten eine Verschlechterung der eGFR. Bei der PAH-Gruppe war sie mit 3 ml/min/1,73 m² am schwächsten und bei der PH-LHD-Gruppe mit 15 ml/min/1,73 m² am stärksten ausgeprägt. Der jährliche GFR-Verlust der PAH-Gruppe wird bei Bitker et al. in ähnlicher Höhe herausgestellt (132).

Die GFR verschlechtert sich bei gesunden Männern um ca. 0,8 ml/min/1,73 m² pro Jahr (154). Dieser Wert variiert je nach Register (155). Bei gesunden Frauen verzeichnete sich ebenfalls eine Verschlechterung der GFR über die Zeit; der genaue Verlust wurde allerdings weniger untersucht (156). Komorbiditäten wie z. B. die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus erhöhen den jährlichen GFR-Verlust, und die CNE beschleunigt diesen Vorgang zusätzlich (156). Der GFR-Verlust bei Patienten mit CNE wird zwischen 1 – 4 ml/min/1,73 m² eingeschätzt (157).

Ergänzend untersuchte diese Arbeit mögliche Prädiktoren der eGFR bei Patienten mit PH. Der CI, der ZVD und die Rechtsherzdekompensationen beeinflussen den Verlauf der eGFR. In der Tabelle 56 sind diese Charakteristika für die PAH- und die PH-LHD-Gruppe gegenübergestellt:

CHARAKTERISTIKUM	PAH	PH-LHD
ARTERIELLE HYPERTONIE	44 %	86 %
DIABETES MELLITUS	17 %	34 %
CNE	26 %	52 %
CI ZUR BASELINE (ml/min/m ²)	2,7 ± 0,9	2,5 ± 0,7
ZVD ZUR BASELINE (mmHg)	5 ± 4	9 ± 5
RECHTSHERZDEKOMPENSATIONEN	22 %	26 %

Tabelle 56. Charakteristika im Vergleich zwischen PAH- und PH-LHD-Gruppe. PAH = pulmonal-arterielle Hypertonie, PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzkrankungen, CNE = chronische Nierenerkrankung, CI = cardiac Index, ZVD = zentralvenöser Druck.

Aus der Tabelle 56 lässt sich entnehmen, dass Patienten mit PH-LHD eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, an einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus und einer CNE zu erkranken. Des Weiteren weisen diese Patienten gegenüber Patienten mit PAH einen niedrigeren CI und einen höheren ZVD zur Baseline im RHK auf.

Außerdem kommt es bei der PH-LHD-Gruppe häufiger zu Rechtsherzdekompensationen. Vor diesem Hintergrund ist die ausgeprägte Verschlechterung der eGFR bei Patienten mit PH-LHD als Folge dieser Prädiktoren zu erklären.

4.7 Einfluss der Mortalitätsrisikogruppen und Verlaufsklassen auf die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Die Patienten wurden in Abhängigkeit vom CI und dem ZVD in Mortalitätsrisikogruppen aufgeteilt. Diese Analyse verglich die eGFR zwischen den verschiedenen Gruppen: Hierbei zeigte sich eine signifikant verminderte eGFR mit ansteigendem Mortalitätsrisiko gemäß CI sowohl zum Zeitpunkt der Baseline als auch in der zweiten Kontrolluntersuchung. Zudem konnte eine signifikant verminderte eGFR, mit ansteigendem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD zur Baseline und in der zweiten Kontrolluntersuchung festgestellt werden. Folglich unterstützt diese Arbeit die These, dass die eGFR mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert ist und die eGFR ein möglicher prognostischer Faktor für die PH ist. Somit werden die Ergebnisse der Studie von Chakinala et al. erweitert, welche die eGFR als Biomarker in der PAH-Gruppe ansahen (65).

Das Ziel der Behandlung von Patienten mit PAH ist die Einteilung in die geringe Risikogruppe (3). Kylhammer et al. bestätigten die Gültigkeit der Risikostratifizierung für die PAH sowohl initial als auch im Krankheitsverlauf (60). Die Patienten wurden in der Analyse von Kylhammer et al. anhand des Risikoverlaufs in 4 Klassen (Verlaufsklassen) unterteilt: stabil geringes Risiko (Klasse 1), verbessert auf geringes Risiko (Klasse 2), stabil intermediäres oder hohes Risiko (Klasse 3), verschlechtert auf intermediäres oder hohes Risiko (Klasse 4) (60). Kylhammer et al. zeigten, dass Patienten in den Verlaufsklassen 1 und 2 sowie Patienten in den Verlaufsklassen 3 und 4 ähnliche Prognose hatten (60). Weiterhin ergab sich für die ersten beiden Gruppen eine bessere Prognose als für die letzteren (60). In dieser Arbeit wurden die Patienten ebenfalls in Verlaufsklassen anhand des Risikoverlaufs eingeteilt und die eGFR der Patienten innerhalb jeder Verlaufsklasse wurde untersucht. Es gab zwei Kontrolluntersuchungen und daraus resultierend gab es zwei unterschiedliche

Beobachtungszeiträume, jeweils von der Baseline beginnend. Es wurde gezeigt, dass die eGFR zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung übereinstimmend war für die nach Kylhammer et al. differenzierten Verlaufsklassen mit ähnlicher Prognose. Diese Übereinstimmung behält ihre Gültigkeit für beide Beobachtungszeiträume. Des Weiteren war die eGFR der Verlaufsklassen mit der guten Prognose besser als die eGFR der Verlaufsklassen mit der schlechten Prognose. Dies galt ebenfalls für beide Beobachtungszeiträume. Folglich postuliert diese Arbeit, dass die eGFR mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert ist und die eGFR ein möglicher prognostischer Faktor für die PH ist.

Die Arbeit beschränkt sich nicht nur auf Patienten mit PAH, sondern es sind Patienten aller PH-Gruppen eingeschlossen. Somit sollten die Studienergebnisse von Kylhammer et al. lediglich unter Vorbehalt angewendet werden (60). Dennoch sind der CI und der ZVD Prädiktoren für die PH-Gruppen 1-4 (58–61).

4.8 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich limitierende Faktoren. Aufgrund der retrospektiven Natur der Arbeit stellten sich die Patienten nicht regelmäßig nach ihrem RHK, der zum Einschlussdatum erfolgte, vor. Folglich sind Daten nur für 54 % der Patienten in der zweiten und 38 % der Patienten in der dritten Kontrolluntersuchung vorhanden.

In der Erhebung der Patientencharakteristika muss die niedrigere Anzahl an dokumentierten Sammelurinproben vermerkt werden. Infolgedessen wurde die daraus resultierte Albuminurie ebenfalls beeinträchtigt sowie die Ergebnisse, in welchen die Albuminurie beteiligt war.

Was Dekompensationen anbelangt, war erstens die sachgerechte Trennung zwischen einer Rechtsherz- und einer Linksherzdekompensation anhand klinischer Kriterien nicht gut durchführbar. Zweitens wurde der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Dekompensation und dem Beobachtungszeitraum bisher nicht berücksichtigt. Sie kann vor, innerhalb oder nach dem Beobachtungszeitraum stattgefunden haben.

Abschließend wurde der Schweregrad der ANS nicht berücksichtigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Das kardiorenale Syndrom (KRS) beschreibt kombinierte Funktionsstörungen des Herzens und der Nieren und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Bei den postulierten Pathomechanismen des KRS kann eine Funktionsstörung des Herzens zu einer veränderten Hämodynamik führen, wie einem Abfall der kardialen Auswurfleistung (Surrogatmarker hierfür ist der cardiac Index, CI) und einer erhöhten venösen Kongestion (Surrogatmarker hierfür der zentralvenöse Druck, ZVD), und somit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen. Da die pulmonale Hypertonie (PH) eine Rechtsherzerkrankung ist und zur Rechtsherzdekompensation führen kann, stellt sie eine repräsentative Erkrankung dar, um den Einfluss der venösen Kongestion und der kardialen Auswurfleistung auf die Nierenfunktion zu evaluieren. Als Surrogatmarker der Nierenfunktion wurden die Serumkreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und die Albuminausscheidung verwendet. Eine chronische Nierenerkrankung (CNE) wurde angenommen, wenn entweder eine eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder eine Albuminausscheidung $> 30 \text{ mg/Tag}$ gemessen wurde. Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren die Prävalenz der CNE bei Patienten mit PH zu evaluieren, den Nierenfunktionsverlauf in den PH-Gruppen 1-4, definiert nach der zurückliegenden Ätiologie, zu untersuchen und potenzielle Prädiktoren für diesen Verlauf zu identifizieren.

Methoden: Diese retrospektive Arbeit umfasste 824 Patienten mit PH, welche sich zwischen 2008 und 2016 einer Rechtsherzkatheteruntersuchung an der Universitätsklinik Gießen und Marburg, am Standort Gießen unterzogen haben. Für jeden Patient wurden multiple Charakteristika erhoben, einschließlich demographischer Daten, Daten zu der medikamentösen Therapie sowie die Ergebnisse der Echokardiographie und die zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest. Zudem wurden die mittels Rechtsherzkatheters gemessene Hämodynamik (vor allem CI und ZVD) sowie laborchemische Parameter (vorwiegend zur Evaluation der Nierenfunktion) erhoben. Von den 824 eingeschlossenen Patienten waren Daten zur Reevaluation bei 449 Patienten nach einem Jahr und bei 316 Patienten nach drei Jahren vorhanden.

Ergebnisse: Die Prävalenz der CNE bei Patienten mit PH lag bei 38 % zur Baseline und die Prognose dieser Patienten war mit dem Schweregrad der CNE assoziiert ($p <$

0,001). Ein niedrigerer CI und ein erhöhter ZVD assoziierten sich mit einer niedrigeren eGFR, sowohl zur Baseline ($63 \pm 22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $75 \pm 26 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p < 0,001$ bzw. $64 \pm 23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $74 \pm 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,001$) als auch in der zweiten Kontrolluntersuchung ($62 \pm 23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $78 \pm 27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,006$ bzw. $63 \pm 24 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $80 \pm 24 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,004$). Ferner zeigte die relative eGFR-Differenz nach drei Jahren eine zunehmende Verschlechterung mit steigender Anzahl der Rechtsherzdekompensationen ($-29 \% \pm 43 \%$ vs. $-6 \% \pm 26 \%$, $p = 0,007$). Der eGFR-Verlauf während des Beobachtungszeitraums zeigte hingegen keine Assoziation mit der PH-spezifischen Therapie. Ergänzend war die eGFR der Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko gemäß CI und ZVD niedriger sowohl zur Baseline ($63 \pm 22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $72 \pm 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p < 0,001$ bzw. $63 \pm 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $71 \pm 24 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,006$) als auch in der zweiten Kontrolluntersuchung ($62 \pm 22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $73 \pm 26 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,047$ bzw. $55 \pm 27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $72 \pm 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,017$). Schließlich assoziierte sich der eGFR-Verlauf binnen drei Jahren mit der PH-Gruppe der Patienten ($p < 0,001$). Im Besonderen verzeichneten die Patienten mit PH infolge von Linksherzkrankungen (PH-Gruppe 2) die stärkste Verschlechterung der eGFR ($-15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und die Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PH-Gruppe 1) die geringste ($-3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zu vermerken ist, dass die Patienten mit PH-Gruppe 2 im Vergleich zur PH-Gruppe 1 einen niedrigeren CI ($2,5 \text{ ml/min/m}^2$ vs. $2,7 \text{ ml/min/m}^2$) und einen höheren ZVD (9 mmHg vs. 5 mmHg) hatten sowie häufiger an Rechtsherzdekompensationen litten (26 % vs. 22 %).

Zusammenfassung: Die Prävalenz der CNE bei Patienten mit PH ist hoch und eine CNE ist mit einer schlechteren Prognose bei diesen Patienten assoziiert. Des Weiteren ist die eGFR möglicherweise ein prognostischer Faktor der PH. Der CI als Surrogatmarker der kardialen Auswurfleistung, der ZVD als Surrogatmarker der venösen Kongestion und die Rechtsherzdekompensationen stellten sich allesamt als Prädiktoren der eGFR bei Patienten mit PH dar.

Abstract

Background: Cardiorenal syndrome (CRS) encompasses a spectrum of disorders involving both the heart and kidneys and it is associated with increased morbidity and mortality. Based on the speculated pathological mechanisms of CRS, a heart disorder leading to hemodynamic changes, for instance a decrease in cardiac output and an increase in venous congestion measured by cardiac index (CI) and central venous pressure (CVP) respectively, can contribute to a deterioration in kidney function. Given that pulmonary hypertension (PH) is a right heart disease, proceeding to right heart failure, PH constitutes a representative disease to evaluate the effect of these parameters of the hemodynamic changes on kidney function. For the evaluation of kidney function the primary markers used are the estimated glomerular filtration rate (eGFR), based on serum creatinine, and urinary albumin excretion, according to which chronic kidney disease (CKD) was defined as $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ or urinary albumin excretion $> 30 \text{ mg/day}$. The objectives of this paper were to evaluate the prevalence of CKD among patients with PH, to examine the course of kidney function among PH groups 1-4 defined according to the underlying etiology and to determine potential predictors of the course of kidney function in patients with PH.

Methods: This retrospective study enrolled 824 patients with PH who underwent a right heart catheterization between 2008 and 2016 in the University Hospital of Giessen and Marburg, Giessen, Germany. Besides the registration of demographic characteristics and the recording of medical history including current medication, the patients' status was evaluated with the performance of echocardiography, a six minute walk test and hemodynamic parameters, mainly CI and CVP, obtained from the right heart catheterization. In addition, laboratory specimens were collected with the focus on the evaluation of kidney function. From the 824 patients included in the study the available data concerned 449 patients that were re-evaluated after one year and 316 after three years.

Results: At baseline, the prevalence of CKD in patients with PH was 38 % and the prognosis of these patients was associated with the severity of CKD ($p < 0.001$). Lower CI and higher CVP were associated with lower eGFR values both at baseline ($63 \pm 22 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ vs. $75 \pm 26 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $p < 0.001$ and $64 \pm 23 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ vs. $74 \pm 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $p = 0.001$ respectively) and on the second evaluation (62 ± 23

ml/min/1.73 m² vs. 78 ± 27 ml/min/1.73 m², p = 0.006 and 63 ± 24 ml/min/1.73 m² vs. 80 ± 24 ml/min/1.73 m², p = 0.004 respectively). Moreover, patients evaluated over a three-year period demonstrated a greater relative decline in eGFR values associated with an increase in the number of right heart failure events (-29 % ± 43 % vs. -6 % ± 26 %, p = 0.007). On the other hand, the course of eGFR values during the time of the study exhibited no significant association with the drug therapy received for PH. In addition, eGFR values of patients with a high mortality risk as indicated by CI and CVP, were lower both at baseline (63 ± 22 ml/min/1.73 m² vs. 72 ± 25 ml/min/1.73 m², p < 0.001 and 63 ± 25 ml/min/1.73 m² vs. 71 ± 24 ml/min/1.73 m², p = 0.006 respectively) and on the second evaluation (62 ± 22 ml/min/1.73 m² vs. 73 ± 26 ml/min/1.73 m², p = 0.047 and 55 ± 27 ml/min/1.73 m² vs. 72 ± 25 ml/min/1.73 m², p = 0.017 respectively). Last but not least, the course of eGFR values differed among patients with PH over a three-year period and was dependent on the PH group the patients belonged to (p < 0.001). Specifically, patients with PH due to left heart diseases (PH group 2) demonstrated the greatest decline in eGFR values (-15 ml/min/1.73 m²) and patients with pulmonary arterial hypertension (PH group 1) the least (-3 ml/min/1.73 m²). Notably, patients with PH group 2 displayed a lower CI (2.5 ml/min/m² vs. 2.7 ml/min/m²), a higher CVP (9 mmHg vs. 5 mmHg) and outnumbered PH group 1 in right heart failure events (26 % vs. 22 %).

Conclusion: The prevalence of CKD in patients with PH is high and CKD is associated with poor prognostic outcomes. Furthermore, eGFR may be a prognostic factor for PH. CI as an indicator of cardiac output, CVP as an indicator of venous congestion and right heart failure events appear to be predictors of eGFR values in patients with PH.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANS	Akute Nierenschädigung
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CCB	Kalziumkanalblocker (calcium channel blocker)
CI	Cardiac Index
CLD-PH	Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (chronic lung disease associated pulmonary hypertension)
CNE	Chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI-Formel	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HZV	Herzzeitvolumen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KRS	Kardiorenales Syndrom
mPAP	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure)
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PCA	Prostazyklin-Analoga (prostacyclin analogues)
PDE5i	Phosphodiesterase-5 Inhibitor
PEA	Pulmonale Endarterektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-LHD	Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen (pulmonary hypertension due to left heart disease)
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PVR	Pulmonal-vaskulärer Widerstand (pulmonary vascular resistance)
RHK	Rechtsherzkatheter

sGC-Stimulator	Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (soluble guanylate cyclase stimulator)
SVR	Systemisch-vaskulärer Widerstand (systemic vascular resistance)
ZVD	Zentralvenöser Druck
6MGT	6-Minuten-Gehtest

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Stadieneinteilung der CNE nach der GFR und der Albuminurie.....	10
Abbildung 2. Vorgehensweise zur Erfassung der Studienpopulation.....	19
Abbildung 3. Prävalenz der CNE nach eGFR- und Albuminurie-Stadium zur Baseline nach der PH-Gruppe.....	34
Abbildung 4. Kumulatives Überleben aller PH-Patienten in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline.....	35
Abbildung 5. Kumulatives Überleben der Patienten mit PAH in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline.....	36
Abbildung 6. Kumulatives Überleben der Patienten mit PH-LHD in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline.....	36
Abbildung 7. Kumulatives Überleben der Patienten mit CLD-PH in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline.....	37
Abbildung 8. Kumulatives Überleben der Patienten mit CTEPH in Abhängigkeit vom eGFR-Stadium zur Baseline.....	37
Abbildung 9. Boxplot-Darstellung der eGFR nach CI-Quartilen zur Baseline	39
Abbildung 10. Boxplot-Darstellung der eGFR nach ZVD-Quartilen zur Baseline	39
Abbildung 11. Boxplot-Darstellung der Albuminurie im 24 h Sammelurin nach ZVD-Quartilen zur Baseline	41
Abbildung 12. Boxplot-Darstellung der absoluten eGFR-Differenz nach drei Jahren im Vergleich zur Baseline nach der PH-Gruppe	43
Abbildung 13. Boxplot-Darstellung der absoluten eGFR-Differenz im Ein-Jahres-Verlauf in Abhängigkeit der PH-spezifischen Therapie zur Baseline	45
Abbildung 14. Boxplot-Darstellung der eGFR nach CI-Quartilen in der zweiten KU...	50
Abbildung 15. Boxplot-Darstellung der eGFR nach ZVD-Quartilen in der zweiten KU	51
Abbildung 16. Boxplot-Darstellung der relativen eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand von Rechtsherzdekompensationszahl	54
Abbildung 17. Boxplot-Darstellung der relativen eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand von Linksherzdekompensationszahl	57
Abbildung 18. Kumulatives Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Rechtsherzdekompensationen	59
Abbildung 19. Boxplot-Darstellung der eGFR anhand des Mortalitätsrisikos gemäß CI zur Baseline	60

Abbildung 20. Boxplot-Darstellung der eGFR anhand des Mortalitätsrisikos gemäß CI in der zweiten KU	61
Abbildung 21. Boxplot-Darstellung der eGFR anhand des Mortalitätsrisikos gemäß ZVD zur Baseline.....	63
Abbildung 22. Boxplot-Darstellung der eGFR anhand des Mortalitätsrisikos gemäß ZVD in der zweiten KU	64

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Detaillierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	2
Tabelle 2. Studienpopulationsverteilung nach der PH-Gruppe.....	26
Tabelle 3. Demographische Charakteristika zur Baseline nach der PH-Gruppe	26
Tabelle 4. Komorbiditäten nach der PH-Gruppe	27
Tabelle 5. Medikamentöse Therapie zur Baseline nach der PH-Gruppe	27
Tabelle 6. PH-spezifische Therapie zur Baseline nach der PH-Gruppe	28
Tabelle 7. Echokardiographische Parameter zur Baseline nach der PH-Gruppe.	29
Tabelle 8. NYHA-Klassifikation und Strecke im 6MGT zur Baseline nach der PH-Gruppe.....	29
Tabelle 9. Invasiv gemessene Hämodynamik zur Baseline nach der PH-Gruppe.....	30
Tabelle 10. Laborchemische Parameter zur Baseline nach der PH-Gruppe	32
Tabelle 11. Einteilung der Patienten in eGFR-Stadien nach der PH-Gruppe und im Gesamten.....	32
Tabelle 12. Einteilung der Patienten in Albuminurie-Stadien nach der PH-Gruppe und im Gesamten.....	33
Tabelle 13. Prävalenz der CNE nach eGFR- und Albuminurie-Stadium zur Baseline nach der PH-Gruppe.....	33
Tabelle 14. Multivariate Regressionsanalyse der Mortalität der Patienten mit PH	35
Tabelle 15. Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik mit eGFR zur Baseline	38
Tabelle 16. Assoziation zwischen CI-Quartilen und eGFR zur Baseline	38
Tabelle 17. Assoziation zwischen ZVD-Quartilen und eGFR zur Baseline	39
Tabelle 18. Assoziation zwischen CI-Quartilen und Proteinurie im 24 h Sammelurin zur Baseline	40
Tabelle 19. Assoziation zwischen ZVD-Quartilen und Proteinurie im 24 h Sammelurin zur Baseline	40
Tabelle 20. Assoziation zwischen CI-Quartilen und Albuminurie im 24 h Sammelurin zur Baseline	40
Tabelle 21. Assoziation zwischen ZVD-Quartilen und Albuminurie im 24 h Sammelurin zur Baseline	40
Tabelle 22. Anzahl der Patienten zur Baseline, in der zweiten und dritten KU nach der PH-Gruppe	42

Tabelle 23. Absolute und relative eGFR-Differenz nach einem und nach drei Jahren im Vergleich zur Baseline nach der PH-Gruppe	43
Tabelle 24. PH-spezifische Therapie zur Baseline, in der zweiten und dritten KU.....	44
Tabelle 25. Absolute und relative eGFR-Differenz im Ein-Jahres-Verlauf in Abhängigkeit der PH-spezifischen Therapie zur Baseline.....	45
Tabelle 26. Absolute und relative eGFR-Differenz nach einem Jahr anhand der PH-spezifischen Therapie zur Baseline nach der PH-Gruppe	46
Tabelle 27. Absolute und relative eGFR-Differenz nach zwei Jahren anhand der PH-spezifischen Therapie in der zweiten Kontrolluntersuchung	47
Tabelle 28. Absolute und relative eGFR-Differenz nach zwei Jahren anhand der PH-spezifischen Therapie in der zweiten Kontrolluntersuchung nach der PH-Gruppe	48
Tabelle 29. Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik zur Baseline mit der absoluten sowie der relativen eGFR-Differenz nach einem Jahr	49
Tabelle 30. Korrelation der invasiv gemessenen Hämodynamik zur Baseline mit der absoluten sowie der relativen eGFR-Differenz nach drei Jahren.....	49
Tabelle 31. Assoziation zwischen eGFR und CI-Quartilen in der zweiten Kontrolluntersuchung.....	50
Tabelle 32. Assoziation zwischen eGFR und ZVD-Quartilen in der zweiten Kontrolluntersuchung.....	51
Tabelle 33. Assoziation zwischen eGFR und CI-Quartilen in der dritten Kontrolluntersuchung.....	51
Tabelle 34. Assoziation zwischen eGFR und ZVD-Quartilen in der dritten Kontrolluntersuchung.....	52
Tabelle 35. Anzahl der kardialen Dekompensationen je nach PH-Gruppe.....	52
Tabelle 36. Rechtsherzdekompensationen nach der PH-Gruppe und der Anteil davon, der mit einer ANS verbunden war.....	52
Tabelle 37. Anzahl der Rechtsherzdekompensationen je nach PH-Gruppe.....	53
Tabelle 38. Anzahl der Linksherzdekompensationen je nach PH-Gruppe	53
Tabelle 39. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand der Rechtsherzdekompensationszahl.....	54
Tabelle 40. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand der Dekompensationszahl und je nach PH-Gruppe.....	55
Tabelle 41. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand des Vorhandenseins einer Rechtsherzdekompensation mit ANS.....	56
Tabelle 42. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren anhand von den Rechtsherzdekompensationen mit persistierender ANS bei Entlassung.....	56

Tabelle 43. Absolute und relative eGFR-Differenz nach drei Jahren in Abhängigkeit der Anzahl an Linksherzdekompensationen bei Patienten mit PH-LHD.....	57
Tabelle 44. Multivariate Regressionsanalyse der Prädiktoren einer Rechtsherzdekompensation nach automatisierten Rückwärtselimination	58
Tabelle 45. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß CI zur Baseline, in der zweiten und dritten KU	60
Tabelle 46. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß CI je nach PH-Gruppe zur Baseline.....	61
Tabelle 47. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß CI je nach PH-Gruppe in der zweiten KU	62
Tabelle 48. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß CI je nach PH-Gruppe in der dritten KU	62
Tabelle 49. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD zur Baseline, in der zweiten und dritten KU	63
Tabelle 50. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD nach der PH-Gruppe zur Baseline.....	64
Tabelle 51. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD nach der PH-Gruppe in der zweiten KU	65
Tabelle 52. Kategorisierung der eGFR nach dem Mortalitätsrisiko gemäß ZVD nach der PH-Gruppe in der dritten KU	65
Tabelle 53. Kategorisierung der eGFR nach den Verlaufsklassen gemäß Mortalitätsrisiko von Baseline zu der zweiten KU und zu der dritten KU	66
Tabelle 54. Kategorisierung der eGFR nach den Verlaufsklassen gemäß Mortalitätsrisiko von Baseline zu der zweiten KU nach der PH-Gruppe	66
Tabelle 55. Kategorisierung der eGFR nach den Verlaufsklassen gemäß Mortalitätsrisiko von Baseline zu der dritten KU nach der PH-Gruppe	67
Tabelle 56. Charakteristika im Vergleich zwischen PAH- und PH-LHD-Gruppe	75

LITERATURVERZEICHNIS

1. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Compr Physiol*. 2016;6(2):897–943.
2. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1–13.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888–94.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
6. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306–22.
7. Alves-Jr J, Oleas F, Souza R. Pulmonary Hypertension: Definition, Classification, and Diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(05):561–70.
8. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D109–16.
9. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D92–9.
10. Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73–84.
11. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942–54.
12. Hoeper MM. Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(4):369–75.
13. Haddad RN, Mielniczuk LM. An evidence-based approach to screening and diagnosis of pulmonary hypertension. *Can J Cardiol*. 2015;31(4):382–90.
14. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713.
15. Rich JD, Rich S. Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2014;130(20):1820–30.

16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–200.
17. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–82.
18. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):40–54.
19. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–68.
20. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680–4.
21. Westerhof BE, Saouti N, van der Laarse WJ, Westerhof N, Vonk Noordegraaf A. Treatment strategies for the right heart in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 2017;113(12):1465–73.
22. Pieper PG, Lameijer H, Hoendermis ES. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(4):579–91.
23. Chia KSW, Wong PKK, Faux SG, McLachlan CS, Kotlyar E. The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. *Intern Med J*. 2017;47(4):361–9.
24. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1–11.
25. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522–33.
26. Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Fail Clin*. 2018;14(3):255–69.
27. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, Bloch KD, Waxman AB, Semigran MJ. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2011;1(2):250–8.
28. Lajoie AC, Lauzière G, Lega J, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension : a meta-analysis. *Lancet Respir*. 2016;4(4):291–305.
29. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin V V., et al. Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834–44.
30. Baillie T, Granton J. Lung transplantation for pulmonary hypertension and

- strategies to bridge to transplant. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(05):701–10.
31. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
 32. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest*. 2014;146(5):1274–85.
 33. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, Van Der Meer P, De Boer RA, Berger RMF, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2565–73.
 34. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1–15.
 35. Shlobin OA, Brown AW, Nathan SD. Pulmonary hypertension in diffuse parenchymal lung diseases. *Chest*. 2017;151(1):204–14.
 36. Cuttica MJ. Pulmonary hypertension associated with lung diseases and hypoxemia. *Heart Fail Rev*. 2016;21(3):299–308.
 37. Agusti A, Beasley R, Celli BR, Chen R, Criner G, Frith P, et al. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: A guide for health care professionals. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2020. 1–53 p.
 38. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1–10.
 39. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D’Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160111.
 40. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D’Armini AM, Snijder R, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133(9):859–71.
 41. Ghofrani HA, D’Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319–29.
 42. Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):272–82.
 43. Edward JA, Mandras S. An update on the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42(1):7–38.
 44. Ghofrani HA, Simonneau G, D’Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary

- hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785–94.
45. Savale L, Weatherald J, Jaïs X, Vuillard C, Boucly A, Jevnikar M, et al. Acute decompensated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):1–12.
 46. Pilarczyk K, Renner J, Haake N. Acute right heart failure on the intensive care unit: Pathophysiology, monitoring and management. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019;114(6):567–88.
 47. Coz Yataco A, Aguinaga Meza M, Buch KP, Disselkamp MA. Hospital and intensive care unit management of decompensated pulmonary hypertension and right ventricular failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(3):323–46.
 48. Jentzer JC, Mathier MA. Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2016;31(6):369–85.
 49. Dalabih M, Rischard F, Mosier JM. What’s new: the management of acute right ventricular decompensation of chronic pulmonary hypertension. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1930–3.
 50. Price LC, Dimopoulos K, Marino P, Alonso-Gonzalez R, McCabe C, Kemnpy A, et al. The CRASH report: emergency management dilemmas facing acute physicians in patients with pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2017;72(11):1035–45.
 51. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
 52. Ronco C, Ciccoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1031–42.
 53. Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, Shirakabe A, Tomita K, et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: Evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(1):32–7.
 54. Haddad F, Peterson T, Fuh E, Kudelko KT, de Jesus Perez V, Skhiri M, et al. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Hear Fail*. 2011;4(6):692–9.
 55. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1286–93.
 56. Sztrymf B, Prat D, Jacobs FM, Brivet FG, O’Callaghan DS, Price LC, et al. Renal replacement therapy in patients with severe precapillary pulmonary hypertension with acute right heart failure. *Respiration*. 2013;85(6):464–70.
 57. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;117(19):2475–83.

58. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164–72.
59. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension : prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1–10.
60. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175–81.
61. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1–10.
62. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007;131(2):402–9.
63. Gall H, Felix JE, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Hear Lung Transplant*. 2017;36(9):657–967.
64. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: A Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(3):356–61.
65. Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, Frost AE, McGoon MD, Hartline BK, et al. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: A REVEAL registry analysis. *J Hear Lung Transplant*. 2018;37(6):696–705.
66. Scott RP, Quaggin SE. The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol*. 2015;209(2):199–210.
67. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How Does Proteinuria Cause Progressive Renal Damage? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):2974–84.
68. Dickson LE, Wagner MC, Sandoval RM, Molitoris BA. The Proximal Tubule and Albuminuria: Really! *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):443–53.
69. Wagner MC, Campos-Bilderback SB, Chowdhury M, Flores B, Lai X, Myslinski J, et al. Proximal tubules have the capacity to regulate uptake of albumin. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(2):482–94.
70. Group KDIGO (KDIGO) CW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
71. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J*

- Med. 2004;351(13):1296–305.
72. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem.* 2009;55(1):24–38.
 73. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Jama.* 2007;298(17):2038–47.
 74. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2014;311(24):2518–31.
 75. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Heal.* 2016;4(5):e307–19.
 76. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD prevalence varies across the european general population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135–47.
 77. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The prevalence of renal failure. *Dtsch Aertzblatt Online.* 2016;113(6):85–91.
 78. Stel VS, Brück K, Fraser S, Zoccali C, Massy ZA, Jager KJ. International differences in chronic kidney disease prevalence: A key public health and epidemiologic research issue. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(Suppl 2):129–35.
 79. Rosenkranz A, Krisper P, Eller K. Chronische Niereninsuffizienz. *Osterr Arzteztg.* 2015;21:22–30.
 80. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238–52.
 81. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073–81.
 82. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Fried LF, Cao J, de Boer IH, et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1560–7.
 83. Schunk SJ, Speer T, Fliser D. Heart and kidney disease: a cardiovascular high-risk constellation. *Herz.* 2020;
 84. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: Pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation.* 2021;143(11):1157–72.
 85. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–141.
 86. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med Intern Med.*

- 2017;167(9):ITC66–80.
87. Rangaswamy D, Sud K. Acute kidney injury and disease: Long-term consequences and management. *Nephrology*. 2018;23(11):969–80.
 88. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455–69.
 89. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2034–47.
 90. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703–11.
 91. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(12):637–637.
 92. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527–39.
 93. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527–39.
 94. Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J*. 1999;137(2):352–60.
 95. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671–8.
 96. Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal syndrome in acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2018;39(1):31–40.
 97. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions: A multidisciplinary approach. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2433–48.
 98. Granata A, Clementi A, Virzi GM, Brocca A, de Cal M, Scarfia VR, et al. Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. *Eur J Intern Med*. 2016;30:1–6.
 99. Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review. *J Crit Care*. 2018;43:122–7.
 100. Hadjiphilippou S, Kon SP. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. *J R Soc Med*. 2016;109(1):12–7.
 101. Tsuruya K, Eriguchi M. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(2):154–62.
 102. Ljungman S, Laragh JH, Cod RJ. Role of the kidney in congestive heart failure relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*. 1990;39(Supplement 4):10–21.

103. Druml W. Nierenversagen bei Herzinsuffizienz und Hypervolämie: Bedeutung von Stauung und Rückwärtsversagen. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2014;109(4):252–6.
104. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):589–96.
105. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):582–8.
106. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure. A potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):300–6.
107. Dupont M, Mullens W, Tang WHW. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8(4):233–41.
108. Ross EA. Congestive renal failure: The pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *J Card Fail.* 2012;18(12):930–8.
109. Damman K, Navis G, Smilde TDJ, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):872–8.
110. Hanberg JS, Sury K, Perry Wilson F, Brisco MA, Ahmad T, Ter Maaten JM, et al. Reduced cardiac index is not the dominant driver of renal dysfunction in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(19):2199–208.
111. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Lack of association between cardiac index and kidney dysfunction: Validation in patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(8):876–7.
112. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(13):1268–74.
113. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol.* 2011;34(2):113–6.
114. Drazner M, Rame J, Stevenson L, Dries D. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):574–81.
115. Testani JM, Khera A V, St. John Sutton MG, Keane MG, Wiegers SE, Shannon RP, et al. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):511–6.
116. Burnett JC, Knox FG. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *Am J Physiol.* 1980;238(4):F279-82.

117. Winton F. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol.* 1931;72(1):49–61.
118. Winton F. Arterial, venous, intrarenal, and extrarenal pressure effects on renal blood flow. *Circ Res.* 1964;15(Suppl):103–9.
119. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome. Do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(7):597–9.
120. Haddy FJ, Scott J, Fleishman M. Effect of change in renal venous pressure upon renal vascular resistance, urine and lymph flow rates. *Am J Physiol.* 1958;195(1):97–110.
121. LeBrie SJ, Mayerson HS. Influence of elevated venous pressure on flow and composition of renal lymph. *Am J Physiol.* 1960;198(5):1037–40.
122. Husain-Syed F, Gröne HJ, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Hear Fail.* 2021;8(1):183–203.
123. Navaneethan SD, Roy J, Tao K, Brecklin CS, Chen J, Deo R, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of pulmonary hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):877–86.
124. Reque J, Garcia-Prieto A, Linares T, Vega A, Abad S, Panizo N, et al. Pulmonary hypertension is associated with mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):107–14.
125. Li Z, Liang X, Liu S, Ye Z, Chen Y, Wang W, et al. Pulmonary hypertension: Epidemiology in different CKD stages and its association with cardiovascular morbidity. *PLoS One.* 2014;9(12):1–17.
126. Tang M, Batty JA, Lin C, Fan X, Chan KE, Kalim S. Pulmonary Hypertension, Mortality, and Cardiovascular Disease in CKD and ESRD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):75–83.
127. Shang W, Li Y, Ren Y, Li W, Wei H, Dong J. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease without dialysis : a meta - analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(8):1497–504.
128. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohé C, Nickenig G, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: Results of the pepper-study. *PLoS One.* 2012;7(4):1–6.
129. Leary JMO, Assad TR, Xu M, Birdwell KA, Farber-eger E, Wells QS, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease : invasive hemodynamic etiology and outcomes. *Pulm Circ.* 2017;7(3):674–83.
130. Edmonston D, Parikh K, Rajagopal S, Shaw L, Abraham D, Grabner A, et al. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(5):713–24.
131. Navaneethan SD, Wehbe E, Heresi GA, Gaur V, Minai OA, Arrigain S, et al. Presence and outcomes of kidney disease in patients with pulmonary hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):855–63.

132. Bitker L, Sens F, Payet C, Turquier S, Duclos A, Cottin V, et al. Presence of kidney disease as an outcome predictor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Nephrol*. 2018;47(2):134–43.
133. Nickel NP, O’Leary JM, Brittain EL, Fessel JP, Zamanian RT, West JD, et al. Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7(1):38–54.
134. Kaiser R, Seiler S, Held M, Bals R, Wilkens H. Prognostic impact of renal function in precapillary pulmonary hypertension. *J Intern Med*. 2014;275(2):116–26.
135. Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84(4):682–92.
136. Thenappan T. Pulmonary hypertension in chronic kidney disease: a hemodynamic characterization. *Pulm Circ*. 2017;7(3):567–8.
137. Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely DG. Pulmonary hypertension in renal disease: Epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol*. 2013;37(3):281–90.
138. Lau EM, Chemla D, Whyte K, Kovacs G, Olschewski H, Herve P. Does exercise pulmonary hypertension exist? *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(5):400–7.
139. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
140. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–46.
141. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):784–91.
142. Steyerberg EW. Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating. 2009.
143. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: The REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison With ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323–37.
144. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1338–52.
145. Boorsma EM, ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(10):641–55.
146. Di Nicolò P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous

- hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev.* 2018;23(2):291–302.
147. Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C, Schörmann T, Tello K, Richter MJ, et al. Doppler-derived renal venous stasis index in the prognosis of right heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(21):1–15.
 148. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009;374(9689):543–50.
 149. De Miguel C, Speed JS, Kasztan M, Gohar EY, Pollock DM. Endothelin-1 and the kidney: new perspectives and recent findings. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(1):35–41.
 150. Haddad F, Fuh E, Peterson T, Skhiri M, Kudelko KT, De Jesus Perez V, et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(7):533–9.
 151. Mielniczuk LM, Chandy G, Stewart D, Contreras-Dominguez V, Haddad H, Pugliese C, et al. Worsening renal function and prognosis in pulmonary hypertension patients hospitalized for right heart failure. *Congest Hear Fail.* 2012;18(3):151–7.
 152. Ruocco G, Nuti R, Giambelluca A, Evangelista I, De Vivo O, Daniello C, et al. The paradox of transient worsening renal function in patients with acute heart failure: The role of B-type natriuretic peptide and diuretic response. *J Cardiovasc Med.* 2017;18(11):851–8.
 153. Ueda T, Kawakami R, Sugawara Y, Okada S, Nishida T, Onoue K, et al. Worsening of renal function during 1 year after hospital discharge is a strong and independent predictor of all-cause mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):1–8.
 154. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: Physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(4):302–7.
 155. O’Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: Causes and consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):407–20.
 156. Hommos MS, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):2838–44.
 157. Gudsoorkar PS, Thakar C V. Acute kidney injury, heart failure, and health outcomes. *Cardiol Clin.* 2019;37(3):297–305.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

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

Ort/Datum

Unterschrift

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Henning Gall für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für seine exzellente Betreuung und seine wissenschaftlichen Anstöße bei der Entstehung dieser Arbeit. Ebenso danke ich ihm für die immerwährende Unterstützung, vor allem bei der statistischen Auswertung.

Sehr herzlich möchte ich mich des Weiteren bei meinem Betreuer Herrn Dr. Faeq Husain-Syed für seine engagierte Unterstützung und seine großartigen wissenschaftlichen Anregungen bedanken.

Ein ganz persönliches Dankeschön gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre jahrelange liebevolle Unterstützung, dafür dass sie mir meine Ausbildung ermöglicht haben und mir immer als Vorbild gedient haben.

Abschließend möchte ich mich noch bei all denen bedanken, die keine namentliche Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.