

***Komplikationen und deren Ursachen  
im Zusammenhang mit Pulmonalarterienkatheteruntersuchungen  
bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie***

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

*vorgelegt von Daniel Brestowsky  
aus Gersfeld*

*Gießen 2009*

***Komplikationen und deren Ursachen  
im Zusammenhang mit Pulmonalarterienkatheteruntersuchungen  
bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie***

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

*vorgelegt von Daniel Brestowsky  
aus Gersfeld*

*Gießen 2009*

*Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen  
Direktor: Professor Dr. Werner Seeger*

*Gutachter: Prof. Dr. Seeger*

*Gutachter: PD Dr. Gruß*

*Tag der Disputation: 06.09.2010*

*Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Angaben 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.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Definition und Einteilung der pulmonalen Hypertonie	1
1.2 Diagnostik	4
1.3 Der Pulmonalarterienkatheter (PA-Katheter)	7
1.4 Therapie	8
1.5 Komplikationen von Rechtsherzkatheter und pharmakologischer Testung	12
1.6 Zielsetzung dieser Arbeit	13
<b>2 Methodik</b>	<b>14</b>
2.1 Design und Patienten	14
2.2 Auswertungskriterien	14
2.2.1 Retrospektiver Anteil	14
2.2.2 Prospektiver Anteil	16
2.3 Material	17
2.3.1 Monitorsystem	17
2.3.2 Katheter	17
2.3.3 Applikatoren	17
2.4 Versuchsablauf	18
2.4.1 Allgemeiner Messablauf	18
2.4.2 Vorbereitungen	18
2.4.3 Pharmakologische Testung	19
2.4.4 Kathetergestützte Lungenfunktionsuntersuchung und Spiroergometrie	19
2.5 Statistik	19
2.5.1 Deskriptive Auswertung	19
2.5.2 Inferenzstatistische Auswertung	20
2.5.3 Verwendete Software	20
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>21</b>
3.1 Deskriptive Darstellung der Ergebnisse	21
3.1.1 Patientenkollektiv	21
3.1.2 Studienphasen	22
3.1.3 Pharmakologische Testung	22
3.1.4 Hämodynamik	23
3.1.5 Unerwünschte Ereignisse	23
3.1.5.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	23
3.1.5.2 Leichte unerwünschte Ereignisse	24
3.1.5.3 Klinische Einschätzung des Schweregrades von SUE	25
3.1.5.4 Klinische Einschätzung der Ursache von SUE	25
3.2 Suche nach möglichen Einflussfaktoren für das Auftreten eines UE/SUE	29
3.2.1 Patientenalter	31
3.2.2 Patientengeschlecht	36
3.2.3 Ätiologische Klassen	36
3.2.4 Pharmakologische Testung	37
3.2.5 Vitalparameter	42

<b>4 Diskussion</b>	<b>44</b>
4.1 Methodenkritik	44
4.2 Ergebniszusammenfassung und Vergleich mit der Literatur	46
4.3 Verteilung der SUE auf die Studienzeiträume	47
4.4 Klinische Einschätzung der SUE	48
4.4.1 Klinische Einschätzung des Schweregrades	48
4.4.2 SUE bei Patienten ohne PH	51
4.4.3 Klinische Einschätzung der Ursache	51
4.5 Ergebnisse der Suche nach möglichen Einflussfaktoren für das Auftreten eines UE/SUE	53
4.5.1 Patientenalter	53
4.5.2 Patientengeschlecht	55
4.5.3 Ätiologische Klassen	55
4.5.4 Pharmakologische Testung	55
4.5.5 Vitalparameter	58
4.5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Suche nach möglichen Einflussfaktoren für das Auftreten eines UE/SUE	59
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>61</b>
<b>7 Abstract</b>	<b>63</b>
<b>8 Literaturverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>9 Anhang</b>	<b>69</b>
9.1 Abbildungsverzeichnis	69
9.2 Tabellenverzeichnis	70
9.3 Abkürzungsverzeichnis	71
9.4 Danksagung	72
9.5 Lebenslauf	73

## 1 Einleitung

Die schwere pulmonale Hypertonie (PH) ist mit einer Inzidenz von ca. 200 bis 400 Fällen in Deutschland pro Jahr eine seltene Erkrankung [1]. Betroffen sind meist Patienten in einem mittleren Lebensalter, besonders häufig aber auch junge Frauen. Die PH ist gekennzeichnet durch eine Vasokonstriktion und im Verlauf folgende strukturelle Veränderungen („Remodeling“) der Lungenarterien mit konsekutiv erhöhten Druck- und Widerstandswerten in der Lungenstrombahn. In der Folge kommt es unbehandelt zur chronischen Rechtsherzbelastung mit Ausbildung eines Cor pulmonale. Klinisch führt die PH zu einer massiven Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und reduziert die Lebenserwartung ohne Therapie auf durchschnittlich 2,8 Jahre nach Diagnosestellung. In den letzten Jahren konnte durch den Einsatz neuer Medikamente eine deutliche Verbesserung der Lebenserwartung und des klinischen Zustandes erreicht werden. So konnte die Dreijahresüberlebensrate der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH, s. unten) von ca. 40% in den 80er Jahren auf ca. 80% in aktuellen Untersuchungen angehoben werden [2]. Grundlage dieser therapeutischen Errungenschaften sind die kathetergestützten pharmakologischen Reversibilitätstestungen, die Aussagen über die Wirkung dieser Substanzen bei den betroffenen Patienten zulassen. In dieser Arbeit sollen die möglichen Risiken dieses erfolgreichen Verfahrens untersucht werden.

### **1.1 Definition und Einteilung der pulmonalen Hypertonie**

Die PH wird definiert als eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (mPAP) auf Werte größer oder gleich 20mmHg in Ruhe und/oder größer 28mmHg unter Belastung mit 60 Watt [3]. Je nach Autor werden auch andere Definitionen verwendet, z.B. ein Grenzwert unter Belastung von 30mmHg. Zudem ist diese Definition weitgehend auf den deutschsprachigen Raum begrenzt [4]; im englischsprachigen Raum gilt nach der ESC-Definition ein Grenzwert von 25mmHg in Ruhe und 30mmHg unter Belastung [5]. In dieser Arbeit wurden die zuerst genannten in Deutschland gültigen Grenzwerte verwendet.

Die Einteilung der PH in Schweregrade erfolgt nach hämodynamischen Gesichtspunkten. Bei der **latenten pulmonalen Hypertonie** liegt der pulmonalarterielle Mitteldruck unter Ruhebedingungen noch im Normbereich, steigt aber bei Belastung überproportional an (>28 bzw. 30mmHg) [6]. Bei der **manifesten pulmonalen Hypertonie** liegt er bereits in Ruhe oberhalb des Grenzwertes. Hierbei wird weiter unterschieden in die leichte pulmonale Hypertonie mit einem Mitteldruck bis 35mmHg oder systolischem Druck bis 50mmHg und die mittelschwere pulmonale Hypertonie mit einem Mitteldruck >35mmHg, jedoch ohne Zeichen einer rechtsventrikulären Insuffizienz; kommt es

infolge des erhöhten Afterload des rechten Ventrikels zur Rechtsherzinsuffizienz (mit einem Zentralvenösen Druck >9mmHg und/oder in Ruhe reduziertem Herzzeitvolumen mit Cardiac Index <2,5 l/min/m<sup>2</sup>), liegt eine schwere pulmonale Hypertonie vor [4].

Neben dieser Einteilung ist eine modifizierte NYHA-Klassifikation, die funktionelle WHO-Klassifikation, in Gebrauch. Ein Nachteil dieser Klassifikation nach klinischen Kriterien ist die starke Beeinflussbarkeit durch Begleiterkrankungen und das Alter des Patienten [4].

Neben der Klassifikation nach Schweregraden erfolgt eine Einteilung der PH in Gruppen nach funktionellen Gesichtspunkten. Die aktuell gültige Einteilung der pulmonalen Hypertonie stammt von 2003 und wurde auf der 3. PAH-Weltkonferenz in Venedig beschlossen [7]. Die Venedig-Klassifikation unterscheidet wie auch schon die vorher gültige Evian-Klassifikation von 1998 fünf Gruppen mit jeweils mehreren Untergruppen (s. Tab. 1.1).

<p><b>Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathisch</li> <li>• Familiär</li> <li>• Assoziiert mit:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kollagenosen</li> <li>– Kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien</li> <li>– Portaler Hypertension</li> <li>– HIV-Infektion</li> <li>– Drogen, Medikamente</li> </ul> </li> <li>• Anderen Erkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, hereditäre Teleangiektasie, Hämoglobinopathien, Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie)</li> <li>• Assoziiert mit signifikanter venöser/kapillärer Beteiligung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pulmonale venookklusive Erkrankung</li> <li>– Pulmonal kapilläre Hämangiomatose</li> </ul> </li> <li>• Persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen</li> </ul>
<p><b>Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linksatriale oder linksventrikuläre Erkrankungen</li> <li>• Linksseitige Klappenerkrankungen</li> </ul>
<p><b>Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</li> <li>• Interstitielle Lungenerkrankung</li> <li>• Schlafapnoesyndrom</li> <li>• Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation</li> <li>• Höhenbewohner</li> <li>• Pulmonale Entwicklungsstörungen</li> </ul>
<p><b>Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboembolie der proximalen Lungenarterien</li> <li>• Obstruktion der distalen Lungenarterien</li> <li>• Lungenembolie (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)</li> </ul>
<p><b>Sonstige</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidose, Histiozytosis X, Lymphangiolyomyomatose, Gefäßkompression von außen (Lymphknoten, Tumor, fibrosierende Mediastinitis)</li> </ul>

Tab.1.1 Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach der „Venedig“-Klassifikation von 2003 (nach [8])



Diese differenziertere Einteilung löst die seit 1973 gültige WHO-Klassifikation ab, der eine Unterscheidung in primäre und sekundäre Formen zugrunde lag. Da die Venedig-Klassifikation in dieser Arbeit als Grundlage für die Analyse eines Zusammenhangs zwischen der Ätiologie der PH und der Komplikationsrate verwendet wurde, folgt hier eine kurze Vorstellung der wichtigsten Gruppen und Untergruppen.

### **Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)**

Die Gruppe der pulmonal arteriellen Hypertonie besteht aus fünf Untergruppen. Die idiopatische PAH (IPAH) ist eine Ausschlussdiagnose; sie wird diagnostiziert, wenn alle bekannten Auslöser (s. Tab.1) ausgeschlossen werden konnten oder sehr unwahrscheinlich sind. Eine familiäre PAH (FPAH) wird diagnostiziert, wenn in einer Familie mindestens zwei Fälle von pulmonaler Hypertonie aufgetreten sind. Bisher sind zwei Gendefekte bekannt (Mutation des Bone Morphogenetic Protein Rezeptor-2 (BMPR-2) auf Chromosom 2q33 [9, 10] und des ALK-1-Gens), die hierfür verantwortlich sein können. IPAH und FPAH sind mit einer Inzidenz von ein bis drei Fällen pro eine Million Einwohner und Jahr für beide Formen sehr seltene Erkrankungen.

Pulmonale Hypertonie ist eine gefürchtete Komplikation einer Vielzahl von Erkrankungen. Diese assoziierte PAH (APAH) tritt auf im Gefolge von Kollagenosen wie Sklerodermie oder systemischem Lupus erythematodes [11], von angeborenen Rechts-Links-Shunts [12], portaler Hypertension im Rahmen eines hepatopulmonalen Syndroms [13], HIV-Infektion [14] und anderen, sowie als Nebenwirkung von Medikamenten und Drogen.

### **Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (LHD)**

Kommt es aufgrund von Klappenfehlern oder Linksherzinsuffizienz zu einem Rückstau des Blutes in den kleinen Kreislauf, steigt dadurch nach dem pulmonalvenösen auch der pulmonalarterielle Druck passiv an. Im weiteren Verlauf kann es außerdem durch aktive Engstellung der präkapillären Gefäße und reaktive vaskuläre Umbauprozesse zu einem weiteren Druckanstieg sowie zur Ausbildung eines Druckgradienten zwischen Pulmonalarterien und Pulmonalvenen kommen. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen bei Linksherzinsuffizienz [8].

### **Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Hypoxie**

Bei fortgeschrittener chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) kommt es häufig (30-50%) zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes auf Werte >20mmHg [8, 15], Werte >25mmHg

werden jedoch eher selten erreicht. Nach deutscher Definition ist die COPD damit die häufigste Ursache einer PH in Industrienationen. Der pulmonalarterielle Druck ist hierbei ein wichtiger Prognosefaktor, da auch geringe Druckerhöhungen bereits zu einer signifikanten Erhöhung der Hospitalisationsrate führen [8].

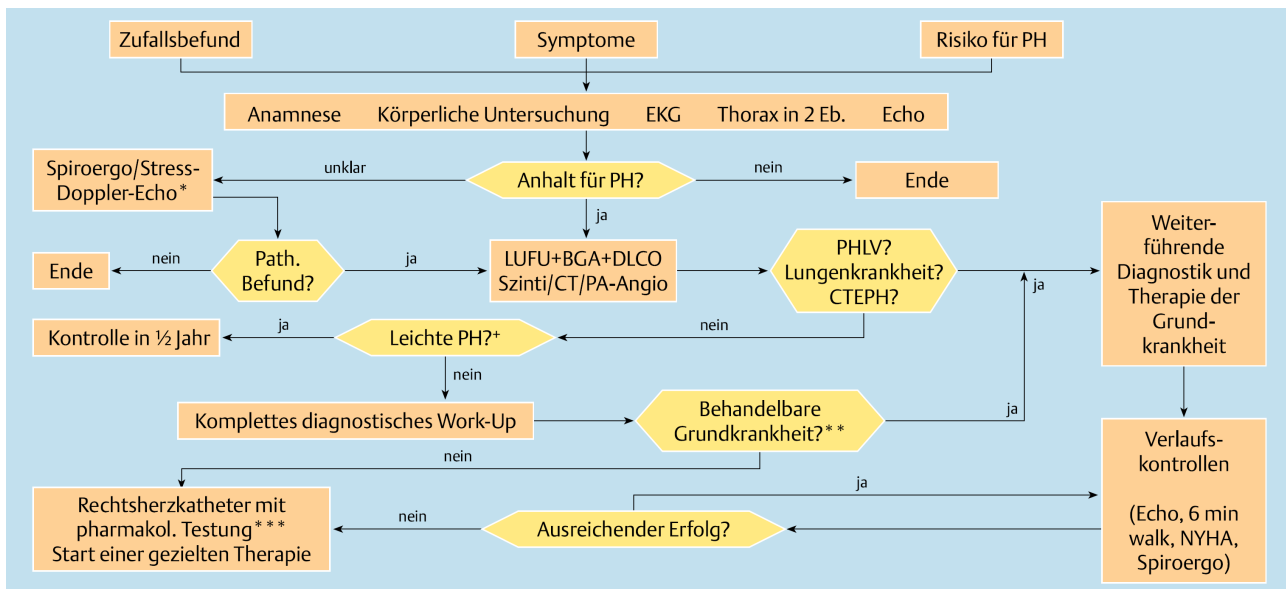
Pathophysiologisch führt der chronische Sauerstoffmangel bei COPD, interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD), dem Schlafapnoesyndrom (SAS) und anderen mit Hypoxie einhergehenden Erkrankungen über den Euler-Liljestrand-Mechanismus zu einer reaktiven Engstellung der Pulmonalgefäße und damit zum Druckanstieg [3]. Als kausale Therapie kann hier durch eine Langzeitsauerstofftherapie häufig eine Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes erreicht werden, sofern es nicht bereits zu einem nur noch teilweise reversiblen Remodeling der pulmonalen Strombahn gekommen ist.

### **Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen (CTEPH)**

Die CTEPH ist eine der häufigsten Ursachen von schwerer PH, auch wenn sie nur bei 3,8% aller Patienten mit Lungenembolien auftritt [16]. Eine Lungenembolie in der Anamnese findet sich nur bei ca. 50% der Patienten mit CTEPH, so dass es leicht zu einer Verwechslung mit IPAH kommen kann. Hinsichtlich der Therapie ist eine Unterscheidung jedoch prognostisch sehr wichtig, da im Falle der CTEPH eine chirurgische pulmonale Endarteriektomie als kausale Behandlungsoption zur Verfügung steht.

### **1.2 Diagnostik**

Die Diagnostik der PH folgt dem üblichen Ablauf von Anamnese, körperlicher Untersuchung, klinischen Tests, noninvasiver apparativer Diagnostik und schließlich dem Rechtsherzkatheter als Goldstandard in der PH-Diagnostik. Da die Frage nach diagnostischen Alternativen und der Notwendigkeit invasiver Diagnostik bei der Betrachtung von Komplikationen der Rechtsherzkatheteruntersuchung naturgemäß nahe liegt, folgt hier eine kurze Zusammenstellung des üblichen diagnostischen Procederes. Eine Synopsis ist in Abb. 1.1 zu sehen.



**Abb. 1.1 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Pulmonale Hypertonie.** Die erste Zeile beschreibt den Anlass, der zur Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie führt, die 2. Zeile beschreibt die 5 Untersuchungsmethoden, die stets anzuwenden sind. Ergibt sich ein Anhalt für eine pulmonale Hypertonie, so folgen Untersuchungen zur Ätiologie, die im positiven Fall eine weiterführende Diagnostik und Therapie erfordern (z. B. Lungenembolie, Klappenvitium, Kardiomyopathie). Wird keine behandelbare Grundkrankheit festgestellt, folgt eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung des Druck- und Widerstandsverhaltens unter kurzwirksamen pulmonalen Vasodilatoren. Diese stellt die Grundlage für die weiteren Therapieentscheidungen dar. \*In dafür ausgestatteten Zentren. Alternativ kann ein Einschwemm-katheter mit Belastung verwendet werden. \*\*Die PAH in Assoziation mit Sklerodermie, HIV-Infektion oder Herzvitien ist durch Behandlung der Grundkrankheit nicht ausreichend zu beeinflussen. Eine gezielte Therapie der PAH sollte durch die weitere Diagnostik nicht verzögert werden. \*\*\*gilt besonders für IPAH, sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. +NYHA I (-II) und systolischer PAP < 50mmHg oder Vmax < 3,5 m/s über Trikuspidalinsuffizienzjet. LUFU, Lungenfunktion, BGA, Blutgasanalyse aus arteriellem oder arterialisiertem Blut, DLCO, CO Diffusionskapazität, PHLV, pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen, CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. (nach [17])

Die **Klinik** von Patienten mit PH ist zu Beginn meist sehr diskret (nur in 20% der Fälle ist die Symptomatik voll ausgeprägt), kann jedoch mit Symptomen wie Belastungsdyspnoe, rascher Ermüdbarkeit und Herzrhythmusstörungen mit Neigung zu Schwindel und Synkopen erste Hinweise liefern. Familienanamnestisch können sich wichtige Anhaltspunkte für das Vorliegen einer FPAH finden. Auch die **körperliche Untersuchung** kann mit Befunden wie einem verstärkten 2. Herzton (Pulmonaliskomponente) und Zeichen der Rechtsherzbelastung (Halsvenenstauung, Ödeme) den Verdacht auf eine PH lenken oder Hinweise auf das Vorliegen einer verursachenden Grunderkrankung geben [18]. In der Regel ist die Symptomatik jedoch so unspezifisch, dass bis zur Diagnosestellung Monate bis Jahre vergehen.

Die folgende allgemeine **apparative Diagnostik** wird mit dem Ziel eingesetzt, den Verdacht auf eine PH weiter zu erhärten oder zu widerlegen sowie weitere Hinweise auf mögliche zugrunde liegende Erkrankungen zu bekommen. Im **EKG** finden sich bei manifester PH in ca. 50 Prozent, bei schwerer PH in über 80 Prozent mit einem (überdrehten) Rechtstyp, Rechtsschenkelblock und einem positiven Sokolow-Index für Rechtshypertrophie weitere Zeichen für Rechtsherzbelastung sowie charakteristische schaufelartige deszendierende ST-Streckenveränderungen in V<sub>2</sub>-V<sub>4</sub> [18]. Typische Befunde im **Röntgenthorax** bei PH sind ein dilatiertes Pulmonalsegment und dilatierte

zentrale Pulmonalarterien. Jedoch fehlen auch diese bei leichteren Formen, so dass ein Fehlen eine PH nicht ausschließt.

Weitere bildgebende Verfahren sind PA-Angiographie, (HR-) CT, MRT und Perfusionsszintigraphie, die in erster Linie Aussagen über Grunderkrankungen wie interstitielle Lungenerkrankung, COPD oder Lungenembolien zulassen.

Wichtigstes noninvasives Diagnostikum bei PH ist die **Echokardiographie** [19]. Mit Hilfe der dopplersonographischen Messung des Trikuspidalrefluxjets kann der systolische Druck in der Pulmonalarterie geschätzt werden; da hierbei jedoch nur Druckdifferenzen gemessen werden, ist zusätzlich die Schätzung des Druckes im rechten Vorhof erforderlich [18]. Desweiteren können auch mit Hilfe der Echokardiographie Aussagen über eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und Dilatation getroffen werden [20]. Differenziert können hierbei Ventrikel, Vorhof, Septum und der Einfluss morphologischer Veränderungen des rechten Ventrikels auf den linken Ventrikel (Exzentrizitätsindex) beurteilt werden. Prognostische Bedeutung hat dabei vor allem die longitudinale Verkürzung des rechten Ventrikels, die bei herzinsuffizienten Patienten mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion korreliert, sowie die systolische Geschwindigkeit der freien rechtsventrikulären Wand, die mit der rechtsventrikulären Funktion korreliert. Anhand des transmitralen Flussprofils können positive Therapieeffekte abgeschätzt werden. Auch die Anwesenheit eines Perikardergusses kann sonographisch ermittelt werden, der ebenfalls als starker Prognosefaktor gilt.

Da die Echokardiographie als noninvasives Verfahren keine nennenswerten Risiken birgt und billig und schnell angewandt werden kann, ist sie sehr gut als Screeningverfahren geeignet. Die Echokardiographie hat von den noninvasiven Verfahren die höchste Sensitivität und Spezifität [20-22]. Allerdings entgeht auch der Echokardiographie ein Großteil der latenten und leichteren Formen. Zudem kommen bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen bis zu 50 Prozent falsch positive Ergebnisse vor. Auch handelt es sich bei den gefundenen Werten wie bereits oben erwähnt nur um Schätzwerte, so dass eine Aussage über den Schweregrad der PH nur sehr eingeschränkt möglich ist.

An klinischen Tests können die Lungenfunktion mit Spiroergometrie und der Sechs-Minuten-Gehtest weitere Informationen liefern.

Allen beschriebenen Verfahren gemeinsam ist die Tatsache, dass der pulmonalarterielle Druck nicht direkt gemessen, sondern nur über indirekte Anzeichen (EKG, Röntgen) oder dopplersonografisch geschätzt werden kann, wobei meist nur eine geringe Spezifität und

Sensitivität erreicht wird [21]. Zur definitiven Diagnosesicherung und Bestimmung des Schweregrades sowie zur effektiven Therapiesteuerung ist jedoch eine direkte Druckmessung und Bestimmung weiterer hämodynamischer Variablen erforderlich, wie sie nur der Rechtsherzkatheter liefern kann.

### **1.3 Der Pulmonalarterienkatheter (PA-Katheter)**

Der PA-Katheter wurde von H.J.C. Swan und W. Ganz Ende der 60er Jahre des vorigen Jahrhunderts entwickelt. Er erlaubte erstmals mit Hilfe der Einschwemmtechnik eine Katheterisierung des Herzens ohne radiologische Kontrolle [23]. Dabei wird ein am Ende des Katheters befestigter Ballon mit Luft oder Kohlendioxyd aufgeblasen und folgt dann passiv dem Blutstrom durch das rechte Herz bis in eine Pulmonalarterie, die er verschließt.

Der PA-Katheter hat einen mehrlumigen Aufbau; ein proximales Lumen endet ca. 29cm vor der Katheterspitze, ein distales unmittelbar an der Spitze. Dadurch erlaubt der PA-Katheter in seiner endgültigen Position die direkte Messung des rechtsatrialen Drucks und damit des zentralvenösen Drucks (ZVD, proximales Lumen), des pulmonalarteriellen Drucks (distales Lumen), sowie des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (Wedge-Druck, pulmonal arterial wedge pressure, PAWP), der distal des Ballons in einem durch den geblockten Ballon okkludierten Pulmonalarterienastes gemessen wird. Er entspricht dem pulmonalvenösen Druck und damit annähernd dem linksventrikulären Füllungsdruck, da über die stehende Blutsäule hinter dem Ballon kein Druckabfall über das Kapillarbett und die angrenzenden Venen auftritt. Während des Einschwemmvorganges kann zusätzlich noch der Ventrikeldruck registriert werden.

Über ein weiteres Lumen, das einen ca. vier Zentimeter proximal der Katheterspitze gelegenen Temperaturfühler enthält, kann mit Hilfe des Thermodilutionsverfahrens das Herz-Zeit-Volumen (HZV) bestimmt werden. Dazu wird über das proximale Lumen eisgekühlte physiologische Kochsalzlösung injiziert und die Temperaturdifferenz zur Ausgangstemperatur der Lösung bestimmt. Aus den über mehrere Messungen gemittelten Werten kann näherungsweise das HZV berechnet werden. Alternativ kann das HZV nach dem Fickschen Prinzip aus der Herzfrequenz und der Sauerstoffkonzentrationsdifferenz zwischen arteriellem und pulmonalarteriellem Blut berechnet werden.

Zusammen mit der arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung können also mit dem PA-Katheter alle für Prognose und Therapie der PH wichtigen hämodynamischen Variablen erfasst werden. Die Leitlinien empfehlen daher den Einsatz des PA-Katheters ab mindestens mittelschwerer PH bei Formen der PH, die nicht auf eine Grundkrankheit zurückgeführt werden konnten, sowie beim

Bestehen einer Grundkrankheit und trotz Ausschöpfen aller Mittel zu deren Behandlung unzureichendem Therapieerfolg [4] (s. Abb. 1).

#### 1.4 Therapie

Die Therapie der PH schließt zunächst die Behandlung einer eventuellen Grundkrankheit (s. Tab. 1) ein. Eine Erläuterung der einzelnen Behandlungsmethoden würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen; es sei daher hier auf einschlägige Fachbücher der Inneren Medizin verwiesen. Betrachtet werden im Weiteren die oben genannten den Leitlinien folgenden Indikationen zum Einsatz des PA-Katheters.

Neben dem Einsatz als Diagnostikum der Wahl bei Patienten mit PH besteht ein wichtiges Einsatzgebiet des PA-Katheters in der pharmakologischen Reversibilitätstestung [5, 24, 25]. Diese ist Voraussetzung für eine sinnvolle und zielgerichtete Therapie der PH. Dabei werden bei in situ liegendem Katheter nach einer Gewöhnungszeit von einigen Minuten und mehreren Basismessungen verschiedene Testsubstanzen verabreicht und ihr unmittelbarer Effekt auf die hämodynamischen Parameter gemessen. Da der größte Teil der in dieser Arbeit verwendeten Daten bei PA-Katheterisierung zur pharmakologischen Reversibilitätstestung gewonnen wurde, werden im Folgenden die im Einzelnen verwendeten Substanzen und ihre Eigenschaften kurz vorgestellt.

Die erste Messung erfolgt in der Regel mit vier bis sechs Litern **Sauerstoff** per Maske oder Nasensonde. Der akute Effekt auf den pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) und den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) ist in der Regel gering oder nicht nachweisbar. Als Dauertherapie kann eine Sauerstofftherapie insbesondere bei Hochrisikopatienten mit stark reduziertem Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) hypoxische Organschäden verhindern und das rechte Herz und die Atemmuskulatur entlasten [23], allerdings liegen hierzu keine gesicherten Daten vor [5].

Bei den weiteren Testsubstanzen handelt es sich um Pharmaka, die gezielt den Druck und den Widerstand in den Pulmonalgefäßen senken sollen und entweder direkt zur Dauertherapie geeignet sind oder eine Aussage über die Wirksamkeit von zur Dauertherapie geeigneten Pharmaka erlauben.

Letzteres gilt für **Stickstoffmonoxid (NO)**, das als Prädiktor für die Wirkung von **Kalziumantagonisten** genutzt wird. Die Testung mit NO wird durchgeführt, da die Applikation von hochdosierten Kalziumantagonisten zu starken systemischen Hypotonien führen kann. Mit dem kurzwirksamen NO kann gleichzeitig dieses Risiko und ein möglicher positiver Effekt auf die

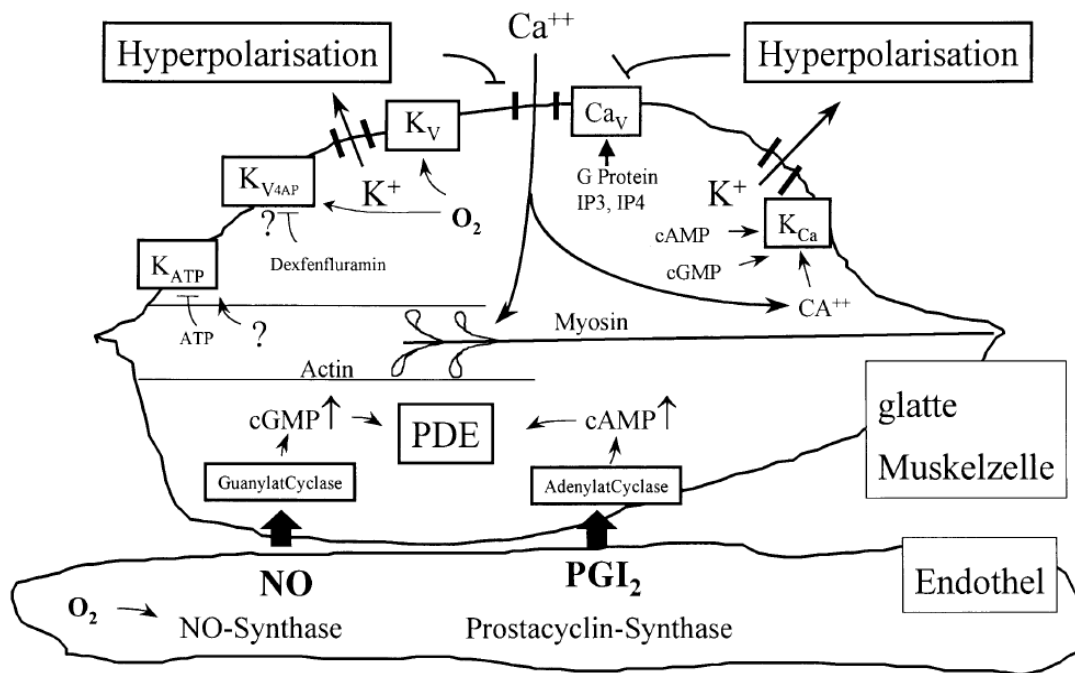
Hämodynamik abgeschätzt werden [26, 27]. NO wird über einen entsprechenden Applikator mit 40ppm der Atemluft zugesetzt und gelangt über die Alveolen per Diffusion direkt an die Lungengefäße. Hier greift es wie das körpereigene, von Endothelzellen freigesetzte NO an der glatten Muskulatur der arteriellen Widerstandsgefäße an und bewirkt eine Relaxation und damit Vasodilatation. Bei der weiteren Diffusion ins Gefäßlumen wird NO sofort an Hämoglobin gebunden und inaktiviert. Dadurch ist die Vasodilatation stark pulmonalsektiv.

Der Wirkmechanismus von NO ist eine cGMP-vermittelte Aktivierung von Proteinkinasen, die bewirken, dass  $Ca^{2+}$  vermehrt in intrazelluläre Speicher aufgenommen und/oder aus der Zelle gepumpt wird. Ein Abfallen der zytoplasmatischen  $Ca^{2+}$ -Konzentration führt letztendlich zur Relaxation [28]. Dies ist die gemeinsame Endstrecke mit Kalziumantagonisten, die den Abfall der zytoplasmatischen  $Ca^{2+}$ -Konzentration durch eine Hemmung des transmembranären Einstroms von Kalziumionen aus dem Extrazellulärraum in die Zelle bewirken (s. Abb. 2).

Nach den Kriterien der ESC-Taskforce werden Patienten als Responder eingestuft, bei denen eine Abnahme des mPAP um  $\geq 10$ mmHg auf einen mPAP von  $\leq 40$ mmHg ohne Abnahme des HZV erreicht wird [5]; verwendet wird auch eine Definition, nach der eine Abnahme von mPAP und PVR um  $>20\%$  ein Ansprechen bedeutet [29]. Diese Responderkriterien werden jedoch nur von ca. 10-15% der Patienten mit IPAH erreicht [30], unter den übrigen Formen der PH ist der Anteil noch geringer [29]. Von diesen Respondern profitieren wiederum nur gut 50% als „klinische Responder“ von einer Therapie mit Kalziumkanalblockern, so dass eine erfolgreiche Therapie nur bei ca. sechs bis sieben Prozent möglich ist [30].

Testungen mit inhalativen Prostanoiden wie **Iloprost** (Ilomedin®) werden sowohl wegen ihres prädiktiven Wertes für die Wirkung von Kalziumantagonisten als auch wegen der Option einer inhalativen Dauertherapie durchgeführt [4, 23]. Auch hier besteht durch die inhalative Applikationsform über Ultraschallvernebler im Unterschied zur intravenösen Applikation eine hohe Pulmonalselektivität, wodurch das Risiko von systemischen Hypotonien deutlich reduziert wird [31]. Die Wirkung tritt innerhalb von Minuten ein und hält ca. 2-3 Stunden an, so dass bei Dauertherapie eine täglich bis zu neunmalige Anwendung nötig ist [23]. Die akute Wirkung von Iloprost besteht in einer pulmonalen Vasodilatation. Der Wirkmechanismus von Prostanoiden ähnelt hierbei dem von NO, jedoch wird der Effekt auf die zytosolische  $Ca^{2+}$ -Konzentration über cAMP vermittelt (s. Abb. 2). Bei Langzeitanwendung zeigt Iloprost antithrombotische, antiinflammatorische und antiproliferative Effekte [32, 33], was zu einer dauerhaften Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Allgemeinzustandes führt [34, 35]. Der Ausgleich eines bei PH bestehenden Ungleichgewichtes

zwischen den physiologischen Gegenspielern Prostacyclin und Thromboxan spielt hierbei eine Rolle, die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht vollständig bekannt [33].



**Abb. 1.2 Zusammenspiel von Endothelzelle und glatter Muskelzelle bei Vasodilatation.** Die endothelial synthetisierten oder von außen zugeführten Mediatoren NO und Prostacyclin (bzw. Analoga wie Iloprost) diffundieren in die glatten Muskelzellen der Gefäßwand und aktivieren dort die Guanylat- bzw. Adenylatzyklase. Die gebildeten „second messenger“ cGMP und cAMP bewirken eine Vasorelaxation durch die Aktivierung von Kalziumpumpen (nicht dargestellt) und eine Aktivierung von Kaliumkanälen (KCa, KV, KATP). Die second messenger werden durch die Phosphodiesterasen (PDE) wieder abgebaut. Diese werden durch PDE-Inhibitoren wie Sildenafil gehemmt. Kalziumkanalblocker hemmen den Einstrom von  $Ca^{++}$ -Ionen und bewirken so eine Relaxation. (nach [3])

Neben der inhalativen kommt auch die systemische intravenöse Applikation von Prostanoiden in der PH-Therapie zur Anwendung. Verwendet wird neben dem Prostacyclin-Analogen Iloprost (s. oben) auch Prostacyclin selbst (Epoprostenol, Flolan™). Problematisch ist bei Letzterem die kurze Halbwertszeit von 2,7 Minuten, die eine kontinuierliche Zufuhr über einen zentralvenösen Katheter mit den möglichen Komplikationen Sepsis und Katheterdislokation erfordert. Aus diesen Gründen sowie wegen hoher Kosten und weiterer Nebenwirkungen wie Kiefer- und Kopfschmerzen, Durchfällen und Aszites ist Epoprostenol in Deutschland nicht zugelassen, wird in vielen anderen Ländern jedoch als Standardtherapie der schweren PH eingesetzt [4, 36].

Als subkutane Dauerinfusion wird das Prostacyclin Treprostinil (Remodulin™) verwendet. Studien ergaben widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Langzeiteffekte [37], wegen ausgeprägten lokalen Nebenwirkungen wird subkutanes Treprostinil in Deutschland nicht eingesetzt [4]. In inhalativer Form wird Treprostinil wegen seiner längeren Halbwertszeit versuchsweise zur Reversibilitätstestung eingesetzt [32].

Oral verfügbar ist das stabilere Beraprost, dessen Wirksamkeit jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, weshalb es in Deutschland ebenfalls nicht zugelassen ist [38, 39].



Eine weitere Wirkstoffgruppe sind die Endothelinrezeptorantagonisten. Unselektive Antagonisten wie das **Bosentan** blockieren die ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptoren, an denen das stark vasokonstriktorisch wirkende Endothelin angreift. Die Wirksamkeit für verschiedene Formen der PH wurde nachgewiesen [40-42], jedoch kommt es in ca. zehn Prozent zu einem reversiblen Anstieg der Transaminasen und der Gallensalze. Daraus ergibt sich eine Kontraindikation für Bosentan bei vorbestehenden Leberfunktionsstörungen. Auch für die selektiv an ET<sub>A</sub>-Rezeptoren bindenden Ambrisentan und Sitaxsentan liegen Studien vor, die eine Wirksamkeit bestätigen, jedoch ist bisher nur Sitaxsentan in Deutschland zugelassen.

Eine neuere und sehr erfolgversprechende Wirkstoffgruppe sind die Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) [43]. Wichtigster und am häufigsten verwendeter Vertreter dieser Gruppe ist das **Sildenafil** (Viagra™). In verschiedenen Studien wurde bereits die Wirksamkeit für PAH nachgewiesen, für deren Therapie eine Zulassung für Sildenafil vorliegt [4, 44, 45]. Dies wurde in einer placebo-kontrollierten doppelblinden Multizenterstudie an 278 Patienten mit PAH bestätigt. In der „SUPER“-Studie konnte eine signifikante Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes, eine verlängerte Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest sowie Verbesserungen der WHO-Klasse dokumentiert werden [46]. Auch Untersuchungen zu anderen PH-Formen ergaben eindeutige Hinweise auf eine Wirksamkeit von Sildenafil [47-51]. Untersuchungen bezüglich der Langzeitwirkung zeigten ebenfalls deutliche positive Auswirkungen auf den pulmonalarteriellen Widerstand und den Sechs-Minuten-Gehtest nach 12 Monaten [49-53].

Der Wirkmechanismus der PDE5i besteht in einer Hemmung der intrazellulären PDE, wodurch der Abbau von cGMP in den glatten Muskelzellen der Lungengefäße gehemmt und die relaxierende Wirkung von NO verstärkt wird und länger erhalten bleibt [8](s. Abb. 2).

Das Wirkungsmaximum von Sildenafil liegt bei ca. einer Stunde, so dass sich Sildenafil gut für die pharmakologische Reversibilitätstestung eignet. Die Halbwertszeit von Sildenafil beträgt drei bis fünf Stunden, wodurch eine bis zu sechsmal tägliche Einnahme nötig wird [23]. Eine längere Halbwertszeit hat Tadalafil mit 17,5 Stunden, so dass hier eine einmalige Einnahme pro Tag ausreicht [54]. Tadalafil befindet sich zurzeit noch in der klinischer Prüfung zur Zulassung in der Therapie der PAH [4]. Als dritte Substanz aus der Klasse der PDE5i ist Vardenafil in klinischer Testung; es zeigt den raschesten Wirkungseintritt (20 Minuten) [54]. Alle genannten Substanzen zeichnen sich durch hohe Pulmonalselektivität aus und sind daher sehr gut verträglich [25].

Zum Erreichen eines ausreichenden klinischen Ergebnisses ist oft die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen erforderlich. Dies ist möglich, da sich infolge unterschiedlicher

Angriffsmechanismen (s. Abb. 2) die Effekte der einzelnen Substanzen addieren können. Dadurch lassen sich signifikant bessere Überlebenszeiten erreichen [55]. So wird z.B. bei unzureichendem Effekt der inhalativen Prostanoiden zusätzlich Sildenafil gegeben [56]. Zusätzlich kann bei weiter bestehender Notwendigkeit einer Therapieverschärfung z.B. Bosentan verwendet werden [57]. Darüber hinaus steht eine Vielzahl weiterer Kombinationsmöglichkeiten zur Verfügung [53, 55, 58, 59].

### **1.5 Komplikationen von Rechtsherzkatheter und pharmakologischer Testung**

Wie jedes invasive Verfahren ist auch der Rechtsherzkatheter mit Risiken für Komplikationen behaftet. Wie oben dargelegt hat der Rechtsherzkatheter jedoch einen zentralen Stellenwert in der Diagnostik und Therapieüberwachung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Außerdem hat er einen festen Platz in der erweiterten intensivmedizinischen Überwachung und wird weltweit ca. zwei Millionen Mal pro Jahr angewandt [60]. Berichte über Komplikationen durch Rechtsherzkatheter speziell bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie finden sich zwar schon sehr früh [61], erstaunlicherweise umfasste die Datenlage zu diesen Risiken jedoch bis vor kurzem nur wenige Studien mit meist kleinen Fallzahlen oder Einzelfallberichte. Tödliche Komplikationen werden von Fuster et al. aus dem Jahr 1984 berichtet [62]. Hier kam es zu fünf Todesfällen bei insgesamt 120 Rechtsherzkathetern bei Patienten mit schwerer PH. Rich et al. berichten nur drei Jahre später von zehn ernststen Komplikationen unter 187 Rechtsherzkathetern, es wurden hierbei jedoch keine Todesfälle registriert [63].

Im Jahr 2005 wurde erstmals eine Multizenterstudie mit Beteiligung von 15 Zentren in Europa und den USA zur Abschätzung rechtsherzkatheter- und pulmonalisangiographieassoziierter Risiken durchgeführt [64]. Dabei wurden insgesamt 7.218 Rechtsherzkatheter bei Patienten mit PH ausgewertet. In einem retrospektiven Arm mit 5.727 Kathetern wurden Daten über Diagnose, Art der durchgeführten Untersuchung und aufgetretenen Komplikationen erhoben. In dem halbjährigen (1. Halbjahr 2004) prospektiven Arm mit 1.491 Kathetern wurden zusätzlich noch die aussagekräftigsten Vitalparameter wie mPAP, PVR (pulmonalvenöser Widerstand), CVP (zentralvenöser Druck), CI (Cardiac Index) und die venöse Sauerstoffsättigung (sO<sub>2</sub>) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten mit einer Rate an ernststen Komplikationen von 1,1% und einer Mortalität von 0,055% einen unerwartet hohen Grad an Sicherheit. Dabei entfiel mit rund 40% der größte Anteil auf Komplikationen, die mit dem zentralvenösen Zugang assoziiert waren, wie Hämatombildung, vagale Reaktionen und Pneumothoraxbildung. An zweiter Stelle kamen mit rund 30% Komplikationen, die direkt auf die irritative Wirkung des Katheters zurückgeführt wurden, wie

tachy- und bradycarde Rhythmusstörungen sowie systemische Hypotension. Komplikationen als Nebenwirkungen der pharmakologischen Testung wie systemische Hypotension und Bronchospasmus machten zusammen rund 20% aus.

Da auch Gießen an dieser Studie beteiligt war, wurde ein Teil der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten auch in dieser Studie ausgewertet. Dabei bildete dieser Teil den größten Beitrag eines Zentrums zur Studie.

### **1.6 Zielsetzung dieser Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen bei Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei Patienten mit PH oder dem begründeten Verdacht auf PH am Universitätsklinikum Gießen zu erfassen sowie in Bezug auf die Entstehung von Komplikationen bedeutungsvolle Faktoren zu identifizieren. An möglichen Faktoren wurde neben Patientenvariablen (Alter und Geschlecht) ein Einfluss der ätiologischen Venedig-Klassen vermutet. Da Patienten mit PH häufig hämodynamisch instabil sind, wurde vermutet, dass der Einfluss der zur Reversibilitätstestung verwendeten Pharmaka einen entscheidenden Anteil an der Entstehung von SUE haben könnte, da hierbei mit z.T. sehr stark wirksamen Substanzen in ein bereits vorgeschädigtes System eingegriffen wird. Aus diesem Grunde wurde auch vermutet, dass anhand von ausgewählten Vitalparametern eine Risikoeinschätzung auch in Bezug auf die pharmakologische Testung möglich sein könnte. Aufbauend auf den für oben genannte Multicenterstudie erhobenen Daten wurden daher die Daten weiterer Rechtsherzkatheter unter Einbeziehung der Vitalparameter erhoben. Dadurch wurde die Datenmenge bedeutend vergrößert mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit des Auffindens etwaiger Einflussfaktoren zu erhöhen.

## 2 Methodik

### **2.1 Design und Patienten**

Die Arbeit gliedert sich in einen retrospektiven und einen prospektiven Anteil. Im retrospektiven Anteil wurden Katheteruntersuchungen bei pharmakologischen Testungen seit Beginn der Dokumentation 1995 bis einschließlich 2004 ausgewertet. Einschlusskriterium war hierbei das Vorliegen einer manifesten PH, definiert als eine Erhöhung des mPAP in Ruhe auf Werte >20mmHg. Im prospektiven Anteil wurden neben den Kathetern zur pharmakologischen Testung auch alle Katheter zur Überwachung und Diagnostik bei Lungenfunktionsuntersuchung und Spiroergometrie miteinbezogen. Es wurden hierbei auch Katheteruntersuchungen ausgewertet, bei denen eine manifeste PH nicht nachgewiesen werden konnte, obgleich der klinische und durch apparative Untersuchungen begründete Verdacht bestanden hatte. Der Zeitraum der prospektiven Untersuchung erstreckt sich auf das Jahr 2005 und das erste Halbjahr 2006.

Insgesamt wurden 1808 Katheteruntersuchungen bei 1020 Patienten ausgewertet. Von den 1808 Untersuchungen waren 1632 bei Patienten mit manifester PH, 149 bei Patienten mit latenter PH und 27 bei Patienten ohne PH.

Von den 1020 Patienten hatten 858 eine manifeste PH, 136 eine latente PH und 26 keine PH. Von den Patienten waren 578 (56,6%) weiblich und 442 (43,3%) männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 62 Jahren (Median, 1. Quartil 48 Jahre, 3. Quartil 69 Jahre) bzw. 58,5 Jahren (arithmetisches Mittel, Standardabweichung  $\pm 14,1$  Jahre) in einem Streubereich von 17 bis 88 Jahren.

Das untersuchte Patientengut rekrutierte sich fast ausschließlich aus Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt in stationärer Behandlung auf den beiden pneumologischen Schwerpunktstationen der Medizinischen Klinik II, Station 10 (Klinik Seltersberg) und Station Thannhäuser, des Universitätsklinikums Gießen waren.

Die Patienten wurden über den medizinisch indizierten Eingriff und die damit verbundenen Risiken in adäquater Form aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Mit der Datenerhebung zur Durchführung dieser Arbeit waren keine weiteren Belastungen oder Risiken für die Patienten verbunden. Die Arbeit wurde von der Ethikkommission des Fachbereiches genehmigt.

### **2.2 Auswertungskriterien**

#### **2.2.1 Retrospektiver Anteil**

Im retrospektiven Teil wurden die fertigen Dokumentationsarbeitsblätter der Testungen nach den folgenden Kriterien ausgewertet:

**1. Grunderkrankung.** Kann die PH auf eine zugrundeliegende Erkrankung zurückgeführt werden? Es wurden dabei aufbauend auf der Venedig-Klassifikation (s. Kap. 1.1, S.2)) nach der Ätiologie der PH folgende Gruppen gebildet:

- IPAH: Dieser Gruppe wurden Patienten zugeordnet, bei denen sich keine Hinweise auf eine verursachende Grunderkrankung oder eine familiäre Belastung finden ließen.
- APAH: Diese Gruppe beinhaltet alle anderen, mit einer bekannten Grunderkrankung assoziierten, Formen der Gruppe der PAH
- CTEPH: In dieser Gruppe befinden sich Patienten, bei denen rezidivierende Lungenembolien in der Anamnese oder die Ergebnisse von apparativen Untersuchungen auf stattgefundene Lungenembolien als Ursache der PH hinweisen.
- COPD und
- Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD): Dies sind die beiden wichtigsten Untergruppen der Klasse der hypoxie-assoziierten PH, die daher einzeln aufgeführt werden.
- PH bei Linksherzerkrankungen (LHD): hier deuten Klinik und Echokardiographiebefund auf eine Erkrankung des linken Herzens als Ursache der PH hin.
- Sonstige

**2. Pharmakologische Testung.** Diese wurde mit folgenden Substanzen durchgeführt:

- NO: Fünfminütige Inhalation von Stickstoff-Gas aus der Druckflasche über Inhalator mit einem NO-Gehalt von 20ppm in der Einatemluft
- Inhalatives Iloprost: 2,5 bis 5µg Iloprost® in destilliertem Wasser über einen Ultraschallvernebler. Applikationsdauer fünf bis acht Minuten.
- Sildenafil: 25 bis 50mg Viagra® oral
- Weitere Substanzen: Substanzen, die selten zum Einsatz kommen, wie Na-Nitroprussid i.v., Tadalafil (Cialis®) oral, Treprostenil (Remodulin®) p.i.

Desweiteren wurde der Einfluss der Applikationsreihenfolge von Iloprost und Sildenafil registriert:

- Reihenfolge: Sildenafil → Iloprost
- Reihenfolge: Iloprost → Sildenafil
- Reihenfolge: Iloprost → Sildenafil → Iloprost

**3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).** Die Definition eines SUE erfolgte gemäß der Definition der „International Conference on Harmonisation“ (ICH). Diese umfasst jedes Ereignis, das ursächlich mit dem Eingriff zusammenhing oder innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff auftrat. Es werden folgende Ereignisse unterschieden:

- Medizinisch signifikante SUE
- SUE, die eine medizinische Intervention zur Verhinderung einer Verschlechterung des Patientenzustandes nötig machen
- SUE, die eine stationäre Behandlung oder die Verlängerung einer bestehenden stationären Behandlung zur Folge haben
- Lebensbedrohliche SUE
- SUE, die den Tod oder eine dauerhafte Behinderung des Patienten verursachen

Im Falle des Vorliegens eines SUE wurden dessen genaue Art sowie die vermutete Ursache registriert:

- SUE assoziiert mit dem Katheter
- SUE assoziiert mit der pharmakologischen Testung
- SUE assoziiert mit dem venösen Zugang (Schleusenanlage)
- Keine eindeutigen Zuordnung möglich

Zusätzlich wurden noch leichtere unerwünschte Ereignisse erfasst. Diese entsprechen den ersten beiden Punkten der SUE, also medizinisch signifikante Ereignisse bzw. solche, die eine Intervention erforderlich machten, waren jedoch vom Schweregrad als leicht einzustufen. Die Summe aus SUE und leichteren unerwünschten Ereignissen bildete als UE die Basis für die explorative Datenanalyse zur Identifizierung spezifischer Risikofaktoren (s. Kap. 3.2).

### 2.2.2 Prospektiver Anteil

Für den prospektiven Abschnitt wurden die neu erstellten Dokumentationsarbeitsblätter der aktuellen Katheteruntersuchungen ausgewertet. Die Datenerhebung im prospektiven Anteil umfasste alle für den retrospektiven Abschnitt angegebenen Parameter. Zusätzlich wurden noch die folgenden Faktoren berücksichtigt:

- 1. PH.** Da bei den prospektiv erhobenen Daten ein entsprechend höherer Anteil an Ersttestungen war, die erst kurze Zeit zurücklagen, wurde die zusätzliche Option -
  - Ursache unklar - hinzugenommen, da hier zu diesem Zeitpunkt eine eindeutige ätiologische Zuordnung nicht möglich war.

Außerdem wurde das Einschlusskriterium auf Patienten ohne manifeste PH erweitert, so dass folgende zusätzliche Gruppen gebildet wurden:

- Latente PH: Hier wurden leichtere Formen der PH aufgenommen, bei denen gemäß obiger Definition der mPAP in Ruhe noch unter 20mmHg lag, unter Ergometerbelastung jedoch die Grenze von 28mmHg überschritt.
- Keine PH: Dieser Gruppe wurden Katheteruntersuchungen zugeordnet, bei denen sich der Verdacht auf PH durch die Untersuchung nicht bestätigte.

**2. Vitalparameter.** Es wurden für alle Katheter die folgenden Daten erhoben:

- CVP
- mPAP
- mSAP (mittlerer systemarterieller Druck)
- CI
- PVR
- Venöse sO<sub>2</sub>

## **2.3 Material**

### **2.3.1 Monitorsystem**

Verwendet wurde der Monitor V24C der Firma Agilens mit einem Monitoringset zur venösen Blutdruckmessung der Firma Braun. Angeschlossen waren Module zur Bestimmung von EKG (3-Kanal-EKG), SPO<sub>2</sub>/PLETH (über Pulsoxymetrie), systemischem Blutdruck (über Manschette), HZV und Druck (PA). Das HZV wurde mit Hilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt. Verwendet wurde dazu das „CO-Set +“ der Firma Edwards Lifesciences, ein geschlossenes Injektatverabreichungssystem für gekühltes Injektat mit einer Injektionslösung aus eisgekühlter physiologischer Kochsalzlösung.

### **2.3.2 Katheter**

Bei den verwendeten Kathetern handelte es sich um 7F-Swan-Ganz-Katheter der Firma Edwards Lifesciences mit einer Länge von 110 cm. Die Anlage erfolgte über ein Intradyn 8F Basic Intensive Care Kit der Firma Braun.

### **2.3.3 Applikatoren**

Für die NO-Gas-Inhalation wurde eine Mischung aus NO- und Stickstoff-Gas aus der Druckflasche mit einer Konzentration von 20ppm NO über das Inhalationssystem ILO-NEB<sup>®</sup> der Firma NEBU-TEC<sup>®</sup> verwendet. Die Iloprostinalation erfolgte mit Hilfe des Mikroprozessor-kontrollierten mobilen Ultraschallverneblers Optineb<sup>®</sup>-ir der Firma NEBU-TEC<sup>®</sup>.

## **2.4 Versuchsablauf**

### **2.4.1 Allgemeiner Messablauf**

Im Verlauf einer Katheteruntersuchung wurden bis zu 15-20 Einzelmessungen durchgeführt. Bei diesen Messungen wurden stets die gleichen hämodynamischen Parameter erhoben. Im Folgenden soll dieser Messablauf und die Datengewinnung kurz beschrieben werden.

Zu Beginn jeder Messung erfolgte die Bestimmung des HZV mit Hilfe der Thermodilutionsmethode. Zur einmaligen Bestimmung des HZV wurden mindestens drei Injektionen durchgeführt und über das Monitorsystem der Mittelwert der gemessenen Werte bestimmt, bei stärker differierenden Einzelwerten wurden weitere Messungen durchgeführt.

Die Bestimmung der Druckwerte mPAP und CVP erfolgte durch direktes Ablesen bzw. nach Umschalten der Verbindung vom Druckaufnehmer zum distalen Lumen auf das proximale Lumen (Vorhof) am Monitoringsystem. Zur Messung des pulmonalarteriellen Wedge-Druckes (PAWP) wurde der Ballon an der Katheterspitze vorsichtig bis zum Abfallen der Druckkurve aufgeblasen und der nach einigen Sekunden konstante Wert registriert.

Der systemische Druck wurde, sofern kein arterieller Zugang bestand, automatisch über eine Blutdruckmanschette gemessen. Außerdem wurden Blutgasanalysen (BGA) von gemischtvenösem Blut aus der Pulmonalarterie (Abnahme über distales Lumen) sowie von mit Rheumon®-Salbe arterialisiertem Blut aus dem Ohrläppchen bzw. bei bestehendem arteriellem Zugang aus diesem entnommenem arteriellem Blut durchgeführt.

### **2.4.2 Vorbereitungen**

Vor Beginn der Testung wurde sichergestellt, dass der Patient am Morgen der Testung keine pulmonal vasoaktiven Medikamente genommen hatte und sich sein Quickwert im Bereich >70% befand. Vor der Punktion wurde das komplette System entlüftet, indem mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült wurde. Die Punktion erfolgte stets in der V. jugularis. Für das Procedere der Katheteranlage und des Einschwemmprozesses sei hier auf entsprechende Fachliteratur verwiesen. Im Anschluss an den Einschwemmvorgang erfolgte die Kalibrierung des Systems in Bezug auf die Höhe der Öffnung zur Atmosphäre mit Anpassung an die Höhe des Herzens des Patienten. Nach einer ca. fünfminütigen Ruhephase erfolgte die erste Basismessung, nach weiteren fünf Minuten eine zweite. Zeigten sich zwischen den beiden Messergebnissen keine großen Unterschiede, konnte von einer stabilen hämodynamischen Situation ausgegangen und mit der pharmakologischen Testung begonnen werden, andernfalls erfolgte eine weitere Basismessung.



### 2.4.3 Pharmakologische Testung

Am Beginn der Reversibilitätstestung stand immer die Inhalation von zwei Litern O<sub>2</sub>/min über fünf Minuten über eine Nasenbrille. Nach diesen fünf Minuten erfolgte noch unter O<sub>2</sub>-Inhalation die erste Messung. Im Anschluss daran wurde nach kurzer Übergangszeit die NO-Inhalation gestartet und nach fünf Minuten wiederum unter fortgesetzter Inhalation eine Messung durchgeführt.

Die Reihenfolge der weiteren Testungen war von Patient zu Patient unterschiedlich; es wird hier der häufigste Ablauf mit der Reihenfolge Iloprostinhalation gefolgt von Sildenafilgabe beschrieben.

Die Iloprostinhalation erfolgte zur Vermeidung systemischer Hypotonien abhängig vom systemischen Blutdruck mit unterschiedlichen Dosierungen und Applikationszeiten (s.o). Gemessen wurde unmittelbar im Anschluss an die Inhalation sowie nach 5, 10, 20, 30 und evt. 45 Minuten.

Die orale Gabe von 25 bzw. 50mg Sildenafil erfolgte direkt im Anschluss an die letzte Iloprost-Messung. Die Messzeitpunkte waren hier nach 15, 30, 45 und 60 Minuten.

Anschließend erfolgte die Entfernung des Katheters mit fünfminütiger Kompression der Punktionsstelle und Anlage eines Kompressionsverbandes.

### 2.4.4 Kathetergestützte Lungenfunktionsuntersuchung und Spiroergometrie

Bei dieser Untersuchung wurden mit Ausnahme von O<sub>2</sub> und NO keine pharmakologischen Testsubstanzen appliziert. Stattdessen wurden bei in situ liegendem Katheter die Lungenfunktionsparameter wie Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe bestimmt und im Falle der Spiroergometrie der Einfluss der Belastung auf diese sowie den mPAP bestimmt. Die Bestimmung des HZV erfolgte hierbei ausschließlich nach dem Fickschen Prinzip.

## 2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte durch die Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Leiter Dr. Bödeker) am Institut für Medizinische Informatik.

### 2.5.1 Deskriptive Auswertung

Die Verteilung aller beobachteten Parameter wird getrennt nach dem Auftreten eines UEs tabellarisch dargestellt. Da nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, werden für die stetigen Parameter der Stichprobenumfang, das Minimum und Maximum, das 1. und 3. Quartil und der Median angegeben. Um eine Vergleichbarkeit mit Werten aus der Literatur zu ermöglichen, werden außerdem auch der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.

Für diskrete kategoriale Variablen werden der Stichprobenumfang und die absolute und relative

Häufigkeit der einzelnen Kategorien bezogen auf den Stichprobenumfang in der Gruppe angegeben.

Da für einige Parameter die Merkmalsausprägungen nicht aller Patienten vorlagen, schwanken die Stichprobenumfänge zwischen den einzelnen Parametern.

### 2.5.2 Inferenzstatistische Auswertung

Die Analyse der beobachteten Daten erfolgt im explorativen Sinn, d.h. die unter der Annahme, dass kein Unterschied bzw. Zusammenhang vorliegt, berechnete Wahrscheinlichkeit für das beobachtete oder ein extremeres Ereignis kann als ein Maß für die Reproduzierbarkeit bzw. Evidenz der Ergebnisse angesehen werden.

Mit Hilfe der logistischen Regression wurden verschiedene Modelle untersucht, die zur Ermittlung möglicher, das Auftreten eines UEs erklärender Variablen dienen sollten.

Zur Beschreibung des Chancenverhältnisses bezüglich des Auftretens eines UEs zwischen den Merkmalsausprägungen der interessierenden Variablen wird das Odds Ratio und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Ebenso wird für die globale Häufigkeit, mit der ein UE bzw. ein SUE in dem Kollektiv auftritt, das exakte 95%-Konfidenzintervall berechnet.

### 2.5.3 Verwendete Software

Die Daten wurden in einer Microsoft © Excel Tabelle erfasst und mit SAS V 9.1.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) ausgewertet.

### 3 Ergebnisse

Die folgende Darstellung der Ergebnisse gliedert sich in zwei Hauptkapitel. In Kapitel 3.1 werden zunächst die Ergebnisse der Auswertung der gesamten Datenmatrix **deskriptiv** dargestellt und dabei auch die **klinische Einschätzung** der SUE mit einbezogen. Diese Ergebnisse beziehen sich, mit Ausnahme der hämodynamischen Parameter, auf alle in die Studie aufgenommenen Untersuchungen einschließlich Mehrfachuntersuchungen bei den selben Patienten.

In Kapitel 3.2 wird mit Hilfe einer **explorativen Datenanalyse** nach Hinweisen auf **Ursachen** für die beobachteten SUE gesucht. Hierbei wurde nur eine Untersuchung pro Patient aufgenommen, so dass sich die Gesamtzahl der Untersuchungen dementsprechend reduziert.

#### **3.1 Deskriptive Darstellung der Ergebnisse**

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 1808 Katheter von 1020 Patienten ausgewertet. Davon waren 578 Patienten (56,6%) weiblich und 442 (43,3%) männlich, was einem Verhältnis von 1,3:1 entspricht. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 62 Jahren (Median, 1. Quartil 48 Jahre, 3. Quartil 69 Jahre) bzw. 58,5 Jahren (arithmetisches Mittel, Standardabweichung  $\pm 14,1$  Jahre) mit einem Streubereich von 17 bis 88 Jahren.

Von den 1020 Patienten hatten 136 eine latente PH, und bei 26 Patienten wurde keine PH nachgewiesen. Bei 858 Patienten lag eine manifeste PH vor.

Die Verteilung der Patienten mit manifester PH auf die aufbauend auf die Klassen der Venedig-Klassifikation nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Klassen zeigt Tabelle 3.1.

	Gesamt	IPAH	APAH	CTEPH	COPD	ILD	LHD	Sonstige	Unklar
Patienten	858	159	187	236	59	142	50	3	22
Prozent	100	18,5	21,8	27,5	6,9	16,6	5,8	0,3	2,6

**Tab. 3.1** Verteilung der Patienten auf die aufbauend auf die Klassen der Venedig-Klassifikation nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Klassen. IPAH: Idiopathische PH; APAH: Pulmonalarterielle Hypertonie; CTEPH: Chronisch-thromboembolische PH; COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; LHD; Linksherzerkrankungen

Die häufigste Diagnose in der Studienpopulation war mit 40,3% die PAH als Summe von IPAH und APAH. An zweiter Stelle kommt die CTEPH mit 27,5%, gefolgt von der ILD mit 16,6%. COPD und Linksherzerkrankungen zählen mit 6,9% und 5,8% zu den selteneren Ursachen der PH.

### 3.1.2 Studienphasen

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtzahl der 1808 Katheter.

Von diesen 1808 Kathetern entfallen 925 auf den retrospektiven und 884 auf den prospektiven Anteil. Die Verteilung der Katheter auf die Zeiträume sowie auf Patienten mit manifester, latenter und ohne PH zeigt Tabelle 3.2.

	Manifeste PH	Latente PH	Keine PH	Gesamt
Retrospektiver Zeitraum 1/2000-12/2004	925			925
Prospektiver Zeitraum 1/2005-6/2006	707	149	27 <sup>1</sup>	883
Gesamter Zeitraum 1/2000-6/2006	1632	149	27 <sup>1</sup>	<b>1808</b>

**Tab. 3.2** Anzahlen der Katheter im retrospektiven und prospektiven Studienzeitraum sowie Verteilung auf Patienten mit manifester PH, latenter PH und ohne PH. Die Differenz zu den oben erwähnten 26 Patienten ohne PH ergibt sich durch eine Doppeltestung, bei der zunächst keine erhöhten Druckwerte festgestellt werden konnten, im Verlauf jedoch wegen weiter zunehmender Klinik eine erneute Untersuchung durchgeführt wurde.

### 3.1.3 Pharmakologische Testung

Insgesamt wurden bei 87,2% der Katheter pharmakologische Testungen durchgeführt. Im retrospektiven Zeitraum lag die Rate mit 96,1% höher als im prospektiven Zeitraum (77,9%).

Tabelle 3.3 zeigt einen Überblick über die verwendeten Testsubstanzen und die Häufigkeit der Verwendung der einzelnen Substanzen im prospektiven und retrospektiven Zeitraum.

	Gesamt	NO	Iloprost	Sildenafil	Andere
Retrospektiver Zeitraum 1/2000-12/2004	889	796 (89,5%)	614 (69,1%)	553 (62,2%)	322 (36,2%)
Prospektiver Zeitraum 1/2005-6/2006	689	672 (97,5%)	301 (43,7%)	456 (66,2%)	106 (15,4%)
Gesamter Zeitraum 1/2000-6/2006	1578	1468 (93,0%)	915 (58,0%)	1009 (63,9%)	428 (27,1%)

**Tab. 3.3** Häufigkeit der verwendeten pharmakologischen Testsubstanzen im retrospektiven und prospektiven Abschnitt. Prozent bezogen auf die Anzahl aller pharmakologischen Testungen im jeweiligen Zeitraum

Die am häufigsten verwendete Testsubstanz war NO (93%), gefolgt von Sildenafil und Iloprost (63,9 bzw. 58%).

### 3.1.4 Hämodynamik

Eine Übersicht über die durchschnittlichen hämodynamischen Werte der Patienten aus Untersuchungen im prospektiven Abschnitt geben Tabellen 3.4 a+b.

	CVP	mPAP	mSAP	CI	PVR	venSO <sub>2</sub>
Median alle Patienten	<b>5</b> [3/9] (-10-43)	<b>35</b> [23/47] (9-106)	<b>90</b> [80,8/102] (60-139)	<b>2,4</b> [2/2,9] (0,7-5,3)	<b>423</b> [243/739] (34-3539)	<b>65,3</b> [60,4/70] (26,6-96,4)
Median manifeste PH	<b>6</b> [4/9,8] (-6-43)	<b>40</b> [31/51] (17-106)	<b>89</b> [80/98] (60-139)	<b>2,4</b> [2/2,9] (0,7-5,3)	<b>526</b> [344/856] (41-3539)	<b>64,3</b> [59/63,3] (26,6-94,2)
Normwert	<b>0-10</b>	<b>10-20</b>	<b>70-105</b>	<b>&gt;3,5</b>	<b>50-200</b>	<b>70-80</b>

**Tab. 3.4 a Median der erhobenen hämodynamischen Parameter mit [1. Quartil/ 3. Quartil] und (Streubereich).** CVP: Zentralvenöser Druck (mmHg); mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); mSAP: mittlerer systemischer Druck (mmHg); CI: Cardiac Index (l/min/m<sup>2</sup>); PVR: pulmonalvasculärer Widerstand (dynes·s·cm<sup>-5</sup>); venSO<sub>2</sub>: gemischte venöse Sauerstoffsättigung (%)

	CVP	mPAP	mSAP	CI	PVR	venSO <sub>2</sub>
Mittelwert alle Patienten	<b>6,5±5,2</b> (-10-43)	<b>38,1±16,6</b> (9-106)	<b>89,9±14,3</b> (60-139)	<b>2,4±0,7</b> (0,7-5,3)	<b>587,9±467,0</b> (34-3539)	<b>64,0±8,3</b> (26,6-96,4)
Mittelwert manifeste PH	<b>7,2±5,3</b> (-6-43)	<b>43,1±14,7</b> (17-106)	<b>88,7±14,6</b> (60-139)	<b>2,4±0,7</b> (0,7-5,3)	<b>686,6±465,5</b> (41-3539)	<b>63,2±8,3</b> (26,6-94,2)
Normwert	<b>0-10</b>	<b>10-20</b>	<b>70-105</b>	<b>&gt;3,5</b>	<b>50-200</b>	<b>70-80</b>

**Tab. 3.4 b Arithmetischer Mittelwert der erhobenen hämodynamischen Parameter ± Standardabweichung (Streubereich).** CVP: Zentralvenöser Druck (mmHg); mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); mSAP: mittlerer systemischer Druck (mmHg); CI: Cardiac Index (l/min/m<sup>2</sup>); PVR: pulmonalvasculärer Widerstand (dynes·s·cm<sup>-5</sup>); venSO<sub>2</sub>: gemischte venöse Sauerstoffsättigung (%)

Es finden sich im untersuchten Gesamtkollektiv sowohl bei Median als auch beim arithmetischen Mittelwert eine massive Erhöhung des PVR sowie des mPAP. Der CI zeigt mit durchschnittlich 2,4 l/min/m<sup>2</sup> eine deutlich reduzierte Herzleistung an. Die venöse Sauerstoffsättigung ist mit 64 bzw. 65,3% im Schnitt nur leicht unterhalb der Norm. CVP und mSAP befinden sich im mittleren Normbereich.

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv findet sich in der Gruppe der Patienten mit manifester PH eine weitere deutliche Erhöhung des PVR, des mPAP und des CVP.

Um eine Vergleichbarkeit mit Werten aus der Literatur zu ermöglichen, wird im Folgenden nur noch das arithmetische Mittel verwendet.

### 3.1.5 Unerwünschte Ereignisse

#### 3.1.5.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bei den 1808 Kathetern 48 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Dies entspricht einer absoluten Rate an ernststen Komplikationen von 2,7%.

Die Verteilung der SUE auf den retrospektiven- und prospektiven Abschnitt sowie auf manifeste und latente PH und Patienten ohne PH zeigt Tabelle 3.5.

	Manifeste PH	Latente PH	Keine PH	Gesamt
Retrospektiver Zeitraum 1/2000-12/2004	31 3,4%			31
Prospektiver Zeitraum 1/2005-6/2006	15 2,1%	0 0%	2 7,4%	17 1,9%
Gesamter Zeitraum 1/2000-6/2006	<b>46</b> <b>2,8%</b>	0 0%	2 7,4%	<b>48</b> <b>2,7%</b>

Tab. 3.5 Verteilung der SUE auf die beiden Studienzeiträume und die Katheter bei Patienten mit manifester, latenter und keiner PH und Prozent bezogen auf alle Katheter des jeweiligen Zeitraumes und der Gruppe.

Es zeigt sich im retrospektiven Zeitraum eine mit 3,4% deutlich höhere Komplikationsrate als im prospektiven Zeitraum (2,1% der manifesten PH bzw. 1,9% aller Katheter). Die Komplikationsrate bei Patienten mit manifester PH über den gesamten Zeitraum liegt mit 2,8% erwartungsgemäß etwas höher als die absolute Rate über alle Katheter unter Miteinbeziehung der latenten PH und der Katheter bei Patienten ohne PH (2,7%). Bei den 149 Katheteruntersuchungen bei Patienten mit latenter PH wurden keine SUE beobachtet. Aufgrund der geringen Fallzahl von 27 Kathetern ergibt sich bei Patienten mit normalen pulmonalarteriellen Druckverhältnissen bei zwei SUE die sehr hohe Rate an 7,4%.

### 3.1.5.2 Leichte unerwünschte Ereignisse

Bei der vergleichenden Betrachtung der **leichten** unerwünschten Ereignisse ergibt sich, abgesehen von dieser letzten Gruppe, ein ähnliches Bild (s. Tab. 3.6).

	Manifeste PH	Latente PH	Keine PH	Gesamt
Retrospektiver Zeitraum 1/2000-12/2004	31 3,4%			31
Prospektiver Zeitraum 1/2005-6/2006	9 1,3%	2 1,3%	1 3,7%	12 1,4%
Gesamter Zeitraum 1/2000-6/2006	40 2,5%	2 1,3%	1 3,7%	<b>43</b> <b>2,4%</b>

Tab. 3.6 Verteilung der leichten unerwünschten Ereignisse auf die beiden Studienzeiträume und die Katheter bei Patienten mit manifester, latenter und keiner PH und Prozent bezogen auf alle Katheter des jeweiligen Zeitraumes und der Gruppe.

Die gesamte Rate an leichten unerwünschten Ereignissen lag mit 2,4% in einem ähnlichen Bereich wie die der SUE. Auch hier ergab sich für den retrospektiven Zeitraum mit 3,4% eine höhere Rate als im prospektiven Zeitraum (1,3% der manifesten PH bzw. 1,4% aller Katheter).

### 3.1.5.3 Klinische Einschätzung des Schweregrades von SUE

Tabelle 3.7 zeigt eine Übersicht über die klinische Beurteilung des Schweregrades und die Häufigkeit der aufgetretenen SUE.

	Retrospektiver Zeitraum 1/2000-12/2004	Prospektiver Zeitraum 1/2005-6/2006	Gesamter Zeitraum 1/2000-6/2006
Tod	0	2 (1)	2 (1)
Lebensbedrohliche Ereignisse	1	0	1
Intervention erfordernde Ereignisse	20	8 (7)	28 (27)
Medizinisch signifikante Ereignisse	10	7	17

**Tab. 3.7 Art und Verteilung der aufgetretenen SUE auf den retrospektiven und prospektiven Studienabschnitt.** In Klammern die Werte unter ausschließlicher Berücksichtigung der manifesten PH.

Die häufigsten SUE waren im retrospektiven wie im prospektiven Studienabschnitt solche, die eine Intervention zur Verhinderung einer Verschlechterung des Patientenzustandes erforderlich machten, gefolgt von als medizinisch signifikant eingestuften Ereignissen. Ein lebensbedrohliches Ereignis wurde nur einmal im retrospektiven Zeitraum registriert. Im prospektiven Zeitraum kam es in zwei Fällen während oder nach der Katheteruntersuchung zu Entwicklungen, die zu einem tödlichen Ausgang führten.

### 3.1.5.4 Klinische Einschätzung der Ursache von SUE

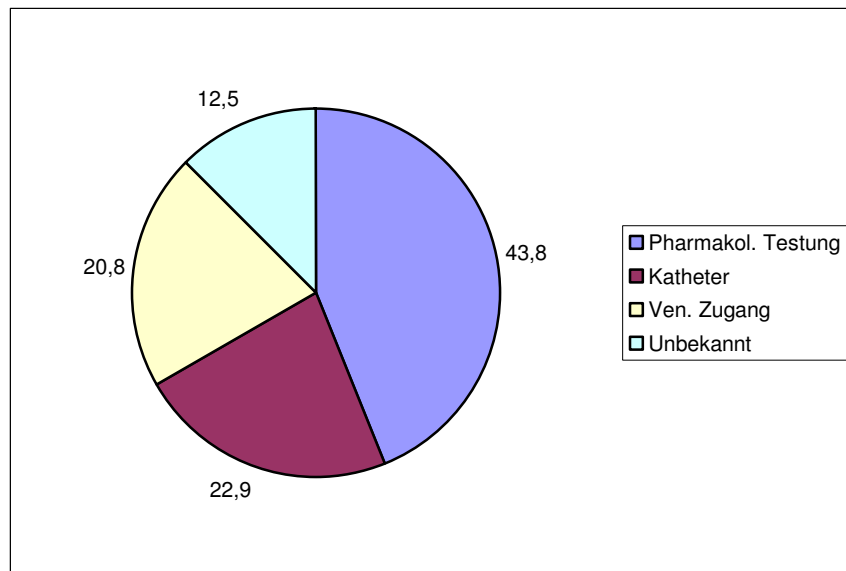
Einen Überblick über die Art und Ursache, auf die das jeweilige SUE nach klinischer Einschätzung zurückgeführt werden konnte, zeigt Tabelle 3.8.

<b>Ursache und Art des SUE</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Beschreibung und Intervention</b>
<b>SUE bedingt durch pharmakol. Testung</b> <span style="float: right;">21 ≈ 43,8% (45,7%)</span>		
Systemische Hypotonie	8	Systolischer Blutdruck < 70mmHg oder interventionsbedürftige Klinik in fünf Fällen nach Iloprost, nach Sildenafil in einem Fall und unter der Kombination in einem Fall; in einem Fall nach Natriumnitroprussid. Kompensation nach Gabe von Atropin i.v. in zwei Fällen und Katecholaminen i.v. in einem Fall, in den übrigen Fällen unter Volumensubstitution und symptomatischer Therapie
Pulmonale Stauung, Lungenödem	6	Rückbildung nach Lasix i.v. in allen Fällen und Berotec p.i. in einem sowie Nitraten und Ebrantil in einem weiteren Fall.
Bronchiale Obstruktion	4	Nach Inhalation von Iloprost und Treprostenil in je zwei Fällen. Sistieren nach Berotec p.i. in allen Fällen, kombiniert mit Prednisolon i.v. und Lasix i.v. in je einem Fall
Bradykardie	2	Normalisierung nach Atropin i.v. und Volumenzufuhr in beiden Fällen
Hypoxämie	1	Nach Iloprostinhalation unter acht Litern Sauerstoff Sättigungsabfall auf 74%, nach Abbruch der Inhalation Kompensation
<b>Direkt Katheterinduzierte SUE</b> <span style="float: right;">11 (9) ≈ 22,9% (19,6%)</span>		
Tachykarde Herzrhythmusstörungen	7 (6)	Supraventrikuläre Tachykardie in zwei Fällen, eine Reentrytachykardie bei WPW-Syndrom, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen in je einem Fall, nicht genauer bezeichnet in zwei Fällen. In drei Fällen spontanes sistieren, in den übrigen Fällen nach Carotisdruck oder Valsalva-Manöver
Rechtsschenkelblockbildung	2	Spontane Rückbildung nach Katheterentfernung in beiden Fällen
Pulmonale Druckspitze bei systemischer Hypotonie und Hypoxämie	1	Rückbildung unter 15 L Sauerstoff/min
Hämorrhagischer Schock und Multiorganversagen nach PA-Ruptur	1 (0)	Tod nach dreitägiger intensivmedizinischer Behandlung im therapierefraktären hämorrhagischen Schock
<b>SUE bedingt durch venösen Zugang</b> <span style="float: right;">10 ≈ 20,8% (21,7%)</span>		
Vagale Reaktion, Hypotonie	4	In zwei Fällen als Reaktion auf Katheterentfernung. Kompensation nach Gabe von Atropin in drei Fällen und Arterenol in einem Fall
Hypertensive Krise	2	In beiden Fällen bei Kathetereinlage. Kompensation nach Anlage eines Nitroperfusors und/oder Gabe von Digoxin; bei Lungenödem in einem Fall Lasix i.v.
Hämatombildung an Punktionsstelle	2	Spontane Rückbildung in beiden Fällen
Dyspnoe, Hypoxämie unter Kathetereinlage	1	Rückbildung nach 20mg Lasix i.v.
Bradykardie nach Katheterentfernung	1	Normalisierung nach einer Ampulle Atropin i.v.
<b>SUE ohne eindeutige Ursache</b> <span style="float: right;">6 ≈ 12,5% (13,0%)</span>		
Bradykardie	3	In einem Fall Verstärkung einer vorbestehenden Bradykardie, in zwei Fällen spontane Bildung ohne erkennbaren Auslöser, in allen Fällen Frequenznormalisierung nach Atropin i.v.
Tachykarde Herzrhythmusstörungen	2	Supraventrikuläre Tachykardie ohne konkreten Auslöser in einem Fall, Frequenznormalisierung nach Kaliumsubstitution; in einem Fall paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, sistieren nach 5mg Verapamil
Herz-Kreislauf-Versagen	1	Nach Entfernung des Katheters Reanimationspflichtigkeit und Tod im katecholaminrefraktären Herz-Kreislaufversagen

**Tab. 3.8 Übersicht über Ursache und Art der SUE sowie Beschreibung der einzelnen SUE, Interventionen und Outcome.** In Klammern die Werte unter ausschließlicher Berücksichtigung der manifesten PH.



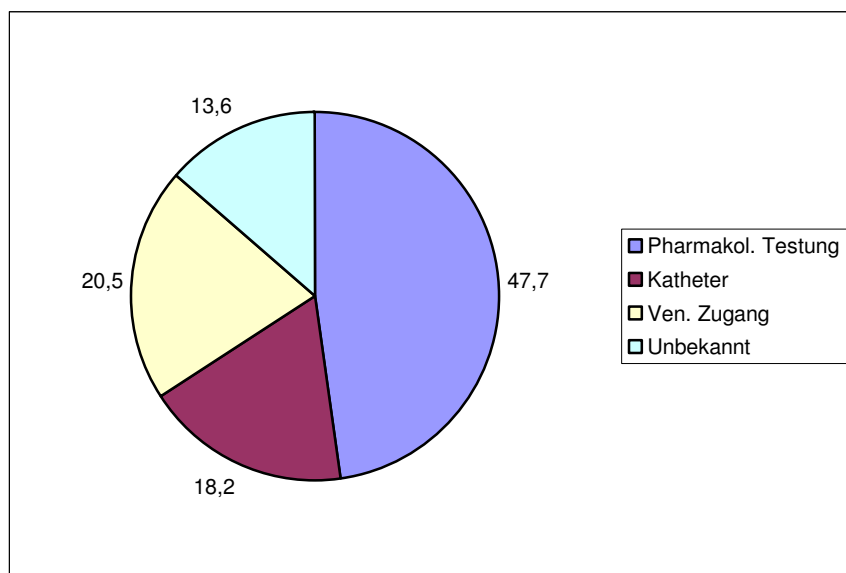
Als häufigster Auslöser der SUE findet sich der Einfluss der pharmakologischen Testung (43,8% bzw. 45,7% bei ausschließlicher Betrachtung der SUE bei Patienten mit manifester PH), gefolgt vom direkten Einfluss des Katheters (22,9% bzw. 19,6%) und dem venösen Zugang (20,8% bzw. 21,7%). Abbildung 3.1 zeigt eine grafische Darstellung der Verteilung.



**Abb. 3.1** Prozentuale Verteilung aller SUE auf die nach klinischen Kriterien vermutete Ursache.

Es zeigt sich ein deutliches Überwiegen des durch die pharmakologische Testung ausgelösten Teils der SUE. Komplikationen durch den Katheter und den venösen Zugang sind annähernd gleich häufig.

Die obigen Betrachtungen schließen alle durchgeführten Katheter ein, unabhängig von der Tatsache, ob eine pharmakologische Testung durchgeführt wurde oder nicht. Da aber natürlich Komplikationen nur dann durch die pharmakologische Testung bedingt sein können, wenn auch eine solche durchgeführt wurde, sind die obigen Ergebnisse vom Anteil an pharmakologischen Testungen an den insgesamt durchgeführten Katheteruntersuchungen abhängig. Dieser Anteil liegt unter den ausgewerteten Kathetern bei 87%. Um diese Abhängigkeit aufzulösen, werden im Folgenden nur die Katheter betrachtet, bei denen eine pharmakologische Testung durchgeführt wurde. Einen Überblick zeigt Abbildung 3.2.



**Abb. 3.2** Prozentuale Verteilung der SUE, die bei Katheteruntersuchungen mit pharmakologischer Testung auftraten, auf die nach klinischen Kriterien vermutete Ursache

Es zeigt sich bei dieser Betrachtung ein noch deutlicheres Überwiegen des durch pharmakologische Testung bedingten Anteils an den SUE. Nach klinischer Einschätzung kann also die pharmakologische Testung als mit Abstand häufigste Ursache von SUE angesehen werden, gefolgt von dem Einfluss des Katheters und dem des venösen Zugangs zu ungefähr gleichen Teilen.

Das häufigste durch pharmakologische Testung ausgelöste SUE (s. Tab. 3.8, S. 26) war die systemische Hypotonie, gefolgt von Symptomen pulmonaler Stauung wie Dyspnoe und Lungenödem sowie bronchialer Obstruktion als Reaktion auf inhalative Prostanoiden.

Häufigste durch den Katheter ausgelöste Komplikationen waren tachykarde Herzrhythmusstörungen sowie neu aufgetretene Rechtsschenkelblöcke.

Als Komplikation der venösen Punktion und der Schleusenanlage wurden vagale Reaktionen sowie seltener hypertensive Krise und Hämatom an der Punktionsstelle beobachtet.

Einige SUE ließen sich keinem eindeutigen Auslöser zuordnen; diese bestanden in bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen, die sich spontan bildeten oder aus einer vorbestehenden Störung behandlungsbedürftig verstärkten.

Alle bisher beschriebenen SUE bildeten sich spontan vollständig zurück oder waren durch adäquate Interventionen gut beherrschbar.

Insgesamt wurden bei den 1808 ausgewerteten Katheteruntersuchungen zwei Komplikationen mit tödlichem Ausgang beobachtet. Dies entspricht einer verfahrensassoziierten Mortalität von 0,11%. Bei einem der beiden Patienten wurden bei der Untersuchung keine erhöhten pulmonalen Druckwerte festgestellt. Wird also die Mortalität unter dem Einschlusskriterium des Vorliegens einer manifesten PH betrachtet, dürfen nur 1632 (s. Tab. 3.1) der Katheteruntersuchungen

betrachtet werden. Daraus ergibt sich bei einem tödlichen Ereignis eine Mortalität von 0,06%.

Der eine der Fälle ließ sich eindeutig auf den Katheter als ursächlichen Faktor zurückführen. Bei einer 77jährigen Patientin kam es während der Katheteruntersuchung zur Abklärung des Verdachtes auf pulmonale Hypertonie (Duplexsonografisch bestimmter systolischer PAP 59mmHg) bei bekannter COPD mit progredienter Dyspnoe zur Ruptur eines pulmonalarteriellen Gefäßes mit Entwicklung von Hämoptysen und einem einseitigen Hämatothorax. Trotz sofortiger intensivmedizinischer Versorgung verstarb die Patientin nach drei Tagen im therapierefraktären hämorrhagischen Schock. Die gemessenen pulmonalen Druckwerte lagen im oberen Normbereich. Die Ursache des anderen Falles ist unklar. Es handelte sich um einen 29jährigen Patienten mit IPAH und massiv erhöhten pulmonalarteriellen Druck- und Widerstandswerten. Nach einer regulär verlaufenen Katheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung und bereits wieder entferntem Katheter wurde der Patient noch im Testungsraum kollaptisch und schließlich reanimationspflichtig und verstarb im katecholaminrefraktären Herz-Kreislaufversagen.

### **3.2 Suche nach möglichen Einflussfaktoren für das Auftreten eines UE/SUE**

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der explorativen Datenanalyse vorgestellt werden. Ziel dieser Analyse war die Identifizierung möglicher Einflussfaktoren auf das Auftreten eines UE. Wie bereits erwähnt wurde hierbei zur Vermeidung einer Vermischung von inter- und intraindividuelle Variabilität nur eine Untersuchung pro Patient aufgenommen, so dass sich die Zahl der Untersuchungen auf die der Patienten (n=1020) reduziert. Unter diesen 1020 Untersuchungen traten in 54 Fällen (5,3%) unerwünschte Ereignisse (UE) auf, von denen 28 (2,7%) als schwerwiegend (SUE) eingestuft wurden. Da die Anzahl der SUE für die Durchführung einer explorativen Datenanalyse nicht ausreichend war, wurden hierfür alle UE verwendet, also SUE und die leichteren UE. In den grafischen Darstellungen sind die SUE zur besseren Vergleichbarkeit extra aufgeführt, jedoch beziehen sich die angegebenen p-Werte stets auf die Ergebnisse der multivariaten Analyse der UE.

In das verwendete statistische Modell wurden zunächst alle untersuchten Variablen, also die verwendeten Pharmaka, die Vitalparameter, die ätiologischen Klassen sowie die Patientenvariablen Alter und Geschlecht, aufgenommen. Es zeigte sich jedoch, dass eine Betrachtung aller Variablen nicht nötig bzw. sinnvoll war. Da zudem eine Datenanalyse mit einer so hohen Anzahl an Einzelvariablen angesichts der relativ geringen Anzahl an UE nicht möglich war, wurde der Einschluss der Variablen ins Modell wie im Folgenden dargestellt überarbeitet.

Zur Reduktion der Variablenmenge wurden die nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten

sechs Klassen der PH auf die vier Hauptklassen der Venedig-Klassifikation PAH, PH bei Linksherzerkrankungen, PH bei hypoxischen Lungenerkrankungen und CTEPH reduziert. Hierzu wurden die zuvor getrennt betrachteten Gruppen IPAH und APAH, sowie COPD und ILD, zusammengefasst, wodurch die Aufteilung wieder der der Venedig-Klassifikation entspricht.

Bezüglich der Pharmaka zeigte sich bei der Betrachtung der Sammelgruppe „weitere Substanzen“, dass hier Pharmaka mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften zusammengefasst waren. Dies ließ die Betrachtung als Gruppe nicht sinnvoll erscheinen. Da die einzelnen Substanzen aus dieser Gruppe jedoch für eine Einzelbetrachtung zu selten verwendet worden waren, wurde beschlossen, diese Gruppe aus dem Modell zu entfernen und Testungen mit Verwendung dieser Pharmaka auszuschließen.

Desweiteren wurde vermutet, dass der Einfluss von NO-Gas auf die Entwicklung von UE vernachlässigbar sei. Diese Vermutung stützt sich auf die bekannten pharmakologischen Eigenschaften von NO als körpereigenem kurzwirksamem Vasodilatator, der in relativ geringer Dosierung (20ppm) über kurze Zeit (5 min) appliziert wurde. Bestätigt wurde diese Annahme durch die eigenen klinischen Beobachtungen bei den Testungen sowie durch Angaben aus der Literatur, die bei meist deutlich höheren Dosierungen (80ppm) von NO über keine UE berichten [65-67]. Aufgrund der kurzen Wirksamkeit und der Beachtung der Abklingzeit sind auch keine additiven Wirkungen auf die Effekte der anderen Pharmaka zu erwarten. Da NO als Kombination mit anderen Pharmaka in über 90% der Testungen zum Einsatz gekommen war, konnten durch diesen Schritt wesentlich höhere Fallzahlen in den Gruppen erzielt werden, in denen nur ein Pharmakon verwendet wurde.

Dadurch reduziert sich die Anzahl der Variablen bezüglich der Pharmaka auf die beiden Substanzen Iloprost und Sildenafil sowie die Kombinationen beider in verschiedenen Applikationsreihenfolgen. Bei der Überprüfung der verschiedenen Modelle mit Hilfe der logistischen Regression fanden sich jedoch keine Hinweise auf einen Einfluss der *Reihenfolge* der Kombinationen auf die Häufigkeit des Auftretens von UE, so dass die Reihenfolge der Kombination in späteren Modellen nicht mehr berücksichtigt wurde.

Auch bezüglich der untersuchten Vitalparameter fanden sich keine Hinweise auf einen Einfluss auf das Entstehen von UE, so dass auch diese im Modell nicht berücksichtigt wurden.

Mit den verbleibenden Variablen wurde eine weitere logistische Regression mit dem Ziel der Identifizierung von Variablen, die in einem Zusammenhang mit dem Auftreten eines UE stehen, durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Analyse in Bezug auf die einzelnen Variablen dargestellt sowie monovariat anhand von Graphiken die Verteilungen der UE auf die

einzelnen Variablen verdeutlicht.

Diese Analysen beziehen sich auf alle untersuchten Patienten, einschließlich derer mit latenter PH und ohne PH. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Letztere bei der monovariaten Betrachtung nicht gesondert aufgeführt; bei der multivariaten statistischen Analyse wurde dieser Unterschied jedoch registriert.

### 3.2.1 Patientenalter

Abbildung 3.3 zeigt die Altersverteilung und die Häufigkeit der UE in den Altersklassen.

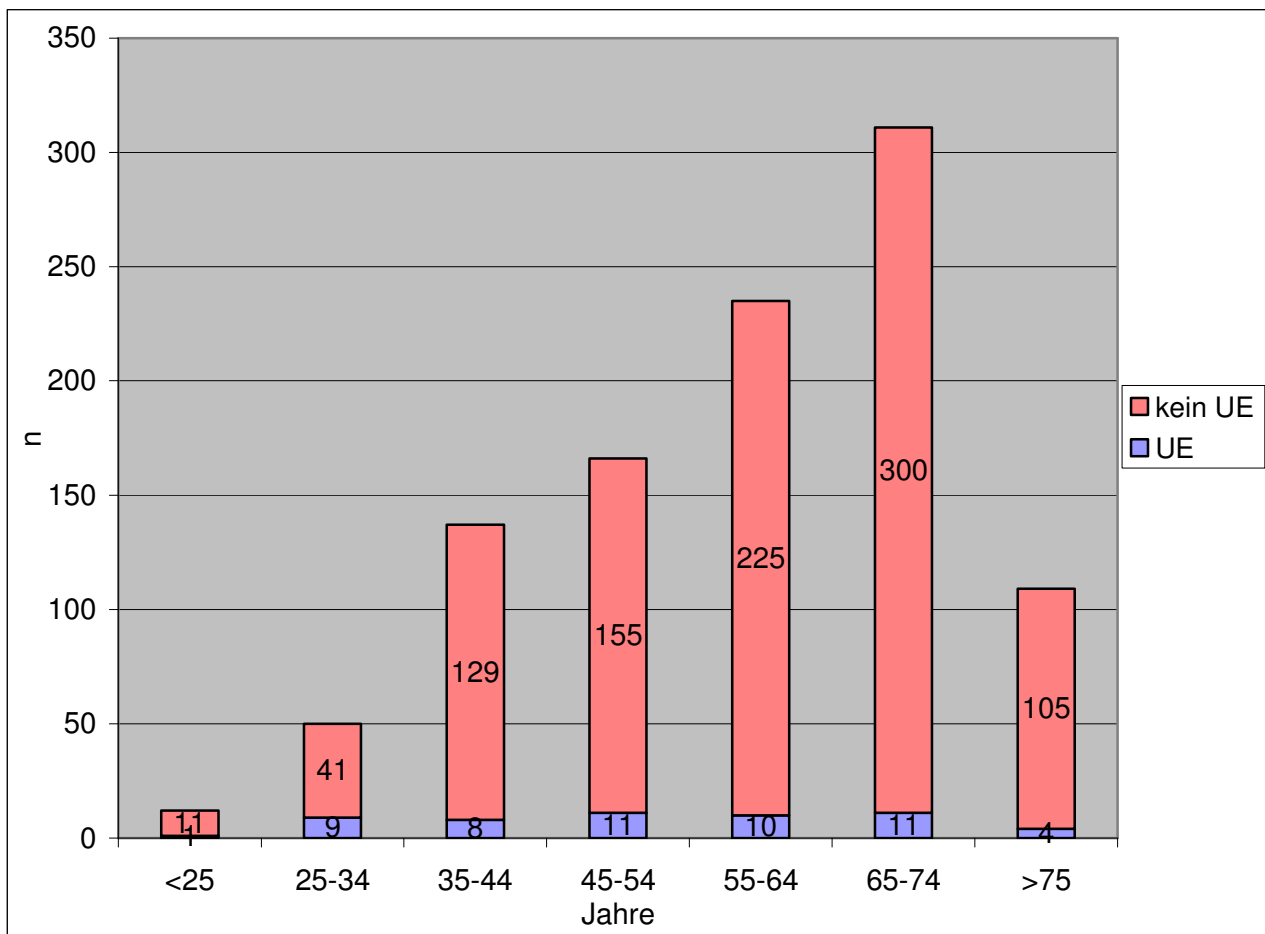


Abb. 3.3 Verteilung der 1020 Patienten (ganze Säule) sowie der Anteil der UE (farblich abgesetzt) auf die Altersklassen in n.

Es findet sich ein deutliches Überwiegen der höheren Altersklassen, was sich auch in dem hohen Altersdurchschnitt (Median 62 Jahre, arithmetisches Mittel 58,5 Jahre) widerspiegelt. Die Verteilung der UE folgt dieser Verteilung jedoch nicht. Abbildung 3.4 zeigt den prozentualen Anteil an UE sowie SUE an allen Untersuchungen in den einzelnen Altersklassen.

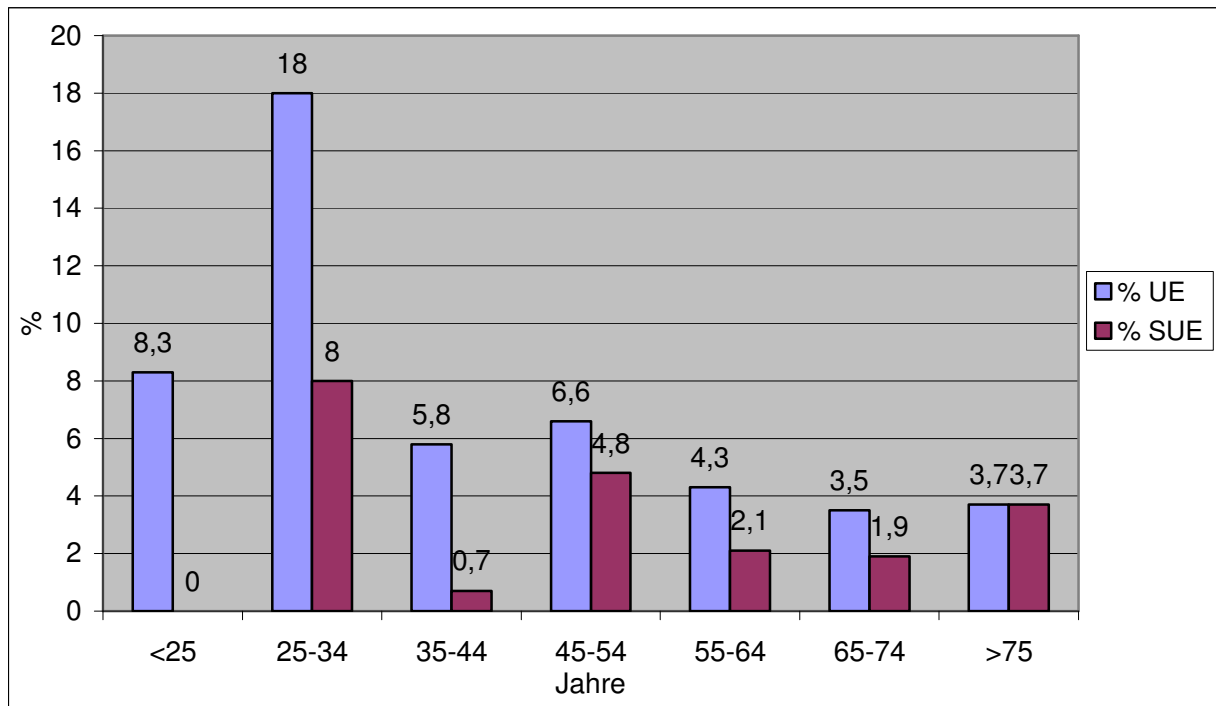


Abb. 3.4 Prozentualer Anteil der UE und der SUE an allen Katheteruntersuchungen innerhalb der Altersklassen

Es findet sich bei dieser Betrachtung ein deutliches Überwiegen der Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen bei den jüngeren Patienten. Dies zeigt sich insbesondere bei den UE, aber auch bei den SUE ist eine ähnliche Tendenz erkennbar. Ein Spitzenwert findet sich für beide mit einem Anteil von 18% bzw. 8% in der Gruppe der 25 bis 34-Jährigen.

Das Ergebnis der multivariaten statistischen Analyse bestätigt die Vermutung einer Beziehung zwischen dem Patientenalter und der Häufigkeit von UE. Die Wahrscheinlichkeit hierfür beträgt  $p=0,010$ . Die Odds-Ratio für diese Beziehung beträgt 0,973 (95%-Konfidenzintervall 0,953-0,994), was bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE mit zunehmendem Alter pro Jahr statistisch mit dem Faktor 0,973 abnimmt.

Bei der Suche nach einer Erklärung für diese Verteilung wurde der Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den hämodynamischen Variablen untersucht. In dieser Analyse werden die SUE nicht gesondert aufgeführt, da der beschriebene Effekt wegen höherer Fallzahlen in Bezug auf die UE deutlicher zutage tritt und das Auffinden weiterer Beziehungen mit den höheren Fallzahlen durch Betrachtung aller UE wahrscheinlicher wird. Zudem bezieht sich die statistische Analyse (s.o.) auf alle UE.

Abbildung 3.5 a+b zeigt die Verteilung der Mittelwerte der im Gesamtkollektiv am stärksten pathologisch veränderten Parameter mPAP und PVR auf die Altersklassen.

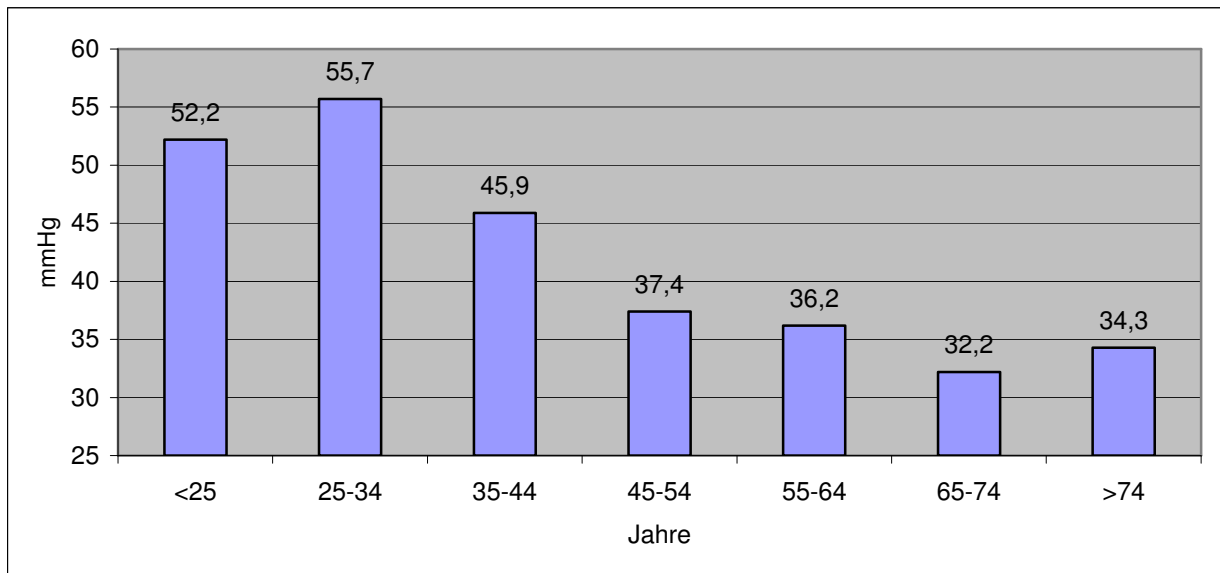


Abb. 3.5 a Mittelwerte des mPAP der Patienten der einzelnen Altersklassen

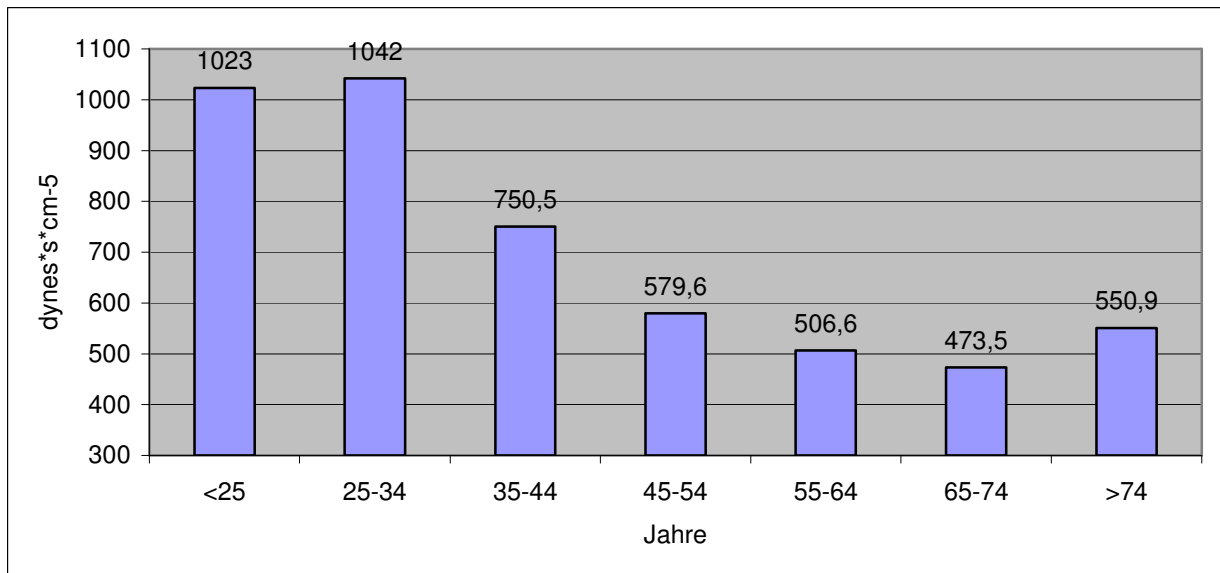


Abb. 3.5 b Mittelwerte des PVR der Patienten der einzelnen Altersklassen

Es zeigen sich bei beiden Parametern deutlich höhere Werte bei jüngeren Patienten. Ähnlich wie bei der Verteilung der UE auf die Altersklassen finden sich auch hier die Spitzenwerte bei Patienten zwischen 25 und 34 Jahren.

Tabelle 3.9 zeigt einen Vergleich der untersuchten Parameter unter Einbeziehung des Faktors UE. Zur besseren Übersichtlichkeit werden hier nur die Parameter von Patienten mit UE <35 Jahre und  $\geq 35$  Jahre mit denen des Gesamtkollektivs verglichen.

	CVP	mPAP	mSAP	CI	PVR	venSO <sub>2</sub>
Patienten mit UE <35 Jahre	7,6	<b>60,4</b>	88,6	2,7	<b>1233,7</b>	61,3
Patienten mit UE ≥35 Jahre	7,3	<b>38,4</b>	100,1	2,4	<b>632,0</b>	62,9
Alle Patienten	6,5	<b>38,1</b>	89,9	2,4	<b>587,9</b>	64,0

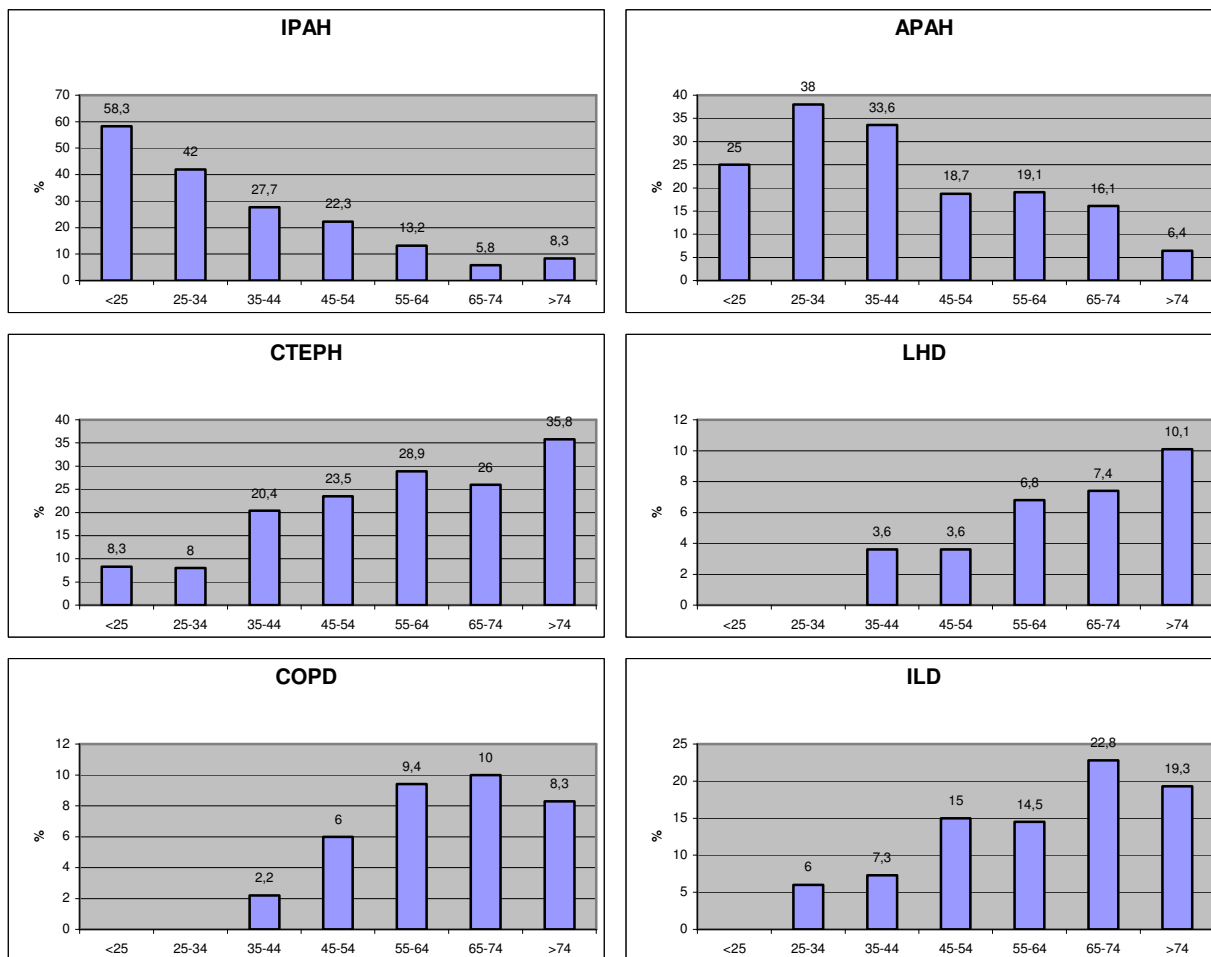
**Tab. 3.9 Vergleich der Mittelwerte der erhobenen hämodynamischen Variablen von Patienten mit UE <35 Jahre und ≥35 Jahre sowie Mittelwert des gesamten Kollektivs.** CVP: Zentralvenöser Druck (mmHg); mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); mSAP: mittlerer systemischer Druck (mmHg); CI: Cardiac Index (l/min/m<sup>2</sup>); PVR: pulmonalvasculärer Widerstand (dynes·s·cm<sup>-5</sup>); venSO<sub>2</sub>: gemischte venöse Sauerstoffsättigung (%)

Es finden sich erwartungsgemäß noch etwas höhere mittlere Werte bei den Patienten mit UE. Im Vergleich finden sich bedeutende Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten <35 Jahre und ≥35 Jahre mit Auftreten eines UE, auch hier insbesondere bezüglich des mPAP und des PVR. Die übrigen Parameter unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen nur geringfügig. Auffällig ist die Tatsache, dass sich kaum Unterschiede zwischen den Werten bei Patienten ≥35 Jahre mit UE und dem Gesamtkollektiv, also einschließlich der Fälle ohne UE, finden. Es zeichnet sich also eine deutliche, zur Verteilung der UE auf die Altersklassen parallele Altersabhängigkeit der hämodynamischen Parameter bei den Patienten des untersuchten Kollektivs ab.

Anzumerken ist, dass bei einem der insgesamt elf Patienten unter 35 Jahren mit Vorliegen eines UE keine PH festgestellt wurde; die Werte für mPAP und PVR lagen hier im Normbereich. Bei ausschließlicher Betrachtung von Patienten mit PH sind diese Unterschiede also noch größer, der mPAP in dieser Gruppe liegt dann bei 65,6mmHg, der PVR bei 1363,3 dynes·s·cm<sup>-5</sup>.

Eine weitere Analyse zur Beurteilung des beobachteten Zusammenhangs zwischen Alter und Komplikationshäufigkeit bezieht die ätiologischen Klassen in Bezug auf das Alter mit ein. Abbildung 3.6 zeigt eine graphische Darstellung des Zusammenhangs.

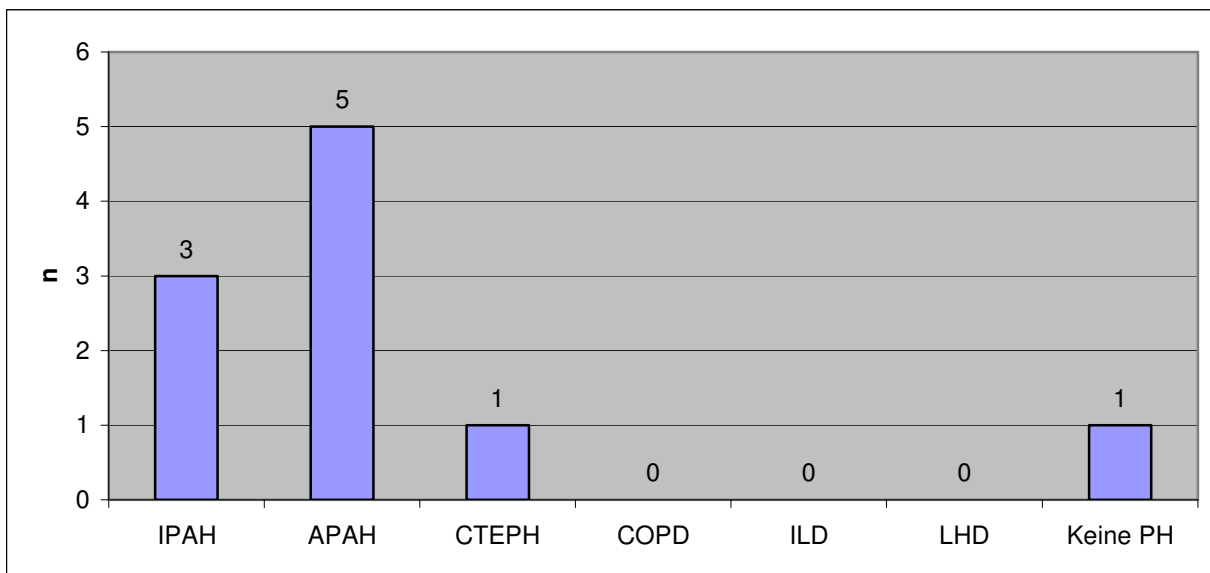




**Abb. 3.6** Verteilung der ätiologischen Klassen auf die Altersgruppen (Jahre). Angegeben ist der Anteil der jeweiligen Venedig-Klasse in % aller Patienten der jeweiligen Altersgruppe.

Es zeigt sich für IPAH und APAH eine linksgipflige Verteilung mit einem hohen prozentualen Anteil bei jüngeren Patienten. Bei allen übrigen Klassen finden sich die Spitzenwerte des prozentualen Anteils in einem höheren oder hohen Lebensalter.

Es könnte daher vermutet werden, dass sich auch bei den jüngeren Patienten mit UE ein entsprechend hoher Anteil an Patienten mit IPAH und APAH findet. Abbildung 3.6 zeigt eine Übersicht über die Verteilung bei Patienten <35 Jahre mit UE.



**Abb. 3.7** Verteilung der Patienten <35Jahre mit einem UE auf die Klassen der Venedig-Klassifikation

Es zeigt sich wie erwartet eine Verteilung fast ausschließlich auf die beiden Gruppen IPAH und APAH.

### 3.2.2 Patientengeschlecht

Die Rate an SUE lag bei Frauen mit 2,9% geringfügig höher als bei Männern mit 2,5%. Für UE ergab sich mit einem Verhältnis von 5,9% bei Frauen zu 4,5% bei Männern ein etwas größerer Unterschied. Die multivariate statistische Analyse zeigt jedoch auch hierfür keine Hinweise auf das Vorliegen eines Zusammenhangs.

### 3.2.3 Ätiologische Klassen

Abbildung 3.3 zeigt die Verteilung der UE und SUE auf die aufbauend auf die Klassen der Venedig-Klassifikation gebildeten ätiologischen Klassen in Prozent aller Untersuchungen der jeweiligen Klasse.

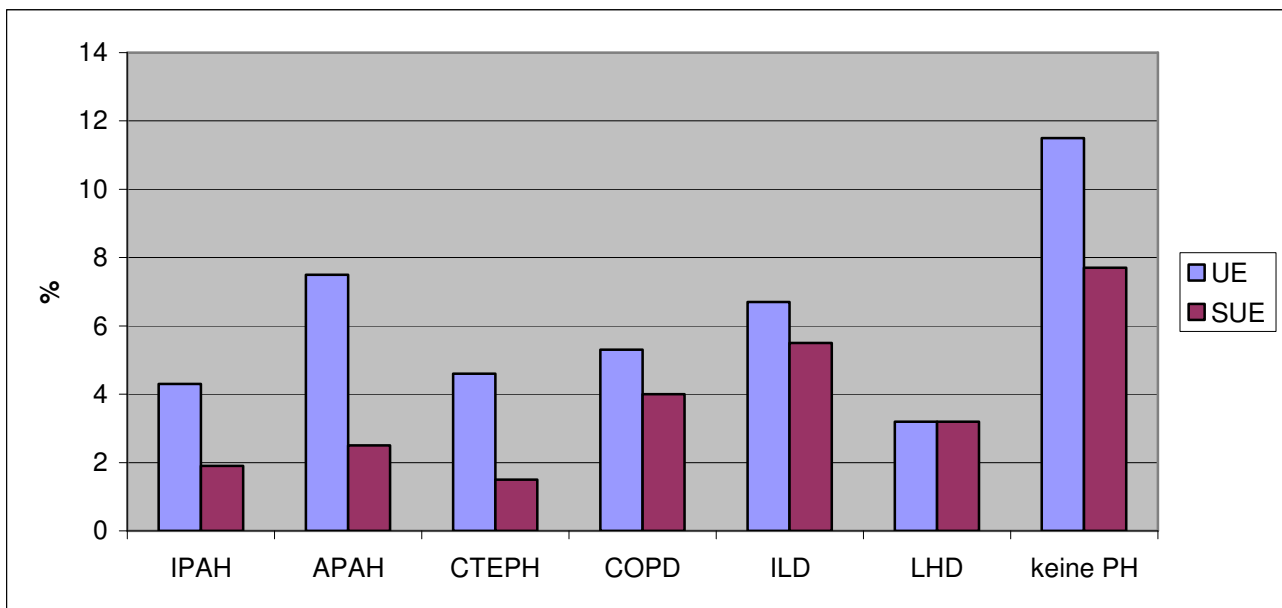


Abb. 3.8 Prozentualer Anteil von UE und SUE an allen Untersuchungen bei Patienten der jeweiligen ätiologischen Klasse bzw. bei Patienten ohne PH

Die Verteilung der UE ergibt ein relativ ausgeglichenes Bild zwischen den Klassen, Spitzenwerte finden sich bei den Klassen APAH, ILD und COPD. Die Betrachtung der SUE zeigt dagegen für die APAH relativ niedrigere Werte. Die Spitzenwerte finden sich auch hier im Bereich der hypoxischen Lungenerkrankungen ILD und COPD. Es ergibt sich also bezüglich der ätiologischen Klassifikation keine eindeutige Häufung in einer Klasse, jedoch lässt sich im Vergleich zu den übrigen Klassen bei den hypoxischen Lungenerkrankungen eine gewisse Erhöhung der Komplikationshäufigkeit erkennen.

Bei der multivariaten statistische Analyse der UE ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen einer Beziehung zwischen der Komplikationshäufigkeit und der Einteilung in die ätiologischen Klassen.

Auffällig bei Betrachtung der obigen Grafik ist die Tatsache, dass Patienten ohne PH mit 11,5% UE und 7,7% SUE die höchste Komplikationsrate haben. Da diese Gruppe mit nur 26 Patienten die mit Abstand kleinste Gruppe ist, liegt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um eine zufällige Häufung handelt.

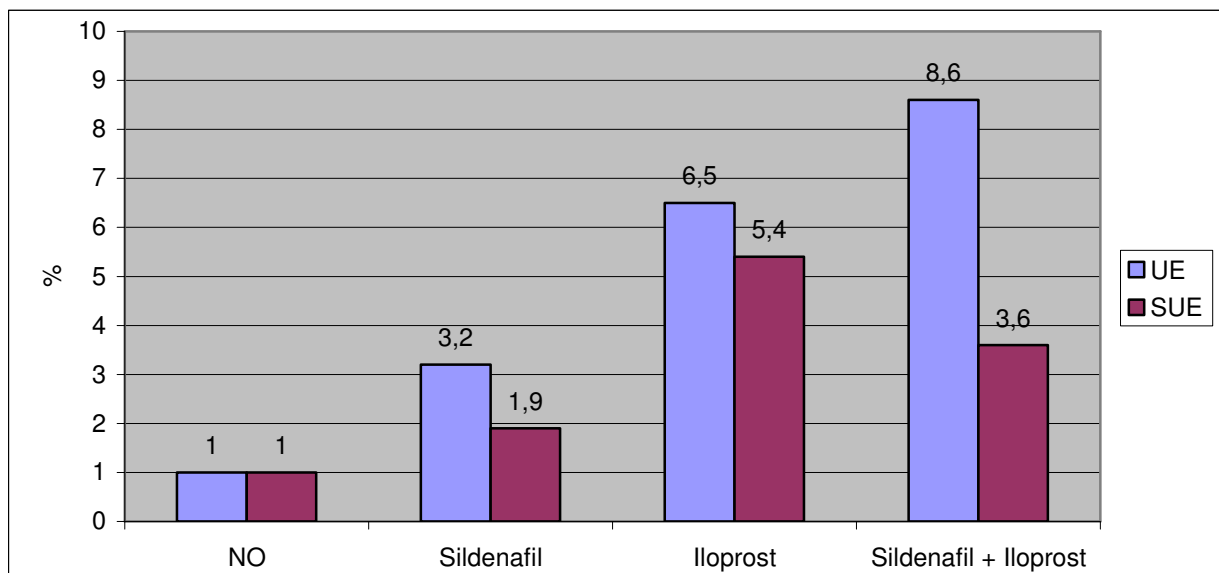
### 3.2.4 Pharmakologische Testung

Wie eingangs erwähnt wurden nur Testungen mit den drei Substanzen NO, Iloprost und Sildenafil berücksichtigt; Testungen, in denen eine Kombination mit den unter der Gruppe der „weiteren Substanzen“ zusammengefassten Pharmaka zum Einsatz kam, wurden nicht berücksichtigt, da diese Gruppe sehr unterschiedliche Substanzen enthält und eine Betrachtung als Kollektiv daher

nicht sinnvoll erscheint. NO wird nur bei Einzeltestung ohne Kombination mit einem der anderen Pharmaka aufgeführt, ist aber bei einem Großteil der Testungen mit Sildenafil und/oder Iloprost ebenfalls beteiligt; dabei kann sein Einfluss jedoch wie oben beschrieben als vernachlässigbar angenommen werden.

Insgesamt wurden in 835 der 1020 Fälle pharmakologische Testungen durchgeführt, wobei es in 50 Fällen zu UE kam, von denen die Hälfte als schwerwiegend eingestuft wurde. Dies entspricht einer absoluten Rate an UE von sechs Prozent bzw. drei Prozent für SUE. In 184 Fällen wurden Pharmaka aus der Gruppe „weitere Substanzen“ verwendet, so dass in die folgende Auswertung nur 651 Untersuchungen, darunter 38 UE und 20 SUE, eingingen.

Abbildung 3.4 zeigt die prozentualen Anteile von UE und SUE an allen Untersuchungen, bei denen die jeweilige Substanz bzw. Kombination verwendet wurde.

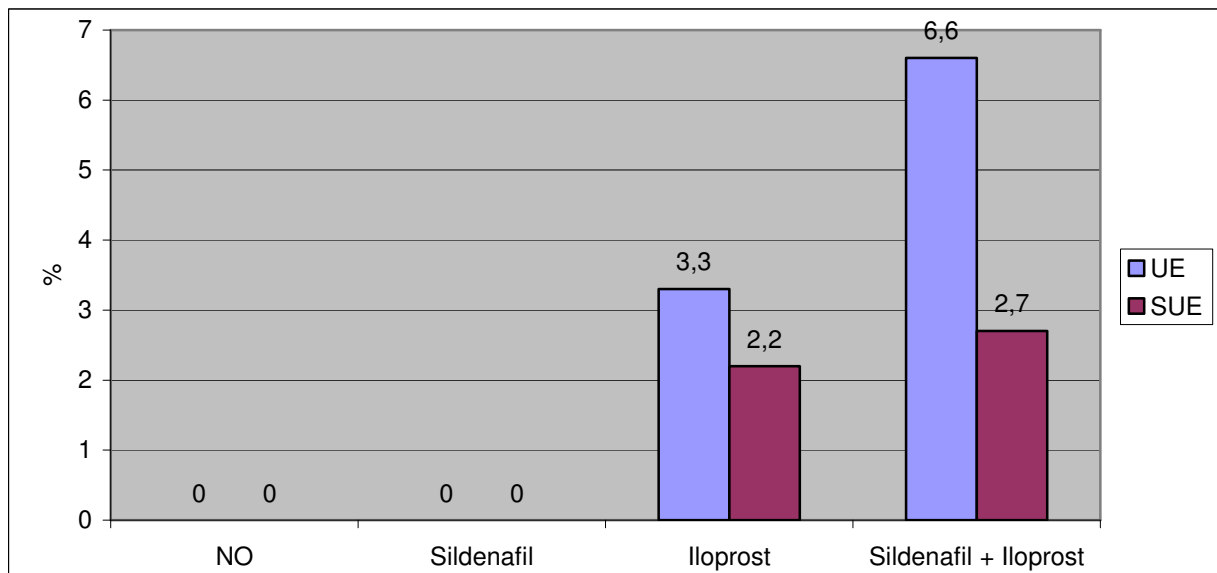


**Abb. 3.9 Häufigkeit von Komplikationen in Prozent aller Testungen mit der jeweiligen Substanz bzw. Kombination.** Anmerkung: Da in Hinsicht auf den Einfluss von NO keine Effekte zu erwarten waren, wurde dieses nur der Vollständigkeit halber in der Abbildung bei Testungen, bei denen nur NO verwendet wurde (linke Säulen), aufgeführt; bei einem Großteil der Testungen mit Sildenafil und Iloprost wurde jedoch auch NO verwendet. Da nach der statistischen Auswertung auch von der Applikationsreihenfolge von Iloprost und Sildenafil keine Effekte zu erwarten waren, wurden in der Abbildung die drei verwendeten Reihenfolgen in eine Kombinationsgruppe zusammengefasst.

Es zeigen sich erwartungsgemäß niedrige Ereignisraten bei der ausschließlichen Applikation des gut verträglichen NO (1%). Die nächstniedrige absolute Rate findet sich unter der Kombination von NO mit oralem Sildenafil (1,9% SUE bzw. 3,2% UE).

Deutlich höhere Raten finden sich bei der Testung mit Iloprost und der Kombination von Sildenafil mit Iloprost. Dies zeigt sich sowohl bei der isolierten Betrachtung der SUE (3,6-5,4%) als auch aller UE (6,5-8,6%). In der Kombinationsgruppe finden sich etwas mehr UE als in der Gruppe, in der nur Iloprost verwendet wurde, jedoch etwas weniger SUE, so dass sich im Endeffekt ein ähnliches Risiko für beide Gruppen ergibt.

Die obige Betrachtung erfolgte unter Miteinbeziehung aller unerwünschten Ereignisse, unabhängig davon, welcher Ursache sie nach klinischer Einschätzung zugeordnet wurden. Es sind also auch UE und SUE aufgeführt, die auf den Katheter oder den venösen Zugang zurückgeführt wurden. Abbildung 3.10 zeigt die gleiche Verteilung bei ausschließlicher Betrachtung der UE, bei denen als Ursache die pharmakologische Testung vermutet wurde.



**Abb. 3.10 Häufigkeit von Komplikationen, die nach klinischer Beurteilung auf die pharmakologische Testung zurückgeführt wurden, in Prozent aller Testungen mit der jeweiligen Substanz bzw. Kombination.** Anmerkung: Da in Hinsicht auf den Einfluss von NO keine Effekte zu erwarten waren, wurde dieses nur der Vollständigkeit halber in der Abbildung bei Testungen, bei denen nur NO verwendet wurde (linke Säulen), aufgeführt; bei einem Großteil der Testungen mit Sildenafil und Iloprost wurde jedoch auch NO verwendet. Da nach der statistischen Auswertung auch von der Applikationsreihenfolge von Iloprost und Sildenafil keine Effekte zu erwarten waren, wurden in der Abbildung die drei verwendeten Reihenfolgen in eine Kombinationsgruppe zusammengefasst.

Hierbei zeigt sich, dass unter den unerwünschten Ereignissen mit vermutetem Bezug zur Testung nur unter der Verwendung von Iloprost Ereignisse registriert werden, während unter der Testung mit NO und Sildenafil keine testungsassoziierten Komplikationen beobachtet werden. Die Häufigkeit der SUE ist in der Iloprostgruppe und der Kombinationsgruppe fast gleich, während die UE in der Kombinationsgruppe wieder häufiger sind.

Die multivariate statistische Analyse zeigt mit einem  $p=0,062$  deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Komplikationshäufigkeit und der Verwendung von Iloprost. Die Odds-Ratio für diese Beziehung beträgt 2,98 (95%-Konfidenzintervall von 1,36 – 6,50), was bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung von Komplikationen unter Iloprost im untersuchten Kollektiv statistisch um den Faktor 2,98 höher ist als ohne Verwendung von Iloprost.

Für NO und Sildenafil ergaben sich erwartungsgemäß keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Komplikationshäufigkeit.

Im Folgenden wird untersucht, ob sich im Kollektiv aller Patienten mit **Iloprosttestung** (n=394)

zwischen den Patienten mit UE und ohne UE Unterschiede bezüglich der anderen untersuchten Parameter finden, die Hinweise auf einen Risikofaktor für das Auftreten von UE unter Iloprost geben könnten. Auch in dieser Subgruppenanalyse werden die SUE nicht getrennt aufgeführt, sondern wegen höherer Fallzahlen nur die UE betrachtet. Unter den 32 UE in dieser Gruppe waren fünf ohne eindeutig erkennbare Ursache und vier mit vermutetem Bezug zum Katheter selbst oder dem venösen Zugang. Da es sich bei letzteren um sehr sicher zuzuordnende Ereignisse handelt (ventrikuläre Extrasystolen und vagale Reaktion auf Schleusenentfernung), bei denen eine kausale Beziehung zur Iloprosttestung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, werden diese zur Vermeidung einer Verschleierung der Iloprostassoziierten UE in der folgenden Auswertung nicht als UE betrachtet.

Die **Altersverteilung** der Patienten mit und ohne UE entspricht annähernd der des Gesamtkollektivs, so dass die gefundenen Verteilungsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne UE nicht spezifisch für die Subgruppe sind und das Patientenalter demzufolge keinen Iloprostspezifischen Risikofaktor darstellt.

Das **Geschlechterverhältnis** von Patienten mit und ohne UE ist in der Subgruppe fast identisch, so dass auch das Geschlecht kein spezifischer Risikofaktor zu sein scheint.

Einen Vergleich des prozentualen Anteils an UE in den einzelnen Klassen der **ätiologischen Klassifikation** zeigt Abbildung 3.11.

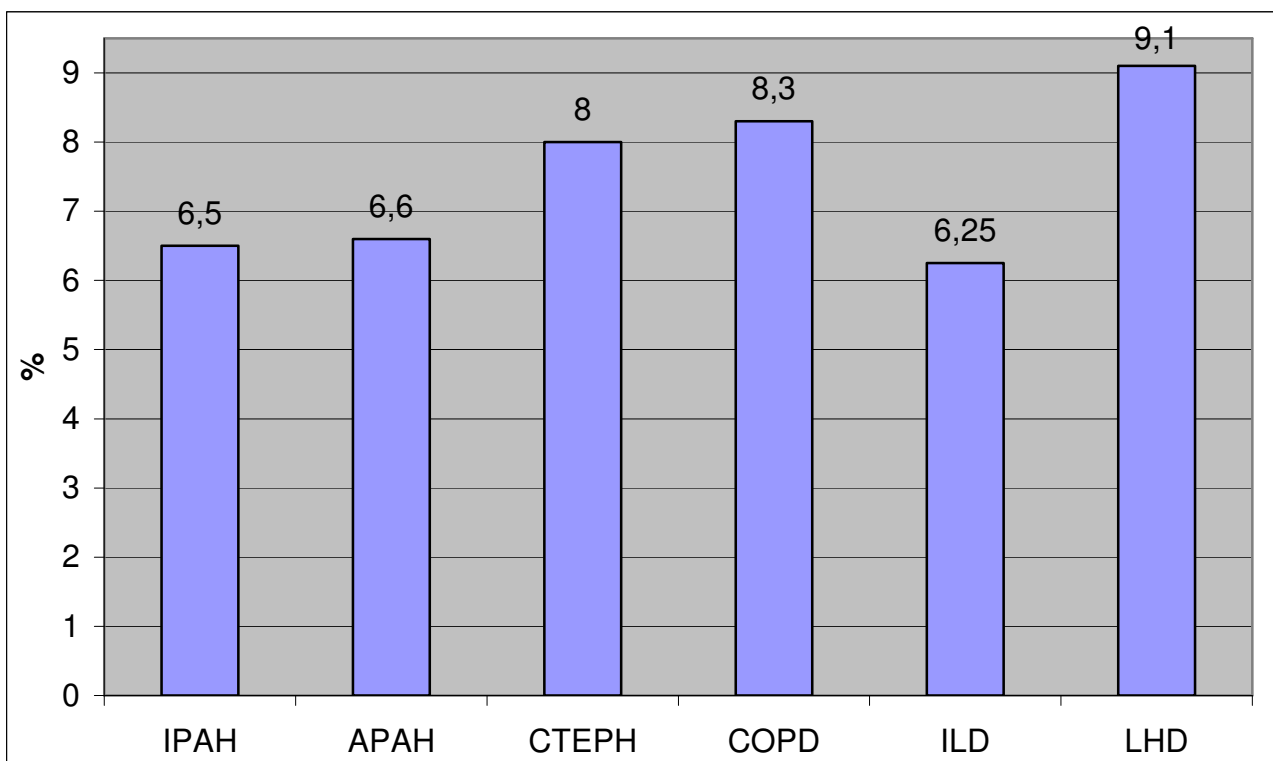
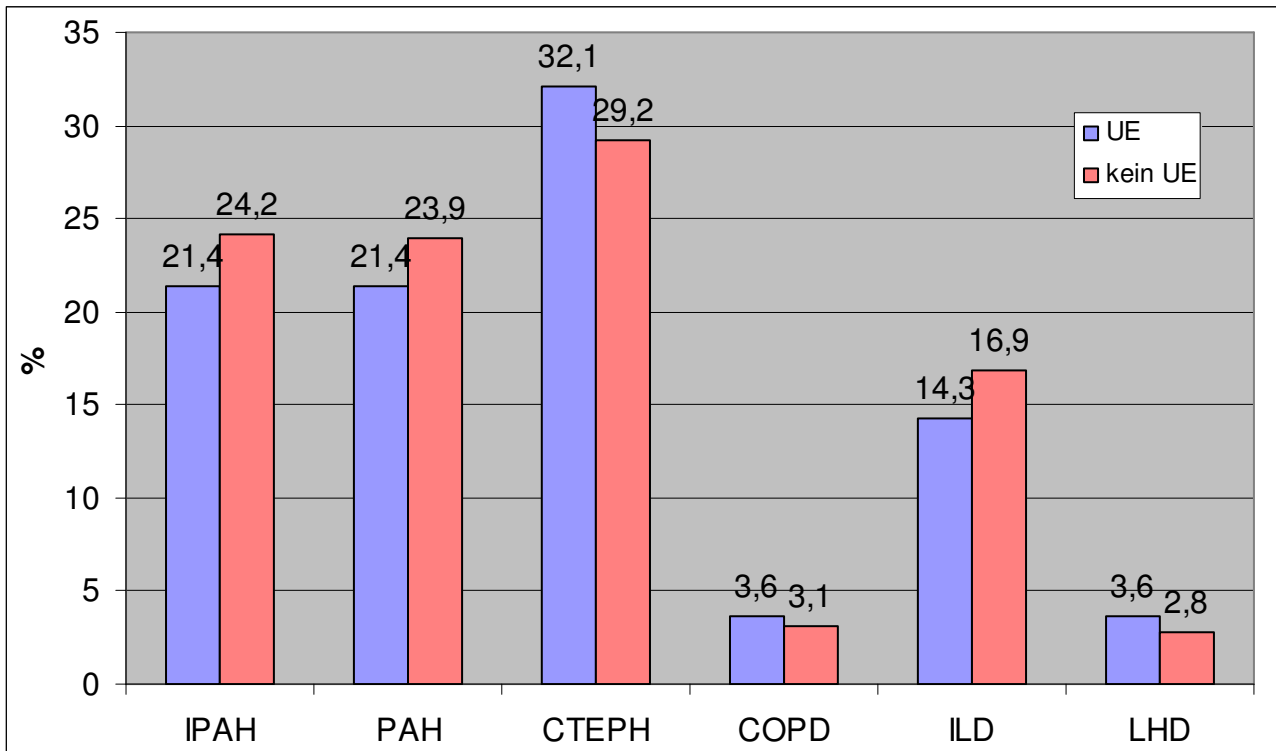


Abb. 3.11 Prozentualer Anteil an UE an allen Testungen mit Iloprost in den einzelnen Klassen der ätiologischen Klassifikation.

Der höchste Anteil an UE findet sich bei Patienten mit PH, die mit Linksherzerkrankungen assoziiert ist, gefolgt von Patienten mit COPD und CTEPH.

Abbildung 3.12 zeigt den direkten Vergleich der beiden Kollektive mit und ohne UE. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden hier die Gesamtzahlen der beiden Gruppen aus Patienten mit bzw. ohne UE (n=28 bzw. n=356<sup>1</sup>) als 100% gesetzt, und die Werte der einzelnen ätiologischen Klassen geben den prozentualen Anteil der einzelnen Klassen an allen Patienten der jeweiligen Gruppe (UE und keine UE) wieder.



**Abb. 3.12 Vergleich der Häufigkeiten der ätiologischen Klassen in den Gruppen der Patienten mit und ohne UE.** Prozent bezogen auf alle Patienten der Gruppen: n=356 (kein UE) bzw. n=28 (mit UE)

Auch bei dieser Betrachtung zeigt sich ein leichtes Überwiegen der UE in den Klassen der linksherzerkrankungsassoziierten PH, der COPD und der CTEPH, jedoch sind die Unterschiede bei allen Klassen so gering, dass auch unter den Venedig-Klassen keine einen spezifischen Risikofaktor unter der Verwendung von Iloprost darzustellen scheint.

Einen Vergleich der mittleren **Vitalparameter** zwischen den Patienten mit und ohne UE im Teilkollektiv der Patienten mit Iloprosttestung zeigt Tabelle 3.10.

<sup>1</sup> Gesamtzahl n=394 - 28 · UE - 10 · „Andere“ und „Unklar“ = 356

	CVP	mPAP	mSAP	CI	PVR	venSO <sub>2</sub>
Patienten mit UE	8,3	53,0	87,3	2,4	1000,0	60,9
Patienten ohne UE	7,0	45,2	88,3	2,4	758,0	63,2

**Tab. 3.10 Vergleich der mittleren Vitalparameter bei Patienten mit und ohne UE im Teilkollektiv der Patienten mit Iloprosttestung.** CVP: Zentralvenöser Druck (mmHg); mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); mSAP: mittlerer systemischer Druck (mmHg); CI: Cardiac Index (l/min/m<sup>2</sup>); PVR: pulmonalvasculärer Widerstand (dynes·s·cm<sup>-5</sup>); venSO<sub>2</sub>: gemischte venöse Sauerstoffsättigung (%)

Es zeigen sich erwartungsgemäß bei Patienten mit UE höhere Werte für mPAP und PVR. Auch der CVP liegt bei Patienten mit UE durchschnittlich etwas höher als bei Patienten ohne UE. Die Mittelwerte der übrigen Parameter weichen nur minimal voneinander ab. Diese Verteilung entspricht in etwa der des Gesamtkollektivs (s. nächstes Kap. 3.2.5) und zeigt damit ebenfalls keinen Iloprostspezifischen Risikofaktor auf.

### 3.2.5 Vitalparameter

Wie aus Tabelle 3.3 ersichtlich, weichen die durchschnittlichen Werte für mPAP, CI, PVR und venSO<sub>2</sub> im untersuchten Patientenkollektiv deutlich von den Normwerten ab. Es wurde daher vermutet, dass diese Vitalparameter einen Einfluss auf die Gefährdung der Patienten durch invasive Untersuchungen haben könnten. Wie eingangs erwähnt fanden sich hierauf in der multivariaten statistischen Analyse keine Hinweise. Der Vollständigkeit halber sollen hier noch die mittleren Vitalparameter bei Patienten mit und ohne UE/SUE verglichen werden und monovariat die Verteilung der UE/SUE auf die Ausprägungen der einzelnen Vitalparameter dargestellt werden.

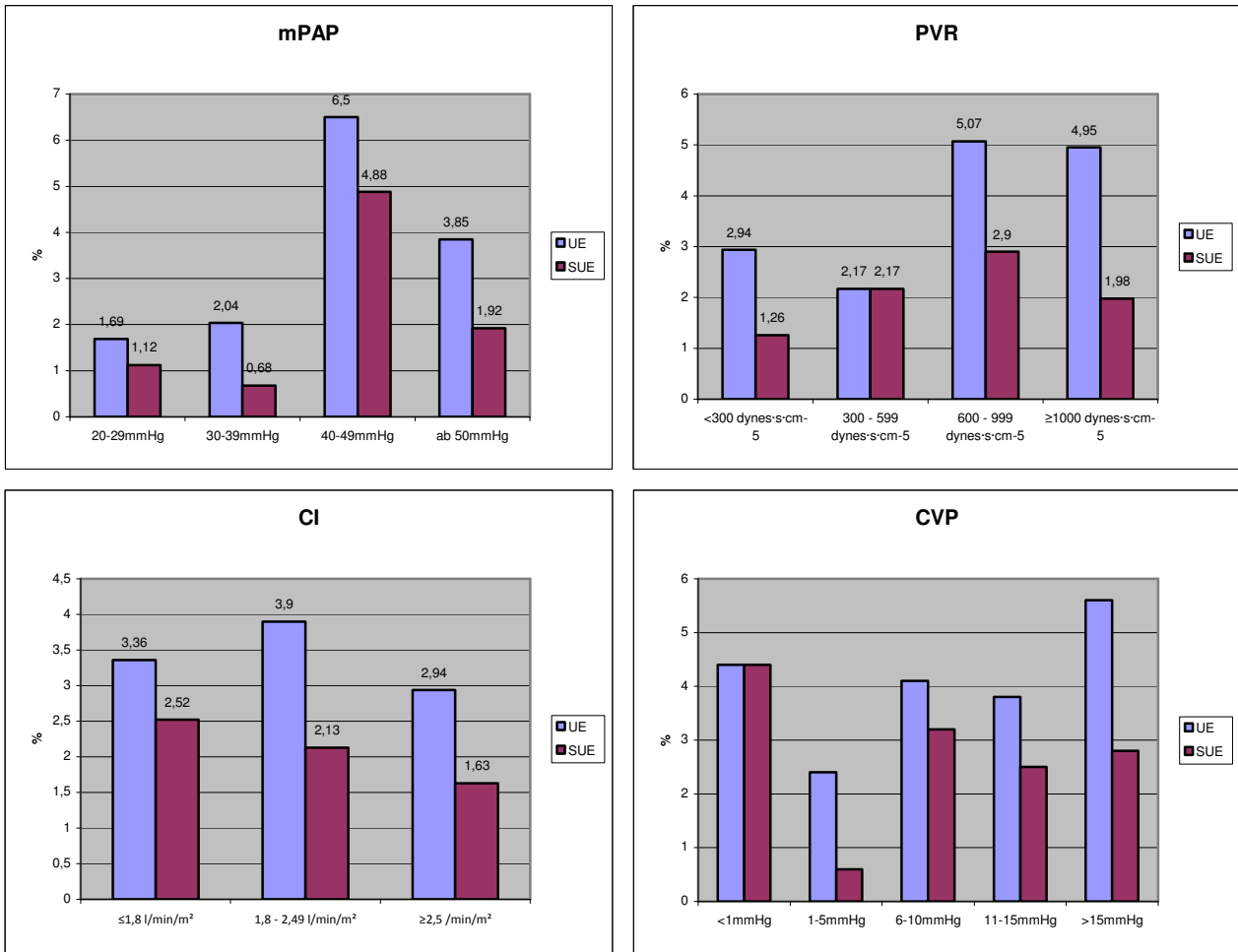
	CVP	mPAP	mSAP	CI	PVR	venSO <sub>2</sub>
SUE	8,6	48,0	97,6	2,3	850,9	61,1
alle UE	7,8	47,5	92,1	2,4	843,8	61,4
Patienten ohne UE	6,2	36,5	91,2	2,5	553,1	64,5

**Tab. 3.11 Vergleich der Mittelwerte der hämodynamischen Parameter bei Patienten mit SUE, UE und ohne UE.** CVP: Zentralvenöser Druck (mmHg); mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg); mSAP: mittlerer systemischer Druck (mmHg); CI: Cardiac Index (l/min/m<sup>2</sup>); PVR: pulmonalvasculärer Widerstand (dynes·s·cm<sup>-5</sup>); venSO<sub>2</sub>: gemischte venöse Sauerstoffsättigung (%)

Die Unterschiede zwischen den SUE und allen UE sind gering. Bei den Patienten ohne UE finden sich erwartungsgemäß geringere mittlere Werte bei mPAP und PVR sowie beim CVP. Die weiteren Parameter sind kaum unterschiedlich.

Abbildung 3.13 zeigt die prozentualen Anteile an UE/SUE in den Ausprägungsgruppen (Schweregrad) der einzelnen Vitalparameter. Es werden nur die vier am stärksten veränderten Parameter betrachtet.





**Abb. 3.13** Prozentuale Anteile der UE und SUE an den Untersuchungen der einzelnen aus der stetigen Verteilung der untersuchten Vitalparameter gebildete Gruppen. Untersuchte Parameter sind mPAP (pulmonalarterieller Mitteldruck), PVR (pulmonalvasculärer Widerstand), CI (Cadiac Index) und venSO<sub>2</sub> (venöse Sauerstoffsättigung)

Bei mPAP und PVR finden sich Spitzenwerte bezüglich der Häufigkeit von UE und SUE im oberen mittelschweren Bereich. Wie zu erwarten war nimmt die Komplikationshäufigkeit im Bereich der leichteren Druck- bzw. Widerstandserhöhung ab, jedoch ist dies auch im Bereich der stärksten Erhöhung der Fall. Ein ähnliches Bild ergibt sich bei der Betrachtung der UE für den CI. Die SUE zeigen hier allerdings eine annähernd lineare Abnahme in Richtung eines höheren CI und damit einer geringer eingeschränkten kardialen Leistungsfähigkeit. Beim CVP finden sich die meisten UE erwartungsgemäß bei den höchsten Werten, die zweitmeisten sowie die meisten SUE sind jedoch bei niedrigsten CVP-Werten. Diese Darstellung bestätigt also das Ergebnis der multivariaten Analyse, dass im untersuchten Kollektiv keine Hinweise auf einen möglichen Einfluss der Vitalparameter auf das Auftreten von Komplikationen gefunden werden können.

## 4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, aufbauend auf den für die oben erwähnte Multicenterstudie [64] (zur Untersuchung von Komplikationen bei Rechtsherzkathetern bei Patienten mit PH an erfahrenen Zentren, s. Kap. 1.5 S. 12), im weiteren nur noch „Multicenterstudie“ genannt) erhobenen Daten Aussagen über die Art und Häufigkeit der in Assoziation mit Rechtsherzkatheteruntersuchungen und pharmakologischen Reversibilitätstestungen bei Patienten mit PH oder dem Verdacht auf PH am Klinikum Gießen auftretenden UE treffen zu können sowie mögliche Risikofaktoren für diese Komplikationen zu identifizieren. Im Folgenden soll besprochen werden, inwieweit die in Kapitel 3 dargestellten Ergebnisse geeignet sind, Antworten auf die dabei aufgeworfenen Fragen zu geben. Da die Literaturlage zu diesem Thema wie Eingangs erwähnt sehr spärlich ist, können große Teile der eigenen Ergebnisse sinnvoll nur mit denen der Multicenterstudie verglichen werden.

### **4.1 Methodenkritik**

Angesichts des großen Stichprobenumfangs der vorliegenden Arbeit kann allgemein von einer hohen Übertragbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse ausgegangen werden. Trotzdem müssen die folgenden, die Übertragbarkeit einschränkenden Punkte formuliert werden, da sich bezüglich der Zusammensetzung des Patientenkollektivs einige leichte Unterschiede zu Vergleichswerten aus der Literatur ergeben sowie die im unten aufgeführten verfahrensbedingten Besonderheiten bestehen.

- Durchführung an einem erfahrenen Zentrum. Alle verwendeten Katheterdaten wurden in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie des Klinikums Gießen gewonnen. Hier werden in speziellen Räumlichkeiten bereits seit vielen Jahren täglich mehrere Katheteruntersuchungen an Patienten mit PH durchgeführt, so dass für die Durchführung ein großer Erfahrungsschatz zur Verfügung steht. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse besteht daher nur für ähnlich erfahrene Zentren.
- Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Das im untersuchten Kollektiv gefundene Geschlechterverhältnis und der Altersdurchschnitt weichen leicht von den Vergleichswerten aus der Literatur ab. Die Geschlechterverteilung spiegelt zwar mit einem Verhältnis von 1,3:1 das typische Verteilungsmuster für PH mit einem Überwiegen des Frauenanteils wieder [68, 69], der Unterschied ist jedoch etwas geringer als die Angaben aus der Literatur mit einem Verhältnis von 1,7:1 [18, 68-71]. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag mit 62 Jahren (Median) bzw. 58,5 Jahren (arithmetisches Mittel) etwas über den Vergleichswerten in der Literatur [1, 18, 70, 71].

Hinsichtlich der Verteilung auf die aufbauend auf der Venedig-Klassifikation nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Klassen finden sich im untersuchten Kollektiv Unterschiede zu dem der Multicenterstudie. Da diese Arbeit im Weiteren wiederholt zum Vergleich der Ergebnisse herangezogen wird und diese Verteilung einen wesentlichen Faktor zur Beurteilung der Vergleichbarkeit darstellt, werden in Tabelle 4.1 die prozentualen Anteile der einzelnen Klassen am Gesamtkollektiv in den eigenen Ergebnissen mit denen in der Multicenterstudie verglichen.

	IPAH	APAH	CTEPH	COPD	ILD	LHD	Sonstige	Unklar
Eigene Ergebnisse (%)	18,5	21,8	27,5	6,9	16,6	5,8	0,3	2,6
Ergebnisse Multicenterstudie (%)	30,6	20,9	28,1	2,8	4,3	9,2	4,2	0

**Tab. 4.1** Verteilung der Patienten auf die die aufbauend auf der Venedig-Klassifikation nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Klassen in Prozent aller Patienten im Vergleich der eigenen Ergebnisse zu denen der Multicenterstudie.

Es finden sich Unterschiede insbesondere in Bezug auf die Klassen der IPAH sowie der hypoxischen Lungenerkrankungen COPD und ILD. Dies erklärt sich durch die Teilnahme eines Teils der gießener Patienten an Studien zur Indikationserweiterung der pulmonalselektiven Pharmakotherapie auf weitere Klassen der Venedig-Klassifikation neben der IPAH/APAH, auf welche letztere sich die aktuell gültige Indikation der European Medicines Agency (EMA) beschränkt [4]. Dadurch erklärt sich der relativ niedrigere Anteil der IPAH und der höhere Anteil einiger anderer Klassen.

- Auswahl des Patientenkollektivs. Im retrospektiven Studienabschnitt rekrutierten sich die Teilnehmer aus technischen Gründen ausschließlich aus Patienten, bei denen eine manifeste PH vorlag und die für eine pharmakologische Testung vorgesehen waren, auch wenn diese nicht in allen Fällen durchgeführt wurde. Im prospektiven Studienabschnitt wurden im Unterschied dazu alle in dem fraglichen Zeitraum durchgeführten Katheteruntersuchungen in die Studie aufgenommen, d.h. auch solche, bei denen eine Lungenfunktionsuntersuchung oder Spiroergometrie statt der pharmakologischen Testung geplant waren. Dies erklärt die geringere Häufigkeit an pharmakologischen Testungen im prospektiven Anteil.
- Verwendung von UE statt SUE. Für die statistische Analyse war es nötig, zur Erhöhung der Ereigniszahlen alle UE statt nur die SUE in die Auswertung einzuschließen. Die klinische Aussagekraft der UE ist als etwas geringer anzusehen, jedoch ist anzunehmen, dass sich bei den UE die gleichen Tendenzen abzeichnen wie bei den SUE. Dies zeigt sich auch bei der vergleichenden Analyse bezüglich fast aller betrachteten Variablen. Die Vergleichbarkeit zu anderen Studien wird dadurch eingeschränkt, da jedoch Analysen dieser Art bisher nicht durchgeführt worden sind, hat dies keine Auswirkungen auf die vorliegende Arbeit.

## 4.2 Ergebniszusammenfassung und Vergleich mit der Literatur

Die gesamte Rate an SUE lag bei 2,7% der Untersuchungen, für das Teilkollektiv mit manifester PH bei 2,8%. Bei Patienten mit latenter PH wurden keine SUE beobachtet. Bei den 27 Untersuchungen bei Patienten ohne PH ereigneten sich zwei SUE, was einer Komplikationsrate von 7,7% entspricht. Die eingriffsassoziierte Mortalität lag bei 0,11% bzw. bei 0,06% für die Katheter bei Patienten mit manifester PH. Diese Zahlen sind sehr niedrig angesichts der Tatsache, dass es sich bei dem untersuchten Verfahren um eine invasive Technik handelt, die bei einem Kollektiv aus meist schwer kranken und hämodynamisch sehr instabilen Patienten (s. Tb. 3.4) zum Einsatz kommt.

Wie bereits eingangs erwähnt ist die Literaturlage zu rechtsherzkatheterassoziierten Komplikationen bei Patienten mit PH sehr dünn. Im Jahre 1984 berichteten Fuster et al. von fünf Todesfällen bei 120 Rechtsherzkathetern bei Patienten mit schwerer PH [62], was einer Mortalitätsrate von 4,2% entspricht. Aus dem Jahr 1987 liegt eine Studie vor, bei der auf 187 Katheter zehn ernste Komplikationen gezählt wurden [63]. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 5,3%. Beide Studien sind aufgrund ihrer mangelnden Aktualität nur bedingt mit den eigenen Ergebnissen vergleichbar.

Eine gute Vergleichbarkeit besteht dagegen mit den Ergebnissen der Multicenterstudie. Hier wurden 7218 Rechtsherzkatheter und Pulmonalisangiographien ausgewertet. Insgesamt wurden dabei 76 SUE registriert, darunter vier mit tödlichem Ausgang. Dies entspricht einer Rate an schwerwiegenden Komplikationen von 1,1% und einer Mortalitätsrate von 0,055% [64].

Es zeigt sich hier bezüglich der **Komplikationsrate** ein signifikanter Unterschied zu den eigenen Ergebnissen. Die **Mortalitätsrate** entspricht unter dem Einschlusskriterium des Vorliegens einer manifesten PH, wie dies bei der Multicenterstudie der Fall war, mit 0,06% dem Ergebnis dieser Studie.

Bei der Suche nach einer Erklärung für die beobachteten Unterschiede in der Häufigkeit der SUE liegt die Vermutung nahe, dass sich die untersuchten Kollektive hinsichtlich des durchschnittlichen Schweregrades der PH unterscheiden und im Kollektiv der vorliegenden Arbeit mehr schwerere Erkrankungsfälle enthalten sind. Der Vergleich der durchschnittlichen Vitalparameter zwischen den Kollektiven zeigt jedoch, dass sowohl mPAP als auch PVR im Kollektiv der Multicenterstudie mit 47mmHg bzw. 749 dynes·s·cm<sup>-5</sup> geringfügig stärkere pathologische Veränderungen aufweisen als bei Patienten mit manifester PH im Kollektiv der vorliegenden Studie mit 43,1mmHg bzw. 686,6 dynes·s·cm<sup>-5</sup> [64]. Dieser Umstand dürfte darauf zurückzuführen sein, dass in der Multicenterstudie die im englischsprachigen Raum verwendete Definition der manifesten PH mit einem Grenzwert von 25 mmHg verwendet wurde, während in der vorliegenden Arbeit die

Definition aus dem deutschen Sprachraum mit einem Grenzwert von 20mmHg gilt. Eine Erklärung für die beobachteten Unterschiede der Komplikationsraten ergibt sich hieraus nicht.

Einen Erklärungsansatz liefern jedoch die folgenden Überlegungen.

Zum einen liegt im beobachteten Kollektiv der Anteil an pharmakologischen Testungen mit 87% deutlich höher als im Kollektiv der Multicenterstudie (73%). Da der Einfluss der pharmakologischen Testung ein unabhängiger Risikofaktor ist, der zu dem Risiko durch den Katheter selbst sowie durch die venöse Punktion addiert werden muss, erhöht sich hierdurch das durchschnittliche Risiko für Patienten des Kollektivs mit der höheren Testungsquote. Hinzu kommt, dass die pharmakologische Testung in der vorliegenden Studie nach klinischer Einschätzung als mit Abstand größter Risikofaktor identifiziert wurde. Dem Einfluss dieser Differenz zwischen Multicenterstudie und der vorliegenden Studie in der Häufigkeit der pharmakologischen Testung von 14% kommt dadurch eine entsprechend größere Bedeutung in Bezug auf die Komplikationshäufigkeit zu. Die höheren Komplikationsraten können durch diesen Umstand jedoch nur zum Teil erklärt werden.

Ein weiterer Erklärungsansatz ergibt sich in der Verteilung auf die ätiologischen Klassen. Wie in Kapitel 4.1 gezeigt, findet sich im beobachteten Kollektiv ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit hypoxischen Lungenerkrankungen (COPD und ILD), insgesamt 25,5% gegenüber 7,1% in der Multicenterstudie. Gleichzeitig findet sich ein wesentlich geringerer Anteil an Patienten mit IPAH (18,5% gegenüber 30,6%). In Kapitel 3.2.3 wurde gezeigt, dass sich in den beiden Gruppen COPD und ILD mit bis zu 5,5% die höchsten Raten an schweren Komplikationen finden (s. Abb. 3.8). In der Gruppe der Patienten mit IPAH finden sich jedoch Raten von unter 2%. Es besteht also im Vergleich zur Multicenterstudie im Kollektiv der vorliegenden Arbeit ein Verteilungsunterschied zu Gunsten von Klassen mit höheren Komplikationsraten auf Kosten von Klassen mit geringen Raten. Diese Tatsache kann ebenfalls einen Teil der Erklärung für die beobachteten höheren Komplikationsraten im untersuchten Kollektiv liefern.

#### **4.3 Verteilung der SUE auf die Studienzeiträume**

Die Komplikationshäufigkeiten im prospektiven und im retrospektiven Studienabschnitt unterscheiden sich deutlich sowohl bezüglich der schweren als auch der leichteren UE. Diese lagen für Patienten mit manifester PH im retrospektiven Abschnitt bei 3,4% sowohl für schwere als auch für leichte UE, und im prospektiven Abschnitt bei 2,1 bzw. 1,3%.

Es zeigt sich gegenüber dem retrospektiven Abschnitt im prospektiven Abschnitt eine Abnahme der Rate an SUE um 38,2%. Auch hier lassen sich die beobachteten Unterschiede teilweise durch Unterschiede der Häufigkeit der pharmakologischen Testung und damit des durchschnittlichen

Risikos in den Studienzeiträumen begründen. Der beobachtete starke Rückgang der Komplikationsraten lässt sich hiermit jedoch nur teilweise erklären.

Daneben lässt sich vor dem Hintergrund der oben angeführten Literaturquellen aus den 80er Jahren [62, 63] mit Komplikationsraten um 5% bzw. Mortalitätsraten um 4% eine Entwicklung im Sinne eines Lernprozesses mit einer zunehmender Sicherheit der Methode vermuten. Diese setzt sich in den Ergebnissen des retrospektiven Abschnittes mit 3,4% und denen des prospektiven Abschnittes mit 2,1% mit einer abnehmenden Komplikationshäufigkeit fort. Bereits in der Multicenterstudie war aufgrund der beschriebenen Literaturlage eine solche Entwicklung vermutet worden [64]. In der Multicenterstudie wurden zwar zwischen den Ergebnissen des retrospektiven und prospektiven Studienarmes keine signifikanten Unterschiede beobachtet, jedoch sind hier die beobachteten Zeiträume mit vier bzw. einem halben Jahr für den retrospektiven bzw. prospektiven Abschnitt relativ kurz. Für die eigenen Untersuchungen wurden dagegen Katheterdaten aus neun Jahren im retrospektiven und eineinhalb Jahren im prospektiven Abschnitt ausgewertet, so dass sich hier der Einfluss des vermuteten Lerneffektes stärker ausprägen kann.

#### **4.4 Klinische Einschätzung der SUE**

##### **4.4.1 Klinische Einschätzung des Schweregrades**

Die meisten der beobachteten 48 SUE waren von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. In 58% der Fälle war eine Intervention zur Vermeidung einer Verschlechterung des Patientenzustandes nötig. Diese bestand zum größten Teil in supportiven Maßnahmen wie Sauerstoff- und Volumengabe in Kombination mit Medikamentengabe (vgl. Tab. 3.8) und bewirkten stets eine vollständige Rückbildung der Symptomatik. In den übrigen Fällen kam es mit Ausnahme der beiden tödlichen Ereignisse und eines weiteren lebensbedrohlichen Ereignisses zu einer spontanen Rückbildung (35% der SUE). Bei dem lebensbedrohlichen Ereignis handelte es sich um einen 38-jährigen Patienten mit massiv erhöhten pulmonalen Druck- und Widerstandswerten, bei dem es unter der Testung von Iloprost und Sildenafil zu einem abrupten Blutdruckabfall und rechtsventrikulärer Dekompensation kam. Durch Katecholamingabe war auch dies folgenlos zu beherrschen. Dieses Ereignis lässt sich auf dem Boden einer sehr schweren PH auf die pharmakologische Testung als Auslösefaktor zurückführen.

Die Ergebnisse der Multicenterstudie sind in dieser Hinsicht leider nicht direkt vergleichbar, da hier die Kriterien „Intervention erforderlich“ und „medizinisch signifikant“ ebenso wie „lebensbedrohlich“ trotz der Aufnahme in die Evaluationsbögen nicht in den Ergebnissen der Studie auftauchen. Es kann daher nur zusammengefasst werden, dass auch hier die meisten der

SUE als leichter bis mittelschwer eingeschätzt wurden. Im Unterschied zu den eigenen Ergebnissen kam es hier in 0,3% der Fälle zu einer neuen oder verlängerten Hospitalisation sowie in einem Fall (0,02%) zu einer bleibenden Behinderung [64].

Von den beiden in der vorliegenden Arbeit registrierten tödlichen Ereignissen bleibt bei einem die Ursache unklar. Hier kam es nach einer unauffälligen Testung bei bereits entferntem Katheter zu einer plötzlichen Zustandsverschlechterung und schließlich Reanimationspflichtigkeit. Eine Assoziation mit dem Eingriff liegt zwar nahe, kann jedoch auf keinen konkreten Auslösefaktor zurückgeführt werden. Der andere Fall betraf eine 77-jährige Patientin, bei der es infolge einer autopsisch gesicherten Pulmonalarterienruptur während der ersten Basismessung zur Ausbildung eines Hämatothorax, gefolgt von Multiorganversagen und Tod nach drei Tagen intensivmedizinischer Behandlung kam. Dieses Ereignis ist unmittelbar auf die Einwirkung des Katheters zurückzuführen und stellt eine mit einer Inzidenz von 0,064–0,2% sehr seltene, aber typische und mit einer sehr hohen Mortalität assoziierte Komplikation des PA-Katheters dar [60, 72-74], s. Tab. 4.2.

Komplikation		Inzidenz [%]
Punktionsbedingte Komplikationen	Arterielle Punktion	1,2
	Pneumothorax (je nach venösem Zugang)	0,3–4,5
	Nervenläsionen	0,3–1,3
	Luftembolie	0,5
Herzrhythmusstörungen	Supraventrikulär	15
	Ventrikulär	13–78
	Hämodynamische Relevanz	2–3
	Rechtsschenkelblock	3–6
Knotenbildung	Intravasal/intrakardial	Uneinheitliche Angaben
Klappenschädigungen	Petechiale Blutungen, Perforation	0,5–2
Lungeninfarkt		0,8–1
Pulmonalarterienruptur		0,064–0,2
	Letalität	25–83
Infektionen	Asymptomatische bakterielle Kolonisation	22
	Klinisch symptomatische Katheterinfektion	11
	Kathetersepsis	0,5–1
	Endokarditis	<1,5
Thrombenbildung		66
Herzchirurgische Annahrt des Katheters, intravasale Fragmentierung durch chirurgische Manipulation		Sehr selten (Fallberichte)

Tab. 4.2 Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen bei Rechtsherzkathetern (nach [60])

Die Ergebnisse der Multicenterstudie beschreiben ein ähnliches Bild. Hier wurden unter 7218 Katheteruntersuchungen vier tödliche Ereignisse beobachtet. Von diesen konnten zwar nur zwei nach klinischer Einschätzung direkt auf den Einfluss der Katheteruntersuchung zurückgeführt werden, jedoch bestanden diese genau wie in den eigenen Ergebnissen aus einem Fall einer PA-Ruptur und einem Fall unklarer Ursache, der aber trotzdem direkt mit der Durchführung der Untersuchung assoziiert war.

Anzumerken ist, dass sich bei der letztgenannten Patientin wie bereits oben erwähnt der Verdacht auf PH als Erklärung für die gebotene Klinik mit progredienter Dyspnoe und reduzierter Leistungsfähigkeit nicht bestätigte. Für die Betrachtung der eingriffsassoziierten Mortalität ist dieser Fall jedoch auch zu bewerten, da die Untersuchung unter dem klinisch und sonographisch begründeten Verdacht auf PH durchgeführt wurde und der Rechtsherzkatheter die einzige Möglichkeit zur definitiven Abklärung dieses Verdachtes darstellt.



#### 4.4.2 SUE bei Patienten ohne PH

Der oben dargestellte Fall beschreibt eines von zwei SUE unter insgesamt drei UE bei Patienten, bei denen keine PH festgestellt wurde. Diese Häufung führt zu der im Vergleich zu den Patienten mit manifester PH (SUE in 2,8% der Fälle) deutlich höheren Komplikationsrate von 7,4%. Wie oben erwähnt ist die Gruppe der Patienten ohne PH mit nur 26 Patienten sehr klein, so dass eine zufällige Häufung als Erklärung nicht unwahrscheinlich ist. Jedoch bedeutet das Fehlen einer manifesten PH nicht zwangsläufig eine geringere Gefährdung der betroffenen Patienten. Zwar geht der Nachweis einer manifesten PH mit einer Verschlechterung der Prognose und einer Erhöhung der Gefährdung des Patienten einher [75-77], jedoch bleibt der klinische Zustand des Patienten, der bei begründetem Verdacht auf PH naturgemäß dem eines Patienten mit PH ähnelt, ein wichtiger Prognosefaktor. Man könnte sogar vermuten, dass Patienten, bei denen keine PH als Erklärung für die gebotene Klinik gefunden wird, eine schlechtere Prognose haben, da hier keine Möglichkeit einer gezielten Therapie mit pulmonalselektiven Medikamenten besteht. Zudem muss in diesen Fällen von anderen zugrundeliegenden Erkrankungen ausgegangen werden, bei denen angesichts einer ähnlichen Klinik auch eine der PH vergleichbare Gefährdung des Patienten vermutet werden kann. Diese Überlegungen könnten einen Erklärungsansatz für die beobachteten hohen Komplikationsraten bei Katheteruntersuchungen bei Patienten ohne PH bieten.

Zu dieser Vermutung passt auch die Tatsache, dass bei der sehr viel größeren Gruppe der Patienten mit latenter PH (n=149) kein einziges SUE und nur zwei UE beobachtet wurden. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine leichte Form der PH mit einer geringeren Gefährdung des Patienten einhergeht als dies beim unbestätigten Verdacht auf PH der Fall ist, da durch die Diagnosestellung als Erklärung für die gebotene Symptomatik und die daran anschließende weitere Differenzierung gegebenenfalls eine kausale Therapie (z.B. Thrombendarterektomie bei CTEPH) und/oder spezifische supportive Therapie und Therapie mit pulmonalselektiven Vasodilatoren ermöglicht wird. Jedoch lassen sich anhand der vorliegenden Daten keine wirklich verlässlichen Aussagen treffen, da die Gruppe der Patienten ohne PH hierfür zu klein ist.

#### 4.4.3 Klinische Einschätzung der Ursache

Bei der Suche nach den vermuteten Ursachen der SUE entfällt mit rund 44% der größte Anteil auf die Nebenwirkungen der **pharmakologischen Testung**. Davon besteht die häufigste Komplikation mit rund 40% in ausgeprägter systemischer Hypotonie infolge unzureichender pulmonaler Selektivität der Vasodilatation. Mit rund 30% ebenfalls häufig kommt es durch ausgeprägte pulmonale Vasodilatation bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu einer

Volumenüberlastung des linken Ventrikels und einem Rückstau in den kleinen Kreislauf bis hin zum Lungenödem. Beide Komplikationen entstehen auf dem Boden einer häufigen hämodynamischen Instabilität von Patienten mit PH [64], die sich im beobachteten Kollektiv auch in Form von pathologischen Veränderungen der hämodynamischen Parameter wiederfindet (s. Tab. 3.4).

Desweiteren kam es in knapp 20% zu bronchialer Obstruktion als Reaktion auf die Inhalation von Iloprost oder Treprostenil. Dies ist teilweise auf die vorübergehende Verwendung einer nicht für Inhalationszwecke hergestellten Galenik von Treprostenil zurückzuführen, die nicht mehr eingesetzt wird; jedoch wurden auch bei Verwendung von speziellen Inhalationspräparaten bronchiale Obstruktionen beobachtet, die aber durch Intervention mit Bronchodilatoren problemlos beherrschbar waren.

Der **direkte Einfluss des Katheters** war mit rund 23% als Ursache der SUE fast gleich häufig wie der des venösen Zugangs (rund 21%). Bei ersterem waren die Komplikationen in erster Linie auf den mechanisch reizenden Effekt des Katheters zurückzuführen und bestanden zum größten Teil in tachykarden Herzrhythmusstörungen und Rechtsschenkelblöcken. Desweiteren kam es zu dem oben erwähnten Fall der PA-Ruptur zu Beginn der Messung. Bei den auf den **venösen Zugang** zurückgeführten SUE stand die vagale Reizung mit Bradycardie und Hypotonie, aber auch hypertensiver Krise im Vordergrund.

Im Vergleich mit der Multicenterstudie finden sich deutliche Unterschiede in Bezug auf die Verteilung. Hier entfällt mit rund 40% der größte Anteil der SUE auf den venösen Zugang, gefolgt vom Einfluss des Katheters mit rund 30%. Der Einfluss der pharmakologischen Testung kommt hier mit rund 21% erst an dritter Stelle [64].

Auch diese Unterschiede können mit der unterschiedlichen Testungshäufigkeit und der abweichenden Verteilung auf die ätiologischen Klassen in den beiden Untersuchungen begründet werden. Wie in Kapitel 3.4 gezeigt, hängt die relative Häufigkeit der auf die pharmakologische Testung zurückgeführten SUE natürlich von dem Prozentsatz der Katheteruntersuchungen, bei denen eine pharmakologische Testung durchgeführt wurde, ab. Dieser liegt wie bereits erwähnt in der vorliegenden Arbeit mit 87% deutlich höher als in der Multicenterstudie (73%) [64]. Diese Differenz von 14% kann die beobachteten Unterschiede zumindest teilweise erklären.

Daneben ist, wie in Kapitel 4.1 gezeigt, infolge der Beteiligung an Studien zur Indikationserweiterung pulmonalselektiver Pharmakotherapie auf Patienten der Klassen CTEPH und der hypoxischen Lungenerkrankungen COPD/ILD der Anteil dieser Klassen im untersuchten Kollektiv höher als im Kollektiv der Multicenterstudie bzw. der Anteil an pharmakologischen Testungen in diesen Gruppen höher als in der Multicenterstudie (CTEPH 90%, COPD/ILD 85%

Testungsquote). Da diese Klassen noch im Erprobungsstadium für pharmakologische Reversibilitätstest sind, wäre hier aufgrund geringerer Erfahrungswerte eine höhere Rate an testungsassoziierten Komplikationen denkbar. Tatsächlich liegt der Anteil der SUE mit vermutetem Bezug zur pharmakologischen Testung in diesen Klassen um  $\frac{1}{4}$  höher als alle anderen Ursachen zusammen. In den Klassen IPAH und APAH ist im Gegensatz dazu der Anteil testungsassoziiierter Komplikationen weniger als halb so groß wie der aus der Summe der anderen Ursachen. Der hohe Anteil an diesen testungsassoziierten Komplikationen im untersuchten Kollektiv lässt sich also in erster Linie auf die anderen ätiologischen Klassen außer der IPAH/APAH zurückführen.

Es kann daher vermutet werden, dass die pharmakologische Testung bei den Patienten dieser Klassen mit einem höheren Risiko einhergeht. In der neueren Literatur finden sich zunehmend Hinweise auf eine gute Wirksamkeit einer Therapie mit pulmonalselektiven Vasodilatoren bei verschiedenen dieser Klassen [75, 77-80]. Es handelt sich hierbei meist um kleinere Studien mit relativ geringen Fallzahlen [78-80]. Hinweise auf eine schlechte Verträglichkeit oder Komplikationen während der Testung oder Therapie finden sich nicht, jedoch wird wiederholt auf noch bestehenden Abklärungsbedarf bezüglich der Eignung der einzelnen Pharmaka hingewiesen, da aufgrund der geringen Fallzahlen nur bedingte Übertragbarkeit der Ergebnisse besteht [77, 78]. Bei der Einschätzung der Ursache der Komplikationen nach klinischen Kriterien bleibt ein Anteil von 12,5%, der nach dem Testungsprotokoll nicht eindeutig auf eine der Ursachen zurückgeführt werden kann. Aus diesem Grunde, sowie um eine genauere Zuordnung der Komplikationen zu auslösenden Faktoren wie einzelnen verwendeten Pharmaka zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse der Datenerhebung einer statistischen Analyse und Auswertung unterzogen, deren Ergebnisse im Weiteren besprochen werden sollen.

#### **4.5 Ergebnisse der Suche nach möglichen Einflussfaktoren für das Auftreten eines UE/SUE**

##### **4.5.1 Patientenalter**

Eine Korrelation zwischen dem Patientenalter und dem eingriffsassoziierten Risiko liegt nahe, da höheres Alter in der Regel mit einer geringeren Belastbarkeit des Organismus einhergeht [81]. Eine solche Korrelation ist für viele Erkrankungen bekannt [81, 82]. Auch in der vorliegenden Studie wurde eine Korrelation zwischen der Häufigkeit von UE und dem Patientenalter gefunden. Jedoch wurde hier eine umgekehrte Beziehung beobachtet, also eine Abnahme der Komplikationshäufigkeit mit zunehmendem Alter. Die Odds-Ratio für diese Beziehung betrug 0,973, was bedeutet, dass das Risiko mit jedem Jahr statistisch mit dem Faktor 0,973 sinkt.

Leider wurde in der Multicenterstudie trotz Aufnahme des Patientenalters in die Evaluationsbögen

in keiner Weise auf das Alter eingegangen, so dass hier wiederum kein Vergleich möglich ist.

Eine mögliche Erklärung für die beobachtete Korrelation wäre, dass es sich bei den Erkrankungen in der Jugend und im jungen Erwachsenenalter um aggressivere Krankheitsformen handelt, bei denen es als Folge der stärkeren hämodynamischen Beeinträchtigung zum vermehrten Auftreten von Komplikationen kommt. Es wurde daher im untersuchten Kollektiv nach Auffälligkeiten bezüglich der untersuchten hämodynamischen Parameter gesucht.

Es zeigte sich, dass sowohl mPAP als auch PVR bei jüngeren Patienten durchschnittlich deutlich stärker erhöht waren als bei älteren. Bei jungen Patienten mit Auftreten eines UE waren die Werte für mPAP und PVR um den Faktor 1,5 bzw. 2 höher als bei älteren Patienten mit einem UE (s. Tab.3.9). Bei letzteren entsprachen die Werte annähernd den Werten des Gesamtkollektivs und damit angesichts einer Gesamtkomplikationsrate von 2,7% näherungsweise auch denen von Patienten ohne UE.

Diese Beobachtung bestätigt den Verdacht, dass es sich bei den Erkrankungen in Jugend und jungem Erwachsenenalter durchschnittlich um schwerere Erkrankungsformen handelt. Dies gilt jedoch sowohl für Patienten mit UE als auch für Patienten ohne UE. Bei Patienten mit UE lagen die Werte lediglich noch etwas höher als bei Patienten ohne UE, die Verteilung zeigte aber in beiden Fällen höhere Werte bei jüngeren Patienten als bei älteren. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der pathologischen Veränderung der Vitalparameter und der Häufigkeit von UE konnte für das Gesamtkollektiv nicht nachgewiesen werden (s. Kapitel 3.2.5, Abb. 3.13). Interessant wäre die Frage, ob ein solcher Zusammenhang bei jüngeren Patienten besteht. Leider ist bezüglich des untersuchten Kollektivs hierzu keine Aussagen möglich, da nur 40 Patienten unter 35 Jahre waren, von denen bei vieren ein UE beobachtet wurde. Es kann daher nur vermutet werden, dass die höheren Komplikationsraten bei jüngeren Patienten darauf zurückzuführen sind, dass hier eine schlechtere hämodynamische Ausgangssituation mit geringerer hämodynamischer Reserve unter der Belastung durch die invasive Untersuchung ein höheres Risiko für das Auftreten von Komplikationen bedingt. Bei älteren Patienten mit einem UE entspricht die hämodynamische Ausgangssituation dagegen der von Patienten ohne ein UE, was darauf schließen lässt, dass hierbei das Auftreten von Komplikationen in der Regel eher auf andere Einflüsse wie die der getesteten Pharmaka oder des Katheters zurückzuführen ist.

Neben einer Korrelation mit der Schwere der Erkrankung lässt sich auch eine Korrelation der UE in den einzelnen Altersgruppen mit der ätiologischen Klasse vorstellen. Nach Angaben aus der Literatur war bei jüngeren Patienten mit einem Überwiegen der IPAH/APAH zu rechnen [83]. Tatsächlich ergab sich bei Patienten unter 35 Jahren ein Anteil von 79%. Dies entspricht auch dem

Anteil der IPAH/APAH in der Verteilung der Patienten mit einem UE (8 von 10 Patienten). Es zeigt sich also keine überdurchschnittliche Häufung einer Venedig-Klasse bei jungen Patienten mit einem UE, so dass diese als Erklärung für die beobachtete Altersverteilung der UE unwahrscheinlich sind.

#### 4.5.2 Patientengeschlecht

Bei der Untersuchung dieses Zusammenhangs fanden sich zwar höhere Ereigniszahlen bei Frauen als bei Männern, jedoch waren die Unterschiede nur gering und statistisch nicht aussagekräftig. Literatur zu dieser Fragestellung ist nicht verfügbar. In der Multicenterstudie wurde auch dieser Zusammenhang nicht untersucht. Einen indirekten Hinweis auf ein ausgeglichenes Risikoverhältnis der Geschlechter gibt das schweizer Register für pulmonale Hypertonie mit der Feststellung, dass sich die Mortalitätsraten im untersuchten Kollektiv nicht unterschieden [83]. Bei der FIRST-Studie wurde nach prädiktiven Parametern gesucht, die mit dem Auftreten von UE und der Mortalität bei Patienten mit linksherzerkrankungsassoziiertes PH unter der Therapie mit intravenösen Prostanoiden korrelieren. Auch hier wurden keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Geschlecht gefunden [84].

#### 4.5.3 Ätiologische Klassen

Auch bezüglich der Ätiologischen Klassen fand sich in der multivariaten statistischen Analyse kein Hinweis auf einen Zusammenhang zur Häufigkeit von SUE. Jedoch ließen sich im direkten Vergleich der Klassen erhöhte Komplikationshäufigkeiten bei den hypoxischen Lungenerkrankungen COPD und ILD feststellen. Ein Erklärungsansatz für diese Tatsache sowie ein Vergleich mit der Literatur wurde in Kapitel 4.4.3 bereits ausgeführt. Von den angeführten Klassen mit Studien zur Indikationserweiterung der pulmonalselektiven Therapie scheinen hiernach insbesondere die hypoxischen Lungenerkrankungen einen Risikofaktor darzustellen. Jedoch finden sich auch hierauf in der Literatur keine direkten Hinweise [75, 77].

Ein Vergleich mit der Multicenterstudie ist auch hier nicht möglich, da der Einfluss der Ätiologie der PH auf die Häufigkeit von SUE nicht untersucht wurde [64].

#### 4.5.4 Pharmakologische Testung

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der Komplikationshäufigkeit und der pharmakologischen Testung zeigten sich deutlich höhere Komplikationsraten bei Testungen mit Substanzkombinationen, die Iloprost enthielten. Bei Testungen mit NO und Sildenafil waren die

Komplikationsraten wesentlich geringer. Werden nur die UE/SUE berücksichtigt, die auf die pharmakologische Testung zurückgeführt wurden, wird dieser Effekt noch deutlicher; es finden sich dann nur noch bei Testungen mit Iloprost Komplikationen, so dass mit hoher Wahrscheinlichkeit alle 23 Komplikationen<sup>2</sup> mit vermutetem Bezug zur pharmakologischen Testung auf den Einfluss von Iloprost zurückgeführt werden können. In der statistischen Auswertung zeigen sich deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Komplikationshäufigkeit und der Verwendung von Iloprost, was sich insbesondere in einer Odds-Ratio von 2,98 und damit einer statistisch rund dreimal so hohen Gefährdung in den Gruppen mit Iloprost im Vergleich zu denen ohne Iloprost niederschlägt.

In der Literatur finden sich wiederholt Hinweise auf unerwünschte Wirkungen unter der Therapie mit Prostanoiden bei Patienten mit PH [1, 31, 85-88]. Diese beziehen sich jedoch stets auf nicht-inhalative Applikationsformen. Während unter subkutaner Dauerinfusion häufig lokale Gewebeschädigungen und Infektionen beobachtet wurden [85, 86], steht bei der intravenösen Applikation neben Infektionen und embolischen Ereignissen durch den zur Dauerinfusion nötigen Katheter die systemische Hypotonie mit Symptomen wie Kopfschmerzen und Flushsymptomatik im Vordergrund [1, 31, 87, 88]. Nebenwirkungen der inhalativen Therapie werden nicht beschrieben [88, 89]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass durch die inhalative Anwendung eine pulmonale Selektivität der Wirkung erreicht wird, da der Wirkstoff direkt zum Zielorgan gelangt, ohne vorher den großen Kreislauf passiert zu haben [1]. Dadurch werden systemische Nebenwirkungen stark reduziert. Durch Resorption über das Lungenepithel gelangt jedoch auch bei inhalativer Applikation Wirkstoff in den großen Kreislauf, was die in einigen Studien beobachtete leichte Abnahme des systemsichen Blutdrucks unter Therapie mit inhalativen Prostanoiden erklärt [31, 89]. Bei Resorption größerer Mengen des Wirkstoffs oder einer höheren Sensibilität des Organismus gegenüber den Prostanoiden kann es dadurch auch unter inhalativer Therapie zu den beschriebenen systemischen Nebenwirkungen kommen, auch wenn diese mit einem Anteil von ca 2.5% SUE<sup>3</sup> insgesamt relativ selten sind.

Angesichts der sehr deutlichen Hinweise aus der multivariaten statistischen Analyse und der univariaten Betrachtung unter Berücksichtigung der vermuteten Ursache „pharmakologische Testung“ als Auslöser von Komplikationen, wurde innerhalb dieser Gruppe (Patienten mit Testung von Iloprost ohne Kombination mit „weiteren Substanzen“) nach Auffälligkeiten der übrigen

---

<sup>2</sup> Nach Abzug der Testungen mit Beteiligung von Substanzen aus der Gruppe „weitere Substanzen“

<sup>3</sup> nur die auf die pharmakologische Testung zurückgeführten SUE im Teilkollektiv aller Patienten mit Iloprosttestung ohne Testung mit Substanzen der Gruppe „weitere Substanzen“. Insgesamt liegt die Rate an SUE (einschließlich der übrigen vermuteten Ursachen) im Teilkollektiv mit ca. 4% deutlich höher als im Gesamtkollektiv (2,7%), was den Stellenwert von Iloprost an der Entstehung der SUE verdeutlicht.

untersuchten Parameter (Patientenvariablen, ätiologische Klasse, Vitalparameter) bezüglich der Verteilung der UE gesucht, da sich hieraus konkrete Hinweise auf Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko durch Testung mit Iloprost ergeben könnten. Es finden sich jedoch bei keinem der Parameter Häufungen, die wesentlich größer sind als im Gesamtkollektiv, so dass ein spezieller Risikofaktor für das Auftreten von UE unter Iloprost nicht gefunden werden konnte.

Ein Hinweis findet sich allerdings in der relativ hohen Komplikationsrate bei Patienten mit linksherzerkrankungsassoziierter PH. Diese hatte in der Iloprostgruppe mit 9,1% den höchsten Anteil an UE in einer Klasse. Im Gesamtkollektiv hatte diese Klasse jedoch mit 3,2% die niedrigste Rate an UE. Angesichts sehr geringer Fallzahlen (eine UE von elf Patienten) besitzen diese Angaben nur sehr eingeschränkte Gültigkeit, jedoch ist die beschriebene Tendenz auch im Gesamtkollektiv mit etwas höheren Fallzahlen festzustellen. Die insgesamt bei Patienten mit linksherzerkrankungsassoziierter PH aufgetretenen vier UE werden nach klinischer Beurteilung alle auf die pharmakologische Testung zurückgeführt; bei dreien wurde dabei Iloprost verwendet. Im vierten Fall wurde Na-Nitroprussid (aus der Gruppe „weitere Substanzen“) eingesetzt. Beide Substanzen sind starke Vasodilatoren, die UE bestanden dementsprechend auch in zwei Fällen in ausgeprägter systemischer Hypotonie und in den anderen beiden Fällen in Symptomen der pulmonalen Stauung mit Dyspnoe und feuchten Rasselgeräuschen. Beide UE, insbesondere aber die pulmonale Stauung, ausgelöst durch erhöhte Volumenbelastung des linken Ventrikels infolge pulmonaler Vasodilatation, werden in ihrem Auftreten von einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion stark begünstigt. Aus diesem Grunde wird von den Leitlinien eine Therapie mit pulmonalselektiven Vasodilatoren bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz generell nicht empfohlen [4]. Diese Empfehlung gründet sich auf die 1997 in der FIRST-Studie gewonnenen Erfahrungen mit dem Einsatz von intravenösem Epoprostenol bei 471 Patienten mit Linksherzinsuffizienz im Stadium NYHA IIIB/IV [90]. Hier wurde zwar eine leichte Verbesserung der Hämodynamik (CI, PAWP) beobachtet, jedoch resultierte daraus keine Verbesserung der Lebensqualität oder der körperlichen Leistungsfähigkeit (gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest). Statt dessen wurde eine Zunahme der Häufigkeit von UE sowie eine erhöhte Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt, was zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte [90].

Die eigenen Ergebnisse bestätigen also, dass eine Übertragung der bei intravenöser Applikation von Prostanoiden gewonnenen Erkenntnisse zum Risikopotential dieser Substanzklasse bei Patienten mit linksherzerkrankungsassoziierter PH auf die inhalative Anwendung berechtigt ist und die Anwendung pulmonalselektiver Vasodilatoren bei diesen Patienten nach Möglichkeit vermieden oder nur unter besonderer Beachtung dieses speziellen Risikos mit entsprechender

Vorsicht durchgeführt werden sollte.

Darüberhinaus fällt bei der Betrachtung der Ergebnisse der Subgruppenanalyse (s. Abb. 3.11, S.40) auf, dass sich mit Ausnahme der Klasse der Patienten mit ILD die geringsten Ereignisraten bei Patienten mit IPAH und APAH finden. Werden statt der verwendeten ätiologischen Klassifikation die Klassen der Venedig-Klassifikation betrachtet und IPAH und APAH sowie COPD und ILD jeweils zusammen betrachtet, so finden sich in der Klasse der PAH-Patienten die niedrigsten Ereigniswerte und im Vergleich dazu in allen anderen Klassen erhöhte Werte. Dies scheint darauf hinzudeuten, dass in diesen Klassen, für die laut EMEA keine Indikation für eine Therapie mit pulmonalselektiven Vasodilatoren vorliegt [4], aufgrund geringerer Erfahrungswerte sowie, ähnlich wie oben für die linksherzerkrankungsassoziierte PH dargestellt, aufgrund möglicher Auswirkungen auf die Grunderkrankung, höhere Komplikationsraten durch die pharmakologische Testung herangerufen werden können. Einzig für Patienten mit ILD scheint eine ähnlich geringe Gefährdung wie für Patienten mit PAH zu bestehen

#### 4.5.5 Vitalparameter

Die bei Patienten mit SUE im Vergleich zu Patienten ohne UE/SUE am stärksten erhöhten Vitalparameter sind PVR (1,5-fach), CVP (1,4-fach) und mPAP (1,3-fach). Die übrigen Parameter unterscheiden sich kaum. Bei der Betrachtung der Verteilung der UE und SUE auf die Schweregrade der pathologischen Veränderung zeigt sich ein äußerst uneinheitliches Bild, das bei keinem der Parameter eine klare Tendenz im Sinne einer Zunahme der Komplikationshäufigkeit bei zunehmender Schwere erkennen lässt. Die multivariate statistische Analyse bestätigt, dass es keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem der untersuchten Parameter und der Häufigkeit des Auftretens eines UE gibt. Es kann also nur festgehalten werden, dass eine Erhöhung dieser drei Parameter zwar einen Hinweis auf eine erhöhte Gefährdung des Patienten geben kann, die Schwere der Veränderung jedoch in keinem Bezug zum Grad der Gefährdung steht.

Dieses Ergebnis ist erstaunlich, da eine stärkere pathologische Veränderung der Vitalparameter eine schwerere Erkrankungsform und damit auch eine geringere Belastbarkeit mit der Folge einer schnelleren Dekompensation unter der Belastung durch die invasive Untersuchung und die pharmakologische Testung erwarten ließe, insbesondere angesichts der Tatsache, dass der mPAP in die Definition der PH und ihrer Schweregrade einfließt. Dieses Ergebnis lässt folgende Vermutungen zu:

- Der klinische Schweregrad der Erkrankung wird durch die erhobenen Parameter nicht erfasst. Dies könnte entweder darauf zurückzuführen sein, dass die Erkrankungsschwere sich nur



bedingt in Vitalparametern widerspiegelt. Ein Hinweis darauf findet sich im untersuchten Kollektiv in der hohen Komplikationsrate bei Patienten ohne PH. In der Literatur findet sich ein Beispiel dafür in der FIRST-Studie. Hier besserten sich unter der Therapie die Vitalparameter, während die Komplikationsrate und Mortalität zunahm [90]. Zum anderen könnten auch bei der Wahl der Vitalparameter diejenigen mit Einfluss auf die Komplikationsrate nicht erfasst worden sein. Hierfür käme insbesondere der PAWP in Frage, bei dem eine Korrelation zur Komplikationshäufigkeit unter pulmonalselektiver Therapie bei Patienten mit Linksherzerkrankungen gefunden wurde [84]. Alle weiteren wichtigen Vitalparameter wurden registriert.

- Andere Variable überwiegen in ihrem Einfluss den der Vitalparameter. Ein Großteil der Einflussfaktoren ist von der hämodynamischen Ausgangssituation weitgehend unabhängig wie z.B. der Einfluss des Katheters selbst und des venösen Zugangs (Herzrhythmusstörungen, vagale Reaktion etc.). Auch im Teilkollektiv der Patienten mit Iloprosttestung waren die Unterschiede der mittleren Vitalparameter zwischen Patienten mit und ohne UE wider erwarten geringer als im Gesamtkollektiv, so dass auch bei den durch die pharmakologische Testung ausgelösten UE kein Einfluss der Vitalparameter zu bestehen scheint.

#### 4.5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Suche nach möglichen Einflussfaktoren für das Auftreten eines UE/SUE

In der multivariaten Analyse zeigen sich nur bei zwei der untersuchten Parameter Hinweise auf einen Einfluss auf die Entstehung von UE: das Patientenalter und die Testung mit Iloprost. Die monovariante Betrachtung der Einzelparameter bestätigt dieses Ergebnis, gibt jedoch zusätzlich noch Hinweise auf höhere Komplikationsraten bei sekundären Formen der PH, insbesondere der PH auf dem Boden einer ILD und COPD.

Beim **Patientenalter** zeigte sich eine Abnahme der Komplikationshäufigkeit mit zunehmendem Alter. Die vermutete Erklärung hierfür, das Vorliegen schwererer Erkrankungsformen bei jüngeren Patienten, ließ sich aufgrund zu geringer Fallzahlen leider nicht direkt belegen, jedoch zeigt die gefundene Verteilung der Vitalparameter mit einer deutlichen Zunahme der pathologischen Veränderung mit jüngerem Alter deutliche Hinweise hierauf.

Die Zunahme der Komplikationshäufigkeit bei der Testung mit **Iloprost** zeigte sich sowohl in der univariaten wie in der multivariaten Analyse sehr deutlich. Die Subgruppenanalyse zur Identifizierung von Risikogruppen unter der Testung mit Iloprost ergab keine eindeutigen Ergebnisse, jedoch zeigten sich Hinweise auf eine besondere Gefährdung von Patienten mit

linksherzerkrankungsassoziierter PH, was mit Ergebnissen aus der Literatur übereinstimmt.

Für die klinische Praxis der Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit pharmakologischer Testung bei Patienten mit PH lassen sich also folgende Aussagen treffen:

- Mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit geht die Testung mit Iloprost mit einer Steigerung des Komplikationsrisikos einher, so dass bei einer erhöhten Gefährdung eines Patienten diese Testung nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden sollte. Dies gilt nach Hinweisen aus der Subgruppenanalyse insbesondere für Patienten, deren PH durch Erkrankungen des linken Herzens bedingt ist.
- Ebenfalls mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit liegt bei jüngeren Patienten allgemein eine etwas höhere Gefährdung vor. Dies könnte insbesondere bei solchen Patienten der Fall sein, bei denen sich stärkere Abweichungen des PVR und mPAP finden.
- Bei Patienten der Vendig-Klassen, für die laut Leitlinien keine Indikation für die Therapie mit pulmonalselektiven Vasodilatoren vorliegt (hypoxische Lungenerkrankungen, Erkrankungen des linken Herzens, CTEPH), besteht ein höheres Risiko durch die pharmakologische Reversibilitätstestung. Hierfür liegt jedoch keine statistische Absicherung vor, die Vermutung stützt sich aber auf deutliche Hinweise aus einem großen Patientenkollektiv. Eine weitere Untersuchung dieser Fragestellung mit dem Ziel einer Verifikation oder Falsifikation der getroffenen Aussage mit entsprechender statistischer Absicherung wäre von nicht geringem Interesse für die Weiterentwicklung der pulmonalselektiven Pharmakotherapie sowie von großer klinischer Bedeutung für die betroffenen Patienten.

## 6 Zusammenfassung

Der Pulmonalarterienkatheter hat einen zentralen Stellenwert in der Diagnostik und Therapieüberwachung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH). Er stellt die einzige Möglichkeit dar, die pulmonale und rechtskardiale Hämodynamik unmittelbar messen zu können. Als invasives Verfahren ist der Pulmonalarterienkatheter mit Komplikationsmöglichkeiten und Risiken für den Patienten behaftet. Ziel dieser Arbeit ist die Bestimmung der Höhe dieses Risikos sowie die Identifizierung von Auslösefaktoren für das Auftreten von Komplikationen während der Rechtsherzkatheteruntersuchung und der pharmakologischen Reversibilitätstestung.

Ausgewertet wurden 1808 Katheterprotokolle von 1020 Patienten mit PH oder dem Verdacht auf PH. Im retrospektiven Arm wurden von 925 Kathetern Daten zur Ätiologie der PH (klassifiziert basierend auf der Venedig-Klassifikation in idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie, chronisch thromboembolische PH, durch chronisch obstruktive Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung und Linksherzerkrankungen hervorgerufene PH), zu den während der Katheteruntersuchung applizierten Pharmaka (Stickstoffmonoxid (NO), inhalatives Iloprost, Sildenafil) sowie das Vorkommen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) erhoben. Im prospektiven Arm wurden von 884 Katheteruntersuchungen zusätzlich die hämodynamischen Parameter pulmonalarterieller Mitteldruck, mittlerer systemischer Druck, pulmonalvaskulärer Widerstand, Herzindex, zentralvenöse Sauerstoffsättigung und der zentralvenöse Druck mit analysiert.

Insgesamt wurden 48 SUE beobachtet, entsprechend einer Komplikationsrate von 2,7%. Werden nur Untersuchungen von Patienten mit nachgewiesener manifester PH betrachtet, liegt die Rate bei 2,8%. Von den 48 SUE wurden 17 als medizinisch signifikant eingestuft, 28 erforderten eine Intervention zum Schutze des Patienten, eines war lebensbedrohlich und zwei Patienten verstarben im Zusammenhang mit der Katheteruntersuchung. Die eingriffsassoziierte Letalität lag damit bei 0,11%. Da jedoch bei einem der beiden Patienten keine PH nachgewiesen werden konnte, liegt die Letalität bei PH-Patienten in dem untersuchten Kollektiv bei 0,06%.

Nach klinischer Einschätzung konnte die Vasoreagibilitäts-Untersuchung, assoziiert mit 43,8% aller SUE, als quantitativ bedeutsamster Auslöser von Komplikationen identifiziert werden. Auf den Einfluss des Katheters sowie des venösen Zugangs entfielen mit 22,9% und 20,8% jeweils etwa halb so viele Komplikationen, jedoch zählt hierzu einer der Todesfälle. Die übrigen SUE, einschließlich des zweiten Todesfalles, ließen sich nach klinischen Kriterien nicht eindeutig zuordnen.

Mit Hilfe einer multivariaten explorativen Datenanalyse konnten zwei Faktoren als Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen ermittelt werden: das Patientenalter und die Applikation von

inhalativem Iloprost.

Bezüglich des Alters fand sich erstaunlicherweise eine negative Korrelation und insgesamt eine geringe Abnahme des Komplikationsrisikos mit zunehmendem Alter (Odds-Ratio 0,973, 95%-Konfidenzintervall 0,953-0,994,  $p=0,01$ ). Einen Erklärungsansatz hierfür liefert die Beobachtung, dass bei jüngeren Patienten der Krankheitsschweregrad und die hämodynamische Einschränkung deutlich stärker von der Norm abweichen als bei älteren und somit schwerere Erkrankungsformen vorlagen, wenngleich die hämodynamischen Parameter selbst keinen unabhängigen Risikofaktor darzustellen scheinen.

Die Vasoreagibilitäts-Untersuchung mit Iloprost erhöhte das Risiko für Komplikationen statistisch um den Faktor drei (Odds-Ratio 2,98, 95%-Konfidenzintervall 1,36-6,50,  $p=0,06$ ). Die Iloprost-assoziierten SUE waren typischerweise aufgrund übermäßigen systemischen Substanzübertritts und nachfolgend typischen Nebenwirkungen einer Prostazyklinüberdosierung (systemische Hypotension, Übelkeit) zu erklären, sowie im Falle einer linkskardialen Ursache der PH durch eine zunehmende pulmonale Stauung infolge pulmonaler Vasodilatation und konsekutiv erhöhtem linksventrikulärem Preload zu erklären. Beide Symptomkomplexe traten gehäuft bei Patienten mit pulmonalvenöser PH auf; bei dieser Patientengruppe zeigte sich eine Iloprost-assoziierte Komplikationsrate von 9,1% (1 von 11 Untersuchungen). Bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (idiopatische und assoziierte), welche den aktuellen Leitlinien nach einer Vasoreagibilitäts-Testung mit Stickstoffmonoxid (NO) oder Iloprost zur Selektion von Kalziumantagonisten-behandelbaren Patienten unterzogen werden müssen, findet sich eine Iloprost-assoziierte Komplikationsrate von 6,6% (12 von 183 Untersuchungen).

Bei der Testung mit NO Inhalation oder Sildenafil konnte keine erhöhte Gefährdung für die Patienten nachgewiesen werden. Somit ist NO, aufgrund der besseren Datenlage zur Prädiktion der Kalziumantagonistentherapie, sowie aufgrund der höheren Sicherheit der Applikation während der Rechtsherzkatheteruntersuchung zu bevorzugen.

## 7 Abstract

Pulmonary artery catheterisation is an essential tool and, according to the guidelines, a necessary investigation for the diagnosis of pulmonary hypertension (PH) as well as the surveillance of its management. Right heart catheterization is the only method that can directly measure pulmonary artery pressure and cardiac output as a measure of right heart function. But, as an invasive procedure, right heart catheterisation is afflicted with the risk of complications.

The objective of the present study was to assess the incidence of right heart catheter-associated complications and to identify confounding factors for the occurrence of such complications.

A total number of 1808 right heart catheter protocols from 1020 patients were analyzed. We retrospectively analysed data from 925 procedures concerning the aetiology of PH (based on the clinical classification of Venice), the different agents used for pulmonary vasoreactivity testing and the occurrence of serious adverse events (SAE). In addition, 884 catheter investigations were prospectively analysed.

The overall number of SAE's was 48 (2,7%). Analysing only patients with manifest PH the frequency of SAE's was 2,8%. 17 events were classified as medically significant, 28 required medical intervention, one was life threatening and two patients died. The procedure related mortality among all patients was 0,11% and 0,06% for patients with manifest PH, as in one of the patients who died manifest PH was not present.

According to the clinical appraisal 43,8% of SAE's were associated with vasoreactivity tests, 22,9% (including one fatal event) was linked to the catheter procedure itself and 20,8% to the venous access. The remaining SAE's, including the other fatal event, were clinically indeterminate.

By means of a multivariate explorative analysis, two factors could be identified as being associated with an increased risk of complications: the patients age and the application of inhaled iloprost.

Concerning the patients age, surprisingly there was a negative correlation between age and rate of complications (Odds-Ratio 0,973, 95% confidence interval 0,953-0,994,  $p=0,01$ ). One possible explanation could be the higher deviation of hemodynamic parameters of younger patients from the norm. This could implicate more serious disease in younger patients even though altered haemodynamics were not an independent risk factor.

Patients undergoing vasoreactivity testing with inhaled iloprost had a three times higher risk of subsequent SAE's (Odds-Ratio 2,98, 95% confidence interval 1,36-6,50,  $p=0,06$ ). Iloprost related SAE's were most frequent (9.1%) in patients suffering from pulmonary venous PH, in which, according to the current guidelines for diagnosis of PAH, vasoreactivity test is not indicated. SAE's were mainly related to systemic drug overspill, which induced typical prostacyclin side effects like

hypotension and nausea, or by increasing left heart congestion in pulmonary venous hypertension due to pulmonary vasodilation and subsequent rise of left heart preload. The lowest rate of iloprost related SAE's (6.6%) was recorded in patients with pulmonary arterial hypertension, who have to undergo a vasoreactivity test for proper diagnostic workup, No fatal or life threatening event was observed in relation to iloprost inhalation in the PAH collective.

No serious adverse events were reported in conjunction with inhaled nitric oxide (NO) or sildenafil. Thus NO seems to be the optimal compound for vasoreactivity testing as its predictive value for calcium channel blocker treatment in PAH is proven and side effects are minimal.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Olschewski H, S.W., *Pulmonale Hypertonie. Pathophysiologie, allgemeine Maßnahmen und Entwicklung einer pulmonal selektiven Therapie*, ed. 1. 2000, Bremen: UNI-MED SCIENCE.
2. Hoeper, M.M. and A.T. Dinh-Xuan, *Pulmonary hypertension: basic concepts and practical management*. Eur Respir J, 2008. **31**(2): p. 236-7.
3. Olschewski, H., W. Seeger, and F. Grimminger, [*Physiology and physiopathology of the pulmonary circulation*]. Internist (Berl), 1999. **40**(7): p. 696-709.
4. Olschewski, H., et al., [*Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension*]. Clin Res Cardiol, 2007. **96**(5): p. 301-30.
5. Galie, N., et al., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. **25**(24): p. 2243-78.
6. Beuckelmann, D.J., [*Pulmonary hypertension*]. Internist (Berl), 1997. **38**(10): p. 1020-33.
7. H. Golpon, M.M.H., T. Welte *Klassifikation der pulmonalen Hypertonie*. Der Pneumologe, 2004. **1**(2): p. 77-82.
8. Olschewski, H., et al., [*Therapy of pulmonary arterial hypertension*]. Internist (Berl), 2005. **46**(3): p. 341-9.
9. Deng, Z., et al., *Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene*. Am J Hum Genet, 2000. **67**(3): p. 737-44.
10. Machado, R.D., et al., *Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension*. Hum Mutat, 2006. **27**(2): p. 121-32.
11. Muller-Ladner, U., [*Systemic sclerosis*]. Internist (Berl), 2008.
12. Hernandez-Gonzalez, M.A., et al., [*Cardiovascular magnetic resonance evaluation of left-to-right shunts due to cardiac septal defects in patients with pulmonary arterial hypertension*]. Rev Esp Cardiol, 2007. **60**(9): p. 907-13.
13. Giannarelli, C., et al., *Decompensated porto-pulmonary hypertension in a cirrhotic patient with thrombosis of portocaval shunt*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(47): p. 6439-40.
14. Sitbon, O., et al., *Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(1): p. 108-13.
15. Weitzenblum, E., et al., *Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 1981. **36**(10): p. 752-8.
16. Pengo, V., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2257-64.
17. Olschewski, H., et al., [*Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension*]. Pneumologie, 2006. **60**(12): p. 749-71.
18. Schannwell, C.M., S. Steiner, and B.E. Strauer, *Diagnostics in pulmonary hypertension*. J Physiol Pharmacol, 2007. **58 Suppl 5**(Pt 2): p. 591-602.
19. Dumitrescu, D., H. ten Freyhaus, and S. Rosenkranz, [*Pulmonary arterial hypertension*]. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(19): p. 1009-20.
20. De Castro, S., et al., *Usefulness of Tricuspid Annular Velocity in Identifying Global RV Dysfunction in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: A Comparison with 3D Echo-Derived Right Ventricular Ejection Fraction*. Echocardiography, 2008. **25**(3): p. 289-93.
21. Hsu, V.M., et al., *Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison of Noninvasive Tests with Results of Right-Heart Catheterization*. J Rheumatol, 2008.
22. Selimovic, N., et al., *Assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(9): p. 927-34.

23. Konorza, T.F., et al., [*Clinical und Pharmacological Testing of Patients with Pulmonary Hypertension for Treatment Decision.*]. Herz, 2005. **30**(4): p. 286-295.
24. Rietema, H., et al., *Sildenafil treatment in COPD does not effect stroke volume or exercise capacity.* Eur Respir J, 2007.
25. Ghofrani, H.A., et al., *Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(7): p. 1488-96.
26. Sitbon, O., et al., *Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension.* Eur Respir J, 1998. **12**(2): p. 265-70.
27. Sitbon, O., M. Humbert, and G. Simonneau, *Primary pulmonary hypertension: Current therapy.* Prog Cardiovasc Dis, 2002. **45**(2): p. 115-28.
28. Hink, *Antianginöse Therapie Richtiges Vorgehen bei Postinfarktangina.* Cardiovasc, 2002. **2**(2): p. 32-39.
29. Badesch, D.B., et al., *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2007. **131**(6): p. 1917-28.
30. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.
31. Olschewski, H., et al., *Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension.* Ann Intern Med, 1996. **124**(9): p. 820-4.
32. Gessler, T., W. Seeger, and T. Schmehl, *Inhaled Prostanoids in the Therapy of Pulmonary Hypertension.* J Aerosol Med, 2008.
33. Olschewski, H., et al., *Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension.* Pharmacol Ther, 2004. **102**(2): p. 139-53.
34. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.* N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 322-9.
35. Hoeper, M.M., et al., *Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue.* N Engl J Med, 2000. **342**(25): p. 1866-70.
36. Badesch, D.B., et al., *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med, 2000. **132**(6): p. 425-34.
37. Simonneau, G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(6): p. 800-4.
38. Barst, R.J., et al., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2119-25.
39. Galie, N., et al., *Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(9): p. 1496-502.
40. Galie, N., et al., *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study.* Circulation, 2006. **114**(1): p. 48-54.
41. Gatzoulis, M.A., et al., *Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study.* Int J Cardiol, 2007.
42. Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med, 2002. **346**(12): p. 896-903.
43. Ghofrani, H.A., et al., [*Emerging Therapies for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.*]. Herz, 2005. **30**(4): p. 296-302.
44. Pepke-Zaba, J., et al., *Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension.* Chest, 2008. **133**(1): p. 183-9.
45. Ghofrani, H.A., et al., *Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover*



- trial. *Ann Intern Med*, 2004. **141**(3): p. 169-77.
46. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(20): p. 2148-57.
  47. Badesch, D.B., et al., *Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(12): p. 2417-22.
  48. Kovacicova, L., M. Zahorec, and M. Nosal, *Sildenafil as a pulmonary vasodilator after repair of congenital heart disease*. *Bratisl Lek Listy*, 2007. **108**(10-11): p. 453-4.
  49. Suntharalingam, J., et al., 'Long term use of Sildenafil in inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension'. *Chest*, 2008.
  50. Reichenberger, F., et al., *Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2006. **28**(3): p. 563-7.
  51. Ghofrani, H.A., et al., *Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(8): p. 1139-41.
  52. Reichenberger, F., et al., *Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2007. **30**(5): p. 922-7.
  53. Okyay, K., et al., *Use of long-term combined therapy with inhaled iloprost and oral sildenafil in an adult patient with eisenmenger syndrome*. *Cardiol Rev*, 2005. **13**(6): p. 312-4.
  54. Mutschler, E., *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 8 ed. 2001, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
  55. Hoeper, M.M., et al., *Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension*. *Eur Respir J*, 2005. **26**(5): p. 858-63.
  56. Ghofrani, H.A., et al., *Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(1): p. 158-64.
  57. Austin, M.J., et al., *Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension*. *Liver Transpl*, 2008. **14**(3): p. 287-91.
  58. Baksheev, B.I. and N.M. Kolomiets, [*Phosphodiesterase inhibitors in clinical practice. The present and the future. Part II*]. *Klin Med (Mosk)*, 2007. **85**(4): p. 4-11.
  59. Flondor, M., et al., *The effect of inhaled nitric oxide and inhaled iloprost on hypoxaemia in a patient with pulmonary hypertension after pulmonary thrombarterectomy*. *Anaesthesia*, 2006. **61**(12): p. 1200-3.
  60. Zink, W. and B.M. Graf, [*The pulmonary artery catheter*]. *Anaesthesist*, 2001. **50**(8): p. 623-42; quiz 643-5.
  61. Caldini, P., G.G. Gensini, and M.S. Hoffman, *Primary pulmonary hypertension with death during right heart catheterization. A case report and a survey of reported fatalities*. *Am J Cardiol*, 1959. **4**: p. 519-27.
  62. Fuster, V., et al., *Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis*. *Circulation*, 1984. **70**(4): p. 580-7.
  63. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. *Ann Intern Med*, 1987. **107**(2): p. 216-23.
  64. Hoeper, M.M., et al., *Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(12): p. 2546-52.
  65. Bloch, K.D., et al., *Inhaled NO as a therapeutic agent*. *Cardiovasc Res*, 2007. **75**(2): p. 339-48.
  66. Atz, A.M., et al., *Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing*. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **33**(3): p. 813-9.
  67. Ricciardi, M.J., et al., *Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(4): p. 1068-73.

68. Thenappan, T., et al., *A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006*. Eur Respir J, 2007. **30**(6): p. 1103-10.
69. Smith, A.M., R.D. Jones, and K.S. Channer, *The influence of sex hormones on pulmonary vascular reactivity: possible vasodilator therapies for the treatment of pulmonary hypertension*. Curr Vasc Pharmacol, 2006. **4**(1): p. 9-15.
70. Speich, R., *Die pulmonale Hypertonie Eine seltene Krankheit ohne Therapieoptionen?* Schweiz Med Forum, 2001(13): p. 327-330.
71. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 1998. **352**(9129): p. 719-25.
72. Choh, J.H., et al., *Catheter induced pulmonary arterial perforation during open heart surgery*. J Cardiovasc Surg (Torino), 1994. **35**(1): p. 61-4.
73. Sprung, J., et al., *Contained pulmonary artery perforation by pulmonary artery catheter*. J Clin Monit Comput, 1998. **14**(3): p. 195-8.
74. Boyd, K.D., et al., *A prospective study of complications of pulmonary artery catheterizations in 500 consecutive patients*. Chest, 1983. **84**(3): p. 245-9.
75. Afshar, K. and O.P. Sharma, *Interstitial lung disease: trials and tribulations*. Curr Opin Pulm Med, 2008. **14**(5): p. 427-33.
76. Lewczuk, J., *[Pulmonary hypertension in course of interstitial lung diseases]*. Pneumonol Alergol Pol, 2007. **75**(2): p. 153-7.
77. Behr, J. and J.H. Ryu, *Pulmonary hypertension in interstitial lung disease*. Eur Respir J, 2008. **31**(6): p. 1357-67.
78. Suntharalingam, J., et al., *Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Chest, 2008. **134**(2): p. 229-36.
79. Voswinckel, R., et al., *Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension*. Pulm Pharmacol Ther, 2008.
80. Krug, S., et al., *Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Respiration, 2008. **76**(2): p. 154-9.
81. Kratz, C.D., et al., *[Pharmacological peculiarities and problems with older patients]*. Anaesthesist, 2005. **54**(5): p. 467-75.
82. Lüderitz, B., *Kardiopulmonale Funktionsstörungen im Alter*. Der Gynäkologe, 2001. **34**(7): p. 653-661.
83. Tueller, C., et al., *Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry*. Swiss Med Wkly, 2008. **138**(25-26): p. 379-84.
84. Shah, M.R., et al., *Hemodynamics as surrogate end points for survival in advanced heart failure: an analysis from FIRST*. Am Heart J, 2001. **141**(6): p. 908-14.
85. Galie, N., A. Manes, and A. Branzi, *Prostanoids for pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Med, 2003. **2**(2): p. 123-37.
86. *Treprostinil: new drug. Pulmonary artery hypertension: just another (disappointing) prostacycline analogue*. Prescrire Int, 2006. **15**(85): p. 177-9.
87. Gessler, T., et al., *Aerosolized vasodilators in pulmonary hypertension*. J Aerosol Med, 2002. **15**(2): p. 117-22.
88. Gessler, T., W. Seeger, and T. Schmehl, *Inhaled prostanoids in the therapy of pulmonary hypertension*. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2008. **21**(1): p. 1-12.
89. Gessler, T., et al., *Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2001. **17**(1): p. 14-9.
90. Califf, R.M., et al., *A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST)*. Am Heart J, 1997. **134**(1): p. 44-54.

## 9 Anhang

### **9.1 Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1.1 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Pulmonale Hypertonie	5
Abb. 1.2 Zusammenspiel von Endothelzelle und glatter Muskelzelle bei Vasodilatation	10
Abb. 3.1 Prozentuale Verteilung aller SUE auf die nach klinischen Kriterien vermutete Ursache	27
Abb. 3.2 Prozentuale Verteilung der SUE, die bei Katheteruntersuchungen mit pharmakologischer Testung auftraten, auf die nach klinischen Kriterien vermutete Ursache	28
Abb. 3.3 Verteilung der 1020 Patienten sowie der Anteil der UE auf die Altersklassen in n	31
Abb. 3.4 Prozentualer Anteil der UE und der SUE an allen Katheteruntersuchungen innerhalb der Altersklassen	32
Abb. 3.5 a Mittelwerte des mPAP der Patienten der einzelnen Altersklassen	33
Abb. 3.5 b Mittelwerte des PVR der Patienten der einzelnen Altersklassen	33
Abb. 3.6 Verteilung der ätiologischen Klassen auf die Altersgruppen (Jahre	35
Abb. 3.7 Verteilung der Patienten <35Jahre mit einem UE auf die Klassen der Venedig-Klassifikation	36
Abb. 3.8 Prozentualer Anteil von UE und SUE an allen Untersuchungen bei Patienten der jeweiligen ätiologischen Klasse bzw. bei Patienten ohne PH	37
Abb. 3.9 Häufigkeit von Komplikationen in Prozent aller Testungen mit der jeweiligen Substanz bzw. Kombination	38
Abb. 3.10 Häufigkeit von Komplikationen, die nach klinischer Beurteilung auf die pharmakologische Testung zurückgeführt wurden, in Prozent aller Testungen mit der jeweiligen Substanz bzw. Kombination	39
Abb. 3.11 Prozentualer Anteil an UE an allen Testungen mit Iloprost in den einzelnen Klassen der ätiologischen Klassifikation	40
Abb. 3.12 Vergleich der Häufigkeiten der ätiologischen Klassen in den Gruppen der Patienten mit und ohne UE	41
Abb. 3.13 Prozentuale Anteile der UE und SUE an den Untersuchungen der einzelnen aus der stetigen Verteilung der untersuchten Vitalparameter gebildete Gruppen	43

## 9.2 Tabellenverzeichnis

Tab.1.1 Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach der „Venedig“-Klassifikation von 2003	2
Tab. 3.1 Verteilung der Patienten auf die aufbauend auf die Klassen der Venedig-Klassifikation nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Klassen	21
Tab. 3.2 Anzahlen der Katheter im retrospektiven und prospektiven Studienzeitraum sowie Verteilung auf Patienten mit manifester PH, latenter PH und ohne PH	22
Tab. 3.3 Häufigkeit der verwendeten pharmakologischen Testsubstanzen im retrospektiven und prospektiven Abschnitt	22
Tab. 3.4 a Median der erhobenen hämodynamischen Parameter	23
Tab. 3.4 b Arithmetischer Mittelwert der erhobenen hämodynamischen Parameter	23
Tab. 3.5 Verteilung der SUE auf die beiden Studienzeiträume und die Katheter bei Patienten mit manifester, latenter und keiner PH	24
Tab. 3.6 Verteilung der leichten unerwünschten Ereignisse auf die beiden Studienzeiträume und die Katheter bei Patienten mit manifester, latenter und keiner PH	24
Tab. 3.7 Art und Verteilung der aufgetretenen SUE auf den retrospektiven und prospektiven Studienabschnitt	25
Tab. 3.8 Übersicht über Ursache und Art der SUE sowie Beschreibung der einzelnen SUE, Interventionen und Outcome	26
Tab. 3.9 Vergleich der Mittelwerte der erhobenen hämodynamischen Variablen von Patienten mit UE <35 Jahre und ≥35 Jahre sowie Mittelwert des gesamten Kollektivs	34
Tab. 3.10 Vergleich der mittleren Vitalparameter bei Patienten mit und ohne UE im Teilkollektiv der Patienten mit Iloprosttestung	42
Tab. 3.11 Vergleich der Mittelwerte der hämodynamischen Parameter bei Patienten mit SUE, UE und ohne UE	42
Tab. 4.1 Verteilung der Patienten auf die die aufbauend auf der Venedig-Klassifikation nach ätiologischen Gesichtspunkten gebildeten Klassen in Prozent aller Patienten im Vergleich der eigenen Ergebnisse zu denen der Multicenterstudie	45
Tab. 4.2 Häufigkeit der verschiedenen Komplikationen bei Rechtsherzkathetern	50

### 9.3 Abkürzungsverzeichnis

APAH	Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie
BGA	Blutgasanalyse
Ca <sup>2+</sup>	Kalziumionen
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische Hypertonie
CVP	Zentralvenöser Druck
ESC	European Society of Cardiology
FPAH	Familiäre pulmonalarterielle Hypertonie
ICH	International Conference on Harmonisation
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPAH	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
LHD	Linksherzerkrankung
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
mSAP	Mittlerer systemischer Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Assoziation
PA	Pulmonalarterie
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck (Wedge-Druck)
PDE5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
PH	Pulmonale Hypertonie
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
SAS	Schlafapnoesyndrom
sO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZVD	Zentralvenöser Druck

#### **9.4 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich Herrn Dr. med. Robert Voswinckel danken für die Stellung des Dissertationsthemas, die exzellente wissenschaftliche Betreuung und die motivierende Begleitung und Unterstützung in den verschiedenen Phasen des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Ich danke allen Ärzten und Schwestern der Lungenambulanz sowie meinen Mitdoktoranden für ihre Unterstützung und eine äußerst angenehme Arbeitsatmosphäre während der Durchführung der Testungen und der praktischen Datenerhebung.

Meiner Familie danke ich besonders für die Unterstützung während des Ausarbeitens der schriftlichen Arbeit, insbesondere meiner Mutter für vielfältige Hilfestellungen bei formalen und strukturellen Fragen.

Ich danke Harriet Marica für die liebevolle Begleitung und Unterstützung und vielfache Motivationshilfe während der Zeit der Entstehung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank und meine besten Wünsche gehen an alle an dieser Studie beteiligten Patienten.