
Überleben und klinischer Verlauf von Patienten mit pulmonaler
Hypertonie des Gießener PH-Patientenkollektivs mit einer
spezifischen Kombinationstherapie aus Sildenafil und Sitaxentan.

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

vorgelegt von
Claudia Heinrich
aus Nordhausen

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinische Klinik II - Pneumologie

Gutachter: Prof. Dr. Ghofrani

Gutachter: Prof. Dr. Bauer

Tag der Disputation:

22.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen und Stand der Forschung	3
2.1. Definition	3
2.2. Klassifikation.....	4
2.2.1. Gruppe 1 – pulmonal-arteriell.....	6
2.2.2. Gruppe 2 – bei Linksherzerkrankungen.....	7
2.2.3. Gruppe 3 – bei Lungenerkrankungen.....	8
2.2.4. Gruppe 4 - Chronisch thromboembolisch und pulmonal obstruierend	9
2.2.5. Gruppe 5 – unklare oder multifaktorielle Genese	10
2.3. Symptomatik	10
2.4. Diagnostik	11
2.4.1. Laboruntersuchung	15
2.4.2. Transthorakale Echokardiografie	16
2.4.3. Belastungsuntersuchungen.....	17
2.4.4. Rechtsherzkatheteruntersuchung	18
2.5. Therapiemöglichkeiten.....	19
2.5.1. Nicht-medikamentöse und nicht PH-spezifische Therapie	20
2.5.2. Medikamentöse PH-spezifische Therapie.....	21
2.5.3. Kombinationstherapie.....	28
2.5.4. Weitere medikamentöse und operative Therapieansätze	36
2.6. Überleben bei PH-Patienten	37
3. Zielsetzung der Arbeit	38
4. Material und Methoden	39
4.1. Studiendesign und Patienten	39
4.2. Datenrecherche und Datenerfassung	39
4.3. Ethikkommissions-Votum.....	40
4.1. NYHA-Klassifikation und Sechs-Minuten-Gehtest	40
4.2. Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	41
4.3. Brain-natriuretisches Peptid	42
4.4. Statistik.....	42
5. Ergebnisse	43
5.1. Patientenkollektiv	43
5.2. Therapie.....	47
5.2.1. First-Line Therapie	47
5.2.2. Second-Line Therapie.....	49
5.2.3. Third-Line Therapie.....	50
5.3. Klinischer Verlauf der Gesamtpopulation.....	52
5.3.1. Verlauf während der Firstline-Therapie.....	53
5.3.2. Verlauf während der Second-Line-Therapie.....	55

5.3.3.	Verlauf während der Third-Line-Therapie.....	56
5.4.	Beginn und Dauer der Therapie	57
5.5.	Abbruchgründe.....	58
5.6.	Überlebenszeitanalyse	59
5.6.1.	Überleben nach Beginn der Firstline-Therapie.....	60
5.6.2.	Überleben getrennt nach Firstline-Therapiegruppen.....	60
5.6.3.	Überleben von Firstline-Gruppe nach Secondline-Gruppen.....	61
5.6.4.	Überleben nach Second-Line nach Therapiegruppen	63
5.6.5.	Überleben nach Beginn der SiSi-Kombinationstherapie	64
5.7.	Todesursachen.....	65
6.	Diskussion	66
6.1.	Zusammenfassung der wichtigsten Resultate.....	66
6.2.	Patientencharakteristika mit Einfluss auf das Überleben	67
6.2.1.	Altersverteilung und PAH-Typen	67
6.2.2.	PH-Klassen	70
6.2.3.	Geschlechterverteilung und andere Einflussfaktoren.....	71
6.3.	Klinische Parameter und Surrogatmarker	72
6.3.1.	Verlauf der Surrogatmarker	74
6.4.	Überlebensraten.....	77
6.5.	Abbruchgründe der Therapie und Todesursachen.....	79
6.6.	Initiale SiSi-Kombinationstherapie	80
6.7.	Einschränkungen/Limitationen der Studie	81
7.	Ausblick	83
8.	Zusammenfassung.....	84
9.	Summary.....	85
10.	Publikation.....	87
11.	Abkürzungsverzeichnis	89
12.	Abbildungsverzeichnis.....	91
13.	Tabellenverzeichnis.....	92
14.	Literaturverzeichnis	93
15.	Anhang.....	105
16.	Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation	111
17.	Danksagung	112

1. Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere und fortschreitende Erkrankung unterschiedlicher Genese, die durch einen Anstieg des mittleren Blutdruckes (mPAP) und des Gefäßwiderstandes (PVR) im Lungenkreislauf über einen definierten Wert hinaus gekennzeichnet ist [50, 151]. Das „Niederdrucksystem“ im Lungenkreislauf beruht auf dem großen Querschnitt des pulmonalen Gefäßsystems, dem damit verbundenen niedrigem Gefäßwiderstand und den histologischen Besonderheiten der muskelarmen Gefäßwand. Ein Anstieg des Herzminutenvolumens (HMV) um das 4-fache kann unter leichtem Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes (mPAP) kompensiert werden [133]. Dies ist möglich durch aktive Vasodilatation der dünnwandigen Pulmonalgefäße (Distension) und durch Rekrutierung von Gefäßen, vor allem der Lungenoberfelder, die in Ruhe minimal perfundiert werden. Erst wenn 70% dieser Kapazität verloren gehen, kommt es zum Ansteigen des pulmonal-arteriellen Druckes (PAP) [78, 133].

Durch Umbauprozesse im pulmonalen Gefäßsystem und die konsekutiv erhöhten Druck- und Widerstandsverhältnisse im Lungenkreislauf kommt es unbehandelt zu einer chronischen Rechtsherzbelastung mit Ausbildung eines Cor pulmonale [38, 50, 151]. Dies führt bei Eskalation zum Rechtsherzversagen. Da die pulmonale Hypertonie unspezifische Symptome, wie Schwindel und Luftnot, hervorruft, wird sie meist erst bei fortgeschrittener Erkrankung diagnostiziert.

Die PH ist eine seltene Erkrankung. Daten des größten deutschen Registers von PH-Patienten, CompERA-XL, ergaben für die PAH eine Inzidenz von 3,9 Fälle auf 1 Million Menschen und eine Prävalenz von 25,9 Fällen auf 1 Million Menschen in Deutschland [89]. Weitere Registerstudien wurden in Frankreich, Belgien, Schottland, Großbritannien und Spanien durchgeführt [1, 40, 103, 126, 161]. Diese zeigen eine variierende Inzidenz von 1,1 bis 7,6 Fällen auf 1 Million Menschen sowie Prävalenzen von 6,6 bis 26 Fällen pro 1 Million. Ein zunehmendes pathophysiologisches Verständnis der Erkrankung, die ausgereiften diagnostischen Mittel und die ärztliche Sensibilisierung führen inzwischen verstärkt zur Diagnose einer PH. Dadurch wird klar, dass vor allem die sekundären Formen der PH häufiger sind als zunächst angenommen. Des Weiteren verdeutlichen diese Register die demografischen Entwicklungen der Patienten mit PAH [49]. 1981 lag das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung der primären PH bei 36 Jahren [174]

und ist aktuell auf über 50 Jahre gestiegen [126], in Deutschland im Rahmen des CompERA-XL-Registers auf 71 Jahre gestiegen [93]. Der Frauenanteil überwiegt in den Registern bei den jüngeren Patienten (unter 65 Jahre) damals wie heute mit einem Verhältnis von 2,3:1 [93], hat sich aber im Rahmen der Altersentwicklung bei den über 65-Jährigen auf ein Verhältnis von 1,2:1 angeglichen [93, 185].

Erste Berichte über die Sklerose der Lungenarterie verfasste bereits Ernst von Romberg 1891 während seiner internistischen Tätigkeit in Leipzig [88, 175]. 1944 wurde der Rechtsherzkatheter basierend auf der Arbeit von Werner Forßmann durch André Cournand entwickelt [30]. Nun war es möglich die Hämodynamik der PH-Patienten [216] und erste medikamentöse Ansätze zu untersuchen [37, 38]. Publik wurde die PH durch die sogenannte „Menocil-Epidemie“. Im Rahmen der Einnahme verschiedener Appetitzügler wie beispielsweise Menocil® (Wirkstoff Aminorex) waren in Deutschland, Österreich und der Schweiz gehäuft Fälle von pulmonaler Hypertonie aufgetreten [72]. Erste vielversprechende therapeutische Ansätze gab es erst in den 1980er Jahren mit der Anwendung intravenöser Prostazykline [84] und in der Folge von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) [39] und Phosphodiesterase-5-Hemmern (PDE5i) [215]. Spätestens seit Genmutationen als Ursache der hereditären PAH (HPAH) bekannt sind, die an der Regulation von vaskulären Umbauprozessen ansetzen, ist die Hypothese der isolierten Vasokonstriktion als alleinige Grundlage der PH widerlegt. Diese Erkenntnisse zeigten die proliferativen Ähnlichkeiten der PH mit einer malignen Erkrankung auf und boten neue Ansätze für Therapiemöglichkeiten. Basierend auf der Grundlagenforschung und den klinischen Untersuchungen entwickelte sich eine bewundernswerte Dynamik mit Entwicklung verschiedener Therapeutika. Trotz dieser Entwicklung gibt es bis heute keine medikamentöse Heilung [105]. Oberstes Ziel aktueller Therapiestrategien ist die Erhaltung eines niedrigen Risikos für einen Krankheitsprogress und die Senkung der Mortalität [52]. Lag die mittlere Überlebenszeit eines unbehandelten PAH-Patienten 1991 bei 2,8 Jahren, entsprechend einem 3-Jahresüberleben von 48% [33], so konnte durch die Behandlungsstrategien eine aktuelle 3-Jahresüberlebensrate von über 74% erreicht werden [83, 134, 148].

Die Herausforderung in Zukunft wird sein, eine frühzeitige Diagnosestellung zu gewährleisten und ein zeitnahe Therapiekonzept mit individueller Ausschöpfung der gegebenen Möglichkeiten zu verwirklichen. Die vorliegende Arbeit widmet sich der

Effizienz und Sicherheit der Kombinationstherapie aus dem Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil und dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Sitaxentan.

2. Grundlagen und Stand der Forschung

2.1. Definition

Die European Society of Cardiology (ESC) und die European Respiratory Society (ERS) sowie die Kölner Konsensus Konferenz haben die manifeste PH definiert. Sie liegt vor, wenn mittels Rechtherzkatheter ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP) in Ruhe von ≥ 25 mmHg gemessen wird [52, 98, 114]. Der mPAP liegt beim Gesunden in Ruhe bei $14,0 \pm 3,3$ mmHg [7, 52, 98, 115] mit einer oberen Normgrenze von 20 mmHg [216]. Unter Belastung kann der mPAP auch bei Gesunden abhängig vom Alter über 30 mmHg ansteigen und ist deshalb nicht mehr Teil der neuen Definition der PH [7, 52, 98, 115, 189]. Patienten mit Werten zwischen 21 und 24 mmHg liegen im Graubereich und werden als Borderline-Patienten bezeichnet [7, 52, 115]. Es wird empfohlen diese Patienten zu beobachten, insbesondere wenn ein Risikofaktor, wie eine systemische Sklerose oder eine positive Familienanamnese für eine vererbte PAH (HAPAH), vorliegt [52]. Borderline-Patienten sollen nicht mit PAH-spezifischen Medikamenten behandelt werden [115]. Mit Hilfe des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes (PCWP) lässt sich die präkapilläre PH, mit Werten von ≤ 15 mmHg, von der postkapillären PH, mit Werten > 15 mmHg, unterscheiden [52, 114]. Dies ist wichtig um Linksherzerkrankungen mit pulmonal-venösem Rückstau als Ursache für eine PH abgrenzen zu können. Zudem erfolgt mit Hilfe des diastolischen Druckgradienten (DPG) und des PVR eine weitere Unterteilung der postkapillären PH in eine isolierte und eine prognostisch ungünstigere kombinierte Form [44, 173].

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppen
PH	mPAP \geq 25mmHg	Alle
Präkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PCWP \leq 15 mmHg	1 PAH 3 PH bei Lungenerkrankungen 4 CTEPH 5 PH unklarer oder multifaktorieller Genese
Postkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg PCWP $>$ 15 mmHg	2 PH bei Linksherzerkrankungen 5 PH unklarer oder multifaktorieller Genese
Isolierte postkapilläre PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg und/oder PVR \leq 3 WU	
Kombinierte post- und präkapilläre PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR $>$ 3 WU	

PH pulmonale Hypertonie, mPAP mittlerer pulmonal arterieller Druck, PCWP pulmonal kapillärer Verschlussdruck (Wedgedruck), PAH pulmonal arterielle Hypertonie, CTEPH chronisch thromboembolische PH, DPG diastolischer Druckgradient (diastolischer pulmonal arterieller Druck – PCWP), PVR pulmonal vaskulärer Widerstand (resistance), WU Wood Einheiten (units, dyn/s/cm⁵)

Abbildung 1: Definition der PH [52]

Eine Einteilung der PH in Schweregrade erfolgt abhängig von der Höhe des mPAP, des Herzindex (CI) der Rechtsherzinsuffizienzzeichen und des zentral venösen Druckes (ZVD) im Rahmen der Risikostratifizierung der PH. Dies wird im Kapitel 2.4.4 näher erläutert.

2.2. Klassifikation

Die klinische Klassifikation der PH hat sich im Laufe der Jahre entwickelt. Die erste Version entstand 1973 auf der 1. Internationalen Konferenz der primären pulmonalen Hypertonie der WHO. Durch das zunehmende Verständnis der Pathomechanismen und Risikofaktoren hat sich die ursprüngliche Einteilung in primäre und sekundäre PH stark gewandelt. Inzwischen erfolgt die Klassifikation der PH nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) [52]. Die Klassifikation des 5. Weltsymposiums von 2013 in Nizza wurde 2015 in einigen Punkten erweitert oder spezialisiert [52]. Es blieben 5 Gruppen [52, 114] (Abbildung 2) mit diversen Untergruppen. Es erfolgte aber beispielsweise eine Spezifizierung der PVOD und ein Herauslösen der persistierenden PH des Neugeborenen aus der Gruppe 1. Bei der Entwicklung dieser Klassifikation spielten neben der Ätiologie, die Entdeckung histologischer Veränderungen, die klinische Manifestation und das Therapiemanagement eine entscheidende Rolle [190].

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie	3. PH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
1.1 Idiopathisch 1.2 Hereditär 1.2.1 BMPR2-Mutation 1.2.2 andere Mutationen (z.B. ALK-1) 1.3 Medikamenten- und toxininduziert 1.4 Assoziiert mit: 1.4.1 Bindegewbserkrankungen 1.4.2 HIV-Infektion 1.4.3 portaler Hypertension 1.4.4 angeborenen Herzvitien 1.4.5 Schistosomiasis	3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörung 3.4 Schlafbezogene Atemstörung 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome 3.6 chronischer Aufenthalt in großer Höhe 3.7 Entwicklungsstörungen der Lunge
1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonal-kapilläre Hämangiomatose	4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterienobstruktionen
1'.1 Idiopathisch 1'.2 Hereditär 1'.2.1 EIF2AK4-Mutation 1'.2.2 andere Mutationen 1'.3 medikamenten-, toxin- oder radiogen-induziert 1'.4 assoziiert mit: 1'.4.1 Bindegewbserkrankungen 1'.4.2 HIV-Infektion	4.1 CTEPH 4.2 andere Obstruktionen der Pulmonalarterien: 4.2.1 Angiosarkom 4.2.2 andere intravaskuläre Tumoren 4.2.3 Arteriitis 4.2.4 angeborene Pulmonalarterienstenose 4.2.5 Parasiten (Hydatidose)
1'' Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	5. PH mit unklarer und/oder multifaktorieller Genese
2. PH bei Linksherzerkrankungen 2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion 2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion 2.3 Klappenerkrankungen 2.4 Angeborene/erworbene linksventrikuläre Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien 2.5 Angeborene/erworbene Pulmonalvenenstenose	5.1 hämatologische Erkrankungen: chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie 5.2 systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangiomyomatose, Neurofibromatose 5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeichererkrankungen, Mb. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen 5.4 Andere: pulmonale thrombotische Mikroangiomyopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz mit/ohne Dialyse, segmentale PH

BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor, type 2; ALK-1 = activin receptor-like-kinase 1; HIV = human immunodeficiency virus; EIF2AK4 = eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4; PH = Pulmonale Hypertonie

Abbildung 2: Klassifikation der PH aktualisiert durch den ESC/ERS 2015 [52]

Inzwischen gibt es eine neue überarbeitete Nizza-Klassifikation der PH von der WHO von 2018 [186] mit Erhalt der 5 Gruppen und Wiedereingliederung der PVOD und der PH beim Neugeborenen in die Gruppe 1. Die Datenanalyse dieser Arbeit erfolgte anhand der ESC/ERS-Klassifikation von 2015 [52], sodass auf aktuelle Klassifikationen im Detail nicht eingegangen wird. Die PVOD wurde zur Gruppe 1 gezählt.

2.2.1. Gruppe 1 – pulmonal-arteriell

Die Gruppe 1 der PH entspricht der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) und besteht aus 4 Untergruppen [52]. Die PAH ist definiert als präkapilläre Form der PH, die sich auszeichnet durch die Abwesenheit von sekundären Ursachen. Dazu zählt die idiopathische PAH (IPAH), dessen Ursachen bislang unbekannt sind. Sie entspricht histopathologisch einer obliterierenden pulmonalen Angiopathie. Eine weitere Form ist die hereditäre PAH (HPAH). Die Diagnose wird gestellt, wenn mindestens 2 Familienmitglieder betroffen oder verschiedene Genmutationen, beispielsweise auf dem BMPR2- [130], ALK-1- oder Endoglin-Gen, nachweisbar sind [129, 189].

Durch die Zulassung und Einnahme von Appetitzüglern 1967 in der Schweiz, Österreich und Deutschland wurde die PH publik [151]. So stieg das Erkrankungsrisiko unter Aminorex im Vergleich zur Kontrollbevölkerung um das 52fache. Dementsprechend zählt zur Gruppe 1 die durch Drogen oder Toxine induzierte PAH. Weitere riskante Toxine in diesem Zusammenhang sind beispielsweise toxisches Rapsöl, (Meth-) Amphetamine, L-Tryptophan, Kokainabusus und alkylierende Chemotherapeutika, wie Cyclophosphamid [52]. Weiterhin kann die PAH assoziiert (APAH) sein mit anderen Erkrankungen und ist so als Komplikation gefürchtet. Dazu zählen Kollagenosen, HIV-Infektion, portale Hypertension, angeborene Herzfehler mit pulmonal-systemischem Shunt und die Schistosomiasis [52].

Im Rahmen der Registerstudien zeigt sich aktuell ein demografischer Wandel des Phänotyps der IPAH-Patienten. Opitz et al wies die Unterschiede auf das Therapieansprechen und unerwünschte Nebenwirkungen beim typischen und atypischen IPAH-Patienten nach [156]. Dabei wurde der typische IPAH-Patient definiert über das Vorhandensein von weniger als drei kardiovaskulären Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Diagnose. Diese Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung, Diabetes, Vorhofflimmern und ein Body-Mass-Index (BMI) über 30kg/m². Die Kölner Konsensus Konferenz nahm dies in ihren Therapiealgorithmus auf [97]

Zur Gruppe 1‘ nach PH-Klassifikation von 2015 zählen die pulmonal veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und die pulmonal-kapilläre Hämangiomatosis (PCH). Die PVOD und PCH sind sehr seltene und extrem progressiv verlaufende Formen der PH mit einem schlechten Therapieansprechen und einer verheerenden Prognose mit einer 1-Jahres-Mortalität von 72% [100, 209]. Aufgrund therapeutischer Differenzen zur Gruppe 1 [144], wurde die PVOD bis 2018 separiert [53, 189] doch zuletzt aufgrund pathophysiologischer Ähnlichkeiten wieder in die Gruppe 1 aufgenommen [156]. Es zeigten sich einige Hinweise für eine fibrosierende oder immunologisch aktive Lungengerüsterkrankung. Dazu zählen ein auffälliger Auskultationsbefund, Verdickung der Interlobularsepten und Milchglastrübung im HR-Computertomografie, Dilatation der Lymphwege, mediastinale Adenopathie und inflammatorische Infiltrate [53, 115, 172]. Inzwischen gelang der Nachweis einer Mutation im „eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4-Gen“ (EIF2AK4) bei den Betroffenen [43]. Die Diagnosestellung und Differenzierung von anderen PAH-Formen erfolgt durch Kombination verschiedener nichtinvasiver Diagnostikmethoden, wie Diffusionskapazität, high-resolution Computertomografie, Bronchiallavage sowie der genetischen Analyse [144], da eine Lungenbiopsie bei klinisch relevanter PH kontraindiziert ist [52].

2.2.2. Gruppe 2 – bei Linksherzerkrankungen

Eine der häufigsten Ursachen für die PH sind Erkrankungen des linken Herzens [132]. Gleichzeitig ist aber das Vorliegen einer PH bei Linksherzerkrankungen Zeichen einer fortgeschrittenen linksventrikulären Erkrankung, mit schwerer Symptomatik und eingeschränkter Prognose [119, 132].

Man unterscheidet nach Ätiologie zwischen einer systolischen, einer diastolischen Dysfunktion, einer Herzklappenerkrankung, angeborener oder erworbener Ein- und Ausflusstraktobstruktionen sowie einer Pulmonalvenenstenose [52, 73]. Es wird aktuell angenommen, dass 60% der Patienten mit einer schweren systolischen Linksherzinsuffizienz, 70% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion und alle Patienten mit einer symptomatischen schweren Mitralklappeninsuffizienz sowie 65% der Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose eine pulmonale Hypertonie entwickeln [52]. Pathophysiologisch führt ein pulmonal-venöser Rückstau zu einer Erhöhung des pulmonal-kapillären Druckes (PCWP). Die Folge ist eine Veränderung des transpulmonalen Druckgradienten

(TPG) und diastolischen Druckgradienten zwischen den Pulmonalarterien und -venen [151]. Dies kann langfristig zur Entwicklung einer Globalinsuffizienz führen und gilt als prognostisch sehr ungünstig [19, 73, 151]. Im weiteren Krankheitsprogress spielt eine Abnahme der Dehnbarkeit (Compliance) des linken Vorhofes, eine Veränderung des Vasotonus, eine endotheliale Dysfunktion und das einsetzende Remodeling eine entscheidende Rolle [44]. Deswegen erfolgte abhängig vom diastolischen Druckgradienten (DPG) und dem PVR eine Differenzierung zwischen einer isolierten präkapillären und einer kombiniert prä-/postkapillären PH bei Linksherzerkrankungen [156].

Die Unterscheidung der präkapillären PH von der postkapillären ist essentiell, da grundsätzlich unterschiedliche Therapieansätze notwendig sind. Beispielsweise zeigten Untersuchungen mit Einleitung einer vasodilatativen Therapie mit einem ERA oder Prostazyklin keine Verbesserungen oder sogar eine klinische Verschlechterung bei diesen Patienten [19, 156]. Dies kann fatale Konsequenzen für die Prognose haben [92, 152]. In der randomisiert, placebokontrollierten LEPHT-Studie wurde 2013 erstmals eine Effizienz und Sicherheit einer spezifischen pulmonal-vaskulären Therapie von PH-LHD-Patienten mit Riociguat nachgewiesen [61].

2.2.3. Gruppe 3 – bei Lungenerkrankungen

In der Gruppe 3 sind besonders die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die interstitiellen Lungenerkrankungen (ILE) hervorzuheben [52]. Daneben werden auch andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörung, die schlafbezogenen Atemstörungen, das alveoläre Hypoventilationssyndrom, die chronische Höhenexposition und Entwicklungsstörungen der Lunge eingeordnet [52].

Eine COPD im GOLD Stadium IV führt bei bis zu 90% der Patienten zu einem Anstieg des mPAP auf > 20mmHg. Über 35mmHg entwickeln dagegen nur drei bis fünf Prozent [3, 25]. Eine schwere pulmonale Hypertonie, mit mPAP Werten über 40mmHg, ist sogar nur bei rund einem Prozent aller COPD-Patienten nachweisbar [25, 106, 184]. Der Schweregrad der PH bei COPD Patienten ist prognostisch relevant und ein stärkerer Überlebensprädiktor als die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) [157]. So haben Patienten mit einer schweren PH eine 3-Jahres-Überlebensrate von 33%, im Vergleich zu Patienten mit milder PH mit 55% [106]. Noch niedrigere Überlebensraten ergaben sich

unter zusätzlicher Berücksichtigung der funktionellen NYHA Klasse (NYHA IV mit 20%) [106].

Doch scheinen selbst leichte Druckerhöhungen über 18mmHg eine prognostische Bedeutung mit gehäuften Hospitalisationen und ungünstigen Ereignissen zu haben [111, 151]. In Autopsien fand sich bei 40% der Patienten mit COPD ein Cor pulmonale mit Rechtsherzhypertrophie [47].

Zur PH bei interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) liegen nur wenige Daten vor. Die Prävalenz der PH bei ILD variiert je nach Studie zwischen zwei und vier Prozent [14]. Zu den interstitiellen Lungenerkrankungen zählen die idiopathische Lungenfibrose, die Histiozytosis X und Pneumokoniosen [52].

2.2.4. Gruppe 4 - Chronisch thromboembolisch und pulmonal obstruierend

Die Gruppe 4 wurde im Rahmen der Empfehlungen der ESC und ERS 2015 um obstruierende pulmonale Erkrankungen erweitert [52]. Bis dahin war die CTEPH der einzige Vertreter dieser Gruppe. In dieser Arbeit wurden nur CTEPH-Patienten eingeschlossen.

Die CTEPH tritt nach einer oder mehreren akuten Lungenembolien mit einer Inzidenz von 0,5 bis zwei Prozent, unter Überlebenden von 3,8%, selten auf [162]. Da die Anzahl der Lungenembolien allerdings sehr hoch ist, zählt die CTEPH zu den häufigeren Ursachen der pulmonalen Hypertonie [151]. Die Inzidenz liegt in den USA bei 2500 pro Jahr und die Prävalenz bei 20 auf 1 Million [4]. Dabei entstehen bei der CTEPH organisierte Thromben mit Lumenverschluss oder -einengung der Pulmonalarterien verschiedenen Grades. In nicht betroffenen okkludierten Bereichen können jedoch ähnliche histologische Befunde einer pulmonalen Arteriopathie wie bei der PAH festgestellt werden [53]. Die Unterscheidung zur IPAH ist sehr wichtig, da die Pulmonalithrombendarteriektomie (PTEA) bei zentraler Thrombosierung zur Verfügung steht und eine Heilungschance bietet [5, 45]. Das internationale CTEPH-Register deckte bei 31,9% der Patienten eine Thrombophilie, durch ein Antiphospholipidsyndrom, einen Protein C- oder S-Mangel, eine Faktor-V-Leiden- oder einer Prothrombin-Mutation, und bei über drei Prozent eine Splenektomie als Ursache dafür auf [163].

2.2.5. Gruppe 5 – unklare oder multifaktorielle Genese

Zu dieser Gruppe wird eine Vielzahl verschiedenster multifaktorieller Erkrankungen gezählt, die eine PH hervorrufen können. Relevant für diese Arbeit ist aufgrund des Einschlusses eines Patienten mit Sarkoidose ausschließlich die Sarkoidose-assoziierte PH (SAPH). Die Prävalenz der SAPH wird auf 5-20% geschätzt [101]. Die Überlebensraten liegen nach 1, 2 und 5 Jahren bei Sarkoidose-Patienten mit PH mit 84, 74 und 59% deutlich unter denen ohne PH mit 100, 96 und 96% [101].

2.3. Symptomatik

Die Symptome der PH sind unspezifisch und treten meist in Abhängigkeit des Schweregrades der Rechtsherzinsuffizienz erst im fortgeschrittenen Stadium auf [52]. Zur Symptomatik gehören allgemeine Abgeschlagenheit und Ermüdung, Belastungs- oder Ruhedyspnoe, Palpitationen, Synkopen, Ödeme und Brustschmerz [174]. Durch mechanische Reize können weitere Komplikationen, wie Heiserkeit oder eine Dissektion des Pulmonalis-Hauptstammes, auftreten.

Symptome (bei Erstvorstellung/im Verlauf)

- Ermüdung, Abgeschlagenheit (20%/73%)
- Belastungsdyspnoe (60/98)
- Schwindel, Hämoptysen
- Prä-Synkope (12/41)
- Palpitationen (5/33%)
- Pektanginöse Schmerzen (7/47)
- Raynaud-Syndrom (10% bei Erstvorstellung)
- Unterschenkelödeme (3/37%)

Klinische Zeichen

- Dilatierte Jugularvenen
- Prominenter Herzspitzenstoß über dem rechten Herzen
- Gespaltener 2. Herzton (Betonung der pulmonalen Komponente)
- Rechtsbetonter 3. Herzton
- Insuffizienzgeräusch der Trikuspidalklappe (Systolikum p.m. 4 ICR rechts)
- Hepatomegalie
- Periphere Ödeme

Abbildung 3: Symptome der PH [164, 174]

Es verwundert deswegen kaum, dass die Diagnose häufig sehr spät gestellt wird. Die Delay Studie zeigte retrospektiv das IPAH-Patienten zwischen 2007 und 2008 in Australien im Mittel 47 Monaten nach Auftreten der ersten Symptome ihre Diagnose erhielten [201]. Andere Studien zeigen mit 3 Jahren [71] oder mit 18 Monaten (bei CTEPH-Patienten) [80] deutlich bessere Zahlen, die aber weiterhin nicht zufrieden stellen. Auch in der REVEAL-Registerstudie hatten 21% der Patienten bereits über 2 Jahre Beschwerden [23].

2.4. Diagnostik

Die Unterscheidung der PH-Gruppen war essentiell für die Entwicklung der diagnostischen Standards. Voraussetzung für ein diagnostisches Vorgehen ist ein symptomatischer Patient oder vorliegende Risikofaktoren. Im Rahmen der Anamnese sollten erste Hinweise für eine PH erörtert werden. Dazu zählen beispielsweise eine familiäre Prädisposition, Risikofaktoren und die Sichtung von Vorbefunden. Ergänzend sollte bei der körperlichen Untersuchung auf Zeichen einer Rechtsherzbelastung, auskultatorische Pathologien [174], eine periphere Zyanose oder Hautveränderungen aus dem rheumatologischen Formenkreis geachtet werden.

Durch die ESC/ERS wird zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH im Anschluss primär die Durchführung einer transthorakalen Echokardiografie (TTE) und der Basisdiagnostik empfohlen (Abbildung 4) [52].

Max. TRV (m/s)	Andere PH- Zeichen	Wahrschein- lichkeit für PH	OHNE Risiko- faktoren	Klasse*	Level**	MIT Risiko- faktoren	Klasse*	Level**
≤ 2,8 oder nicht messbar	nein	niedrig	andere Diagnostik erwägen	Ia	C	TTE- Kontrolle erwägen	Ia	C
≤ 2,8 oder nicht messbar	ja	Inter- mediär	Andere Diagnostik, TTE- Verlaufs- kontrolle erwägen	Ia	C	weiter- führende Diagnostik, inkl. RHK erwägen	Ia	B
2,9-3,4	nein		andere PH- Diagnostik erwägen	Iib				
2,9-3,4	ja	hoch	andere PH- Diagnostik inkl. RHK empfohlen	I	C	andere PH- Diagnostik inkl. RHK empfohlen	I	C
≥ 3,4	nicht nötig							
TTE		→ Empfehlung zum weiteren diagnostischen Vorgehen						

Max. TRV = maximale Trikuspidalklappenregurgitationsgeschwindigkeit (velocity), PH = pulmonale Hypertonie, TTE = transthorakale Echokardiografie, inkl.= inklusive, RHK = Rechtsherzkatheter, diagnostischer Pulmonalkatheter, * Empfehlungsklasse, ** Evidenzlevel

Abbildung 4: Diagnostisches Vorgehen nach ERS/ESC bei Verdacht auf PH [52]

Die Basisdiagnostik schließt ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Bodyplethysmografie mit Messung der Diffusionskapazität und Blutgasanalyse sowie eine Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax in zwei Ebenen ein [52]. Diese Untersuchungen können trotz vorliegender PH unauffällig sein und erst im fortgeschrittenem Stadium Pathologien aufweisen sowie zusätzliche Hinweise auf eine sekundäre Genese der PH liefern [52]. Pathologische Veränderungen des EKG fallen in der Regel im

fortgeschrittenen Stadium bei ca. 83% der behandlungsbedürftigen Patienten durch eine chronische Rechtsherzbelastung mit Nachweis eines Rechtsschenkelblock oder Rechtstyps auf [151]. Eine eingeschränkte Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) mit 40 bis 80% der Norm liegt dagegen meistens vor [53]. Eine Diffusionskapazität von unter 45% ist prognostisch ungünstig [207]. Dies dient zunächst der Identifikation der häufigsten Ursachen für eine PH – den Linksherzerkrankungen und Lungenerkrankungen.

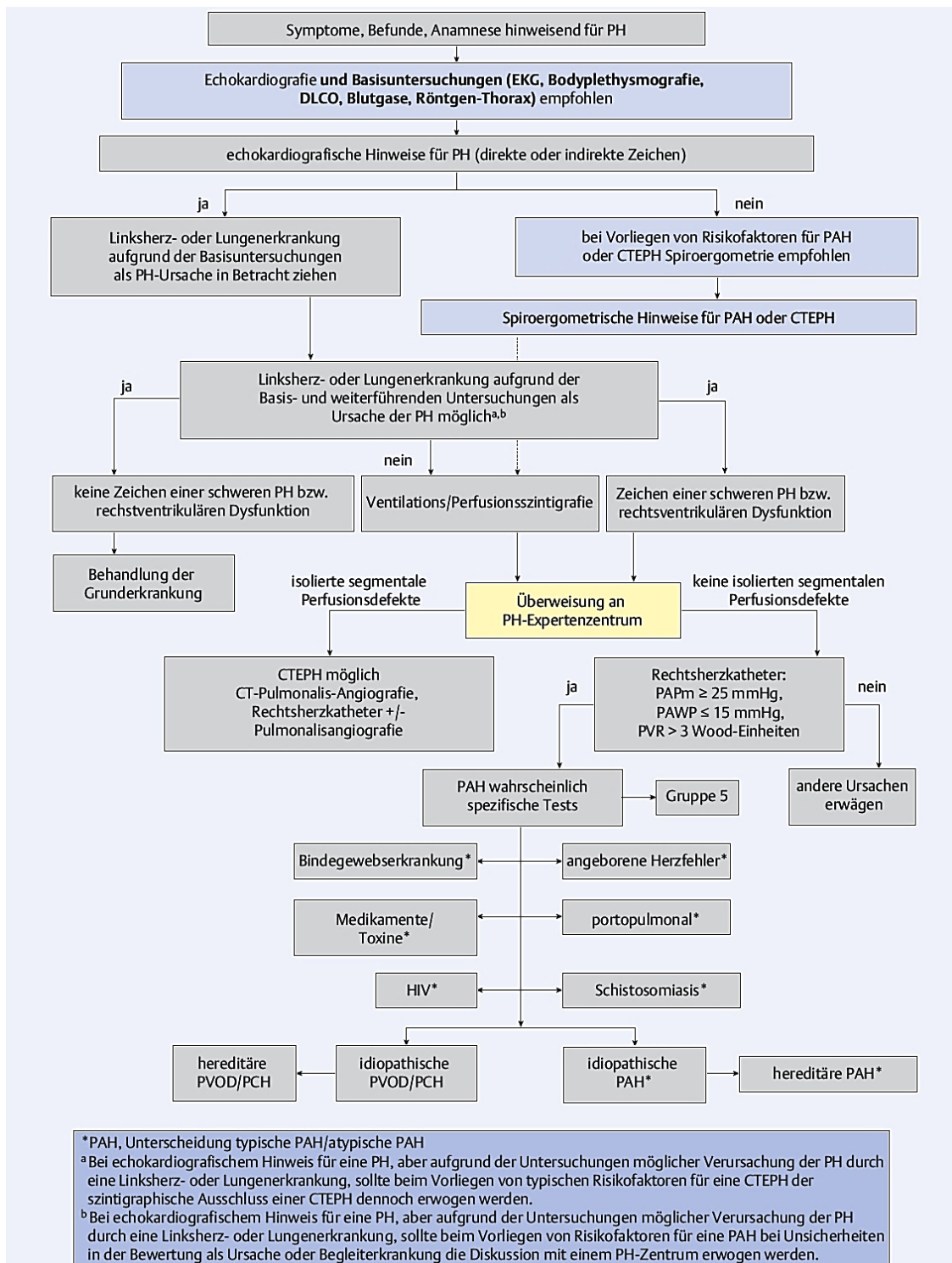
Ergänzend kann eine Spiroergometrie erfolgen. Bei echokardiografischen (Abbildung 6 und 7) und ggf. spiroergometrischen Hinweisen für eine PH wird eine Überweisung an ein Expertenzentrum und eine weitere Diagnostik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung empfohlen [52].

Ein Verdacht auf eine zugrundeliegende Lungen- oder Linksherzerkrankung sollte mittels Ventilations-Perfusions-Szintigrafie (V-/P-Szintigrafie), Computertomografie (CT) und gegebenenfalls Koronarangiografie weiter abgeklärt werden [52]. Insbesondere für die Differenzierung einer CTEPH von einer PAH ist die V-/P-Szintigrafie unersetzlich. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist der Goldstandard zur Diagnose einer PH und sollte in der Regel im Expertenzentrum durchgeführt werden [52]. Eine invasiv bestätigte PAH sollte durch spezifische genetische, immunologische oder infektiologische Tests weiter differenziert werden [74]. Die Pulmonalisangiografie wird heute nur noch im Rahmen der Diagnostik der CTEPH und der Abklärung einer möglichen Operabilität mittels Pulmonalithrombendarteriektomie (PTEA) angewandt [45].

Aufbauend auf den Empfehlungen des ESC/ERS erstellte die Kölner-Konsensus-Konferenz 2016 einen vorgeschlagenen diagnostischen Algorithmus (Abbildung 5) [114].

Der diagnostische Algorithmus der PH dient neben der Klassifizierung der Erkrankung, der Einschätzung des Schweregrades und der Risikostratifizierung. Dies ist essentiell für die anschließende Therapieplanung und Prognoseeinschätzung.

Diagnostika, die für diese Arbeit relevant sind, werden im Anschluss näher erläutert.



PH = Pulmonale Hypertonie, EKG = Elektrokardiogramm, DLCO = TLCO = Transferfaktor der Lunge für Kohlenstoff-Monoxid (Maß der Diffusionskapazität der Lunge), PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, CT = Computertomografie, PAPm = mittlerer pulmonal arterieller Druck, PAWP = pulmonal arterieller Wedge Druck, PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand (resistance), HIV = Humanes Immundefizienz Virus, PVOD = pulmonal venookklusive Erkrankung (disease), PCH = pulmonale kapilläre Hämangiomatose.

Abbildung 5: vorgeschlagener diagnostischer Algorithmus der Kölner Konsensus Konferenz 2016 [114]

2.4.1. Laboruntersuchung

Neben der Routineblutuntersuchung der Organfunktionen können zum Ausschluss von PH-assoziierten Erkrankungen spezifische Analysen vorgenommen werden. Dazu zählen beispielsweise Auto-Antikörperbestimmungen und die Infektions-Serologie [152].

Die Suche nach einem PH-spezifischem Biomarker zum Screening und zur Verlaufsbeobachtung ist Gegenstand der aktuellen Forschung, da die Diagnose häufig erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt wird. Einige bekannte Marker korrelieren nachweislich alle mit der PH, können aber auch durch andere Erkrankungen erhöht sein. Zur groben Einschätzung der globalen Herzfunktion und aktuell aufgrund fehlender Alternativen spielt das Brain natriuretic Peptid (BNP) oder ein weiteres Abspaltprodukt von proBNP das biologisch unwirksame NT-proBNP, die größte Rolle als Biomarker [213]. Es wird bei erhöhter Volumenbelastung des rechten Ventrikels von den Kardiomyozyten ausgeschüttet [213]. Das Troponin kann als Hinweis auf eine kardiale Belastung hinweisend auf eine PH sein [46, 213]. Eine erhöhte Harnsäure, ohne entsprechende Klinik einer Hyperurikämie, ist ein Marker für einen gestörten oxidativen Stoffwechsel im ischämischen Gewebe [107, 213]. Viele weitere Marker im Blut oder Urin werden erforscht. Dazu zählen ADMA [168, 213], MIC-1 und GDF-15 [147, 218], Angiopoetin 2 (Ang-2) [117], heart-Type Fatty-Acid-Binding Protein (hFABP) [122], Osteopontin (OPN) [128] und CXC-Chemokin-Ligand 10 (CXCL10) [82].

Im Rahmen der Biosphere-Studien in Gießen gelang 2011 der Nachweis von hochsensitiven und spezifischen Biomarkern für PH-Patienten. Dies waren der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor/VEGF, auch soluble Fms-like tyrosine kinase 1/sFLT-1) und der plazentäre Wachstumsfaktor (placental growth factor/PlGF). Zudem zeigte sich, dass auch BNP-negative PH-Patienten mit sFLT-1 erkannt wurden [204]. Säleby et al bestätigten diese Ergebnisse und gaben einen Ausblick auf eine mögliche Differenzierung von PAH-Patienten durch TNF- α sowie Patienten der WHO-Gruppe 2 durch VEGF-D von Patienten anderer PH-Gruppen [181]. Bislang wurde sFLT-1 in der Gynäkologie bei Entwicklung einer Präeklampsie als Marker verwendet.

2.4.2. Transthorakale Echokardiografie

Die transthorakale Doppler-Echokardiografie des rechten Herzens ist die wichtigste, nicht invasive Methode in der Diagnostik der PH. Sie ist geeignet zum Screening, zur Beurteilung von Verlauf, Schweregrad und Prognose [34, 123, 151].

Zunächst fallen allgemeine strukturelle und hämodynamische Veränderungen des rechten Ventrikels und Atriums durch die Anpassung an eine chronische Rechtsherzbelastung auf (siehe Abbildung 6) [123, 151]. Bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz kann, mit Hilfe einer dopplersonografischen Messung des Regurgitationsjets und der Beurteilung des zentralvenösen Druckes (ZVD) über den Diameter und die Atemvariabilität der unteren Hohlvene (VCI), der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) abgeschätzt werden (Abbildung 7) [20, 52, 76, 123, 151].



RV = rechter Ventrikel, RA = rechtes Atrium, PA = Pulmonalarterienhauptstamm

Abbildung 6: Dilatation des Rechten Ventrikel und rechten Atrium bei pulmonaler Hypertonie im apikalen Vierkammerblick (transthorakale Echokardiografie) [123]

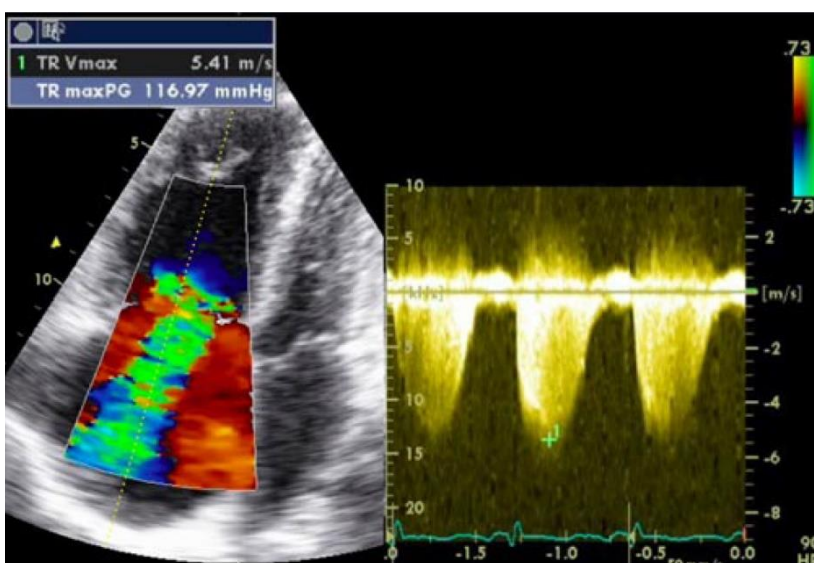


Abbildung 7: Abschätzung des systolischen pulmonal arteriellen Druckes über einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (transthorakale Echokardiografie) [123]

Des Weiteren dient die Echokardiografie der Abklärung angeborener oder erworbener kardialer Erkrankungen als Genese der PH [123, 151].

Die ESC Leitlinien empfehlen zunächst eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH, abhängig von der Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) in Ruhe und dem Vorliegen anderer Hinweise für eine PH [52]. Da die transthorakale Echokardiografie ein untersucherabhängiges Verfahren und abhängig von den Schallbedingungen ist sowie Schätzwerte liefert, eignet sie sich um einen Verdacht zu bestätigen, aber nicht als Goldstandard der Diagnosestellung und Therapieplanung [123]. Gewebedoppler-Parameter wie „strain“ und „strain rate imaging“ sind noch nicht standardisiert, haben sich aber als prognostisch relevant erwiesen [77, 112, 180]. Anhand dieser Befunde und in Abhängigkeit einer klinischen Symptomatik wird das weitere diagnostische Vorgehen und die Notwendigkeit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung entschieden [52, 114]. Damit nimmt die Echokardiografie eine Schlüsselrolle ein.

2.4.3. Belastungsuntersuchungen

Mit Hilfe des Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) und der Spiroergometrie kann die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit der Patienten und der Schweregrad der PH beurteilt werden [74].

Der Sechs-Minuten-Gehtest ist eine kostengünstige und technisch wenig aufwendige Untersuchung [75], bei der die zurückgelegte Distanz und die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung als überlebensrelevante Prädiktoren nachgewiesen wurden [143, 159].

Die Spiroergometrie ist eine weit aufwändigere Untersuchung, da neben der Belastungsuntersuchung auf einem Ergometer, eine 12-Kanal-EKG-Ableitung, regelmäßige BGAs und eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden. Umso höher der Schweregrad der PH ist, desto mehr reduziert sich die maximale Sauerstoffaufnahme (maxVO_2), die Belastungsstufe bei herabgesetzter anaerober Schwelle, die ventilatorische Effizienz (mehr Atemäquivalente für CO_2) und der Sauerstoffpuls [74]. Eine maxVO_2 von $< 10,4 \text{ ml/kg/min}$ gilt als unabhängiger negativ prognostischer Voraussagewert [74, 214].

Im diagnostischen Algorithmus des ESC/ERS werden die Belastungsuntersuchungen nicht ausdrücklich genannt. In Studien zeigte sich jedoch neben dem prognostischen Vorhersagewert, die frühe Detektion einer präkapillären PH [114, 217]. Insbesondere kann die Spiroergometrie zur Diagnostik einer CTEPH bei unauffälliger Echokardiografie nützlich sein [81].

2.4.4. Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist der Goldstandard der PH-Diagnostik und gibt zahlreiche Informationen über die vorliegende Hämodynamik [52]. Über die Punktion der Vena femoralis oder Vena jugularis externa wird der Swan-Ganz-Katheter (auch Pulmonalkatheter) über das rechte Atrium, den rechten Ventrikel und rechtsventrikulären Ausflusstrakt in den Pulmonalarterienhauptstamm und die Segmentarterien vorgebracht. Es werden der pulmonal-arterielle Druck und hämodynamische Parameter in Echtzeit unter kontrollierten Bedingungen je nach Fragestellung gemessen. Ein erhöhter pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR), ein erhöhter pulmonal-arterieller Druck (PAP) und ein reduzierter Herzindex (CI) sind negativ prognostische Prädiktoren [33, 151]. Des Weiteren können der zentral venöse Druck (ZVD), der rechtsatriale Druck (RAP) und die zentralvenöse Sättigung gemessen werden.

Eine leichtgradige PH liegt bei guter rechtsventrikulärer Pumpfunktion und bei einem mPAP von ≥ 25 bis ≤ 35 mmHg vor [151]. Eine mittelschwere PH liegt ab mPAP-Werten von > 35 mmHg vor. Bei zusätzlich vorhandener Rechtsherzinsuffizienz spricht man von einer schweren PH. Dies ist der Fall, wenn der zentralvenöse Druck (ZVD) > 9 mmHg ist und/oder in Ruhe ein reduziertes Herzzeitvolumen (HMV) und damit ein Cardiac Index von $< 2,5$ l/min/m² vorliegt [52, 151].

Mit Hilfe der Verschlussdruckmessung (PCWP) kann zwischen der präkapillären und postkapillären PH differenziert werden. Zudem können intrakardiale Rechts-Links-Shunts durch eine Stufendiagnostik mit Nachweis von Sättigungsabfällen diagnostiziert werden [27, 156].

Das Besondere der Rechtsherzkatheteruntersuchung ist die Möglichkeit der Vasoreagibilitätsmessung. Es dient der Identifizierung von „Respondern“ und wird mit inhalativen Stickstoffmonoxid (NO) [155] und Prostanoiden [108] durchgeführt. Dies wird inzwischen nur für Patienten mit IPAH, HPAH und toxininduzierter PAH empfohlen

[52]. Des Weiteren können etablierte Medikamente, wie Sildenafil, auf die Kurzzeitwirkungen getestet oder im Rahmen von Studien neue Präparate untersucht werden. So kann bei Erfüllung der Responderkriterien unter inhalativen NO bei stabiler Hämodynamik einer PAH eine Therapie mit Kalziumkanal-Antagonisten eingeleitet werden [193]. Zudem kann das frühe Eintreten von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten beobachtet und bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

2.5. Therapiemöglichkeiten

Die Therapiemöglichkeiten haben sich in den letzten 17 Jahren enorm verbessert. Trotzdem ist eine Heilung der PH bis heute nicht möglich. Neben den Allgemeinmaßnahmen und der symptomatischen Therapie, gibt es PH-unspezifische und PH-spezifische medikamentöse Behandlungen und operative Verfahren. Neben der Zulassung einiger neuer Medikamente und Entdeckung neuer Wirkmechanismen, haben sich vor allem die Prinzipien der Therapieplanung wesentlich entwickelt [99]. Grundlage der Therapieplanung bildet dabei eine Risikostratifizierung des Patienten vor Therapiebeginn oder -eskalation anhand von klinischen, funktionellen, echokardiografischen und hämodynamischen Werten (Abbildung 8) [52, 99, 124]. Abhängig von diesem prognostischen Risiko wurden durch den ESC/ERS Therapieempfehlungen für die PAH-Patienten formuliert [52]. Darüber hinaus sind regelmäßige Verlaufskontrollen mit Beurteilung des Therapieansprechens vorgesehen, um eine frühzeitige Therapieeskalation zu gewährleisten. Das höchste Ziel ist es dabei den Patienten auf dem niedrigsten prognostischen Risiko zu halten. Je nach PH-Form, Schweregrad, Prognose, Verträglichkeit und vielen weiteren Aspekten wird entsprechend ein individuelles Therapiekonzept erstellt [99]. Dadurch kann die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit und die Lebenserwartung der Patienten verbessert und das Eintreten klinischer Ereignisse verzögert werden [62, 152].

Prognoseparameter (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	geringes Risiko (<5%)	intermediäres Risiko (5–10%)	hohes Risiko (>10%)
Klinische manifeste Rechtssherzinsuffizienz	nein	nein	ja
Fortschreiten der Beschwerden	nein	langsam	schnell
Synkopen	keine	gelegentlich, orthostatisch oder bei ungewöhnlicher körperliche Belastung	gehäuft, schon bei geringer körperliche Belastung
WHO Funktionsklasse	I/II	III	IV
6-Minuten-Gehstrecke	>440 m	165–440 m	<165 m
Spiroergometrie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peak VO₂ > 15 ml/min/kg (>65% des Sollwerts) ▶ VE/VCO₂-Slope < 36 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peak VO₂ 11–15 ml/min/kg (>65% des Sollwerts) ▶ VE/VCO₂-Slope 36–44 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peak VO₂ < 11 ml/min/kg (>65% des Sollwerts) ▶ VE/VCO₂-Slope > 44
BNP-Serumspiegel	<50 ng/l	50–300 ng/l	>300 ng/l
NT-proBNP-Serumspiegel	<300 ng/l	300–1400 ng/l	>1400 ng/l
Kardiale Bildgebung (Echokardiografie, cMRT)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RA-Fläche < 18 cm² ▶ kein Perikarderguss 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RA-Fläche 18–26 cm² ▶ kein/minimaler Perikarderguss 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RA-Fläche > 26 cm² ▶ Perikarderguss
Hämodynamik	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RA < 8 mmHg ▶ CI > 2,5 l/min/m² ▶ SvO₂ > 65% 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RA 8–14 mmHg ▶ CI 2,0–2,4 l/min/m² ▶ SvO₂ 60–65% 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ RA > 14 mmHg ▶ CI < 2,0 l/min/m² ▶ SvO₂ < 60%

VO₂: maximale Sauerstoffaufnahme, VE/CO₂-Slope: CO₂-Atemäquivalent, BNP: "brain natriuretic peptide", NT-proBNP: N-terminales Fragment des BNP, RA: rechter Vorhof, CI: Herzindex, SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

Abbildung 8: Risikostratifizierung für PAH-Patienten [99]

2.5.1. Nicht-medikamentöse und nicht PH-spezifische Therapie

Essentiell für das Gelingen einer Therapie ist, nicht nur bei der PH, die vollumfängliche Behandlung des Patienten. Dazu zählen regelmäßige körperliche Aktivität, betreute Rehabilitation, Schwangerschaftsverhütung, Infektionsprävention, psychosoziale Unterstützung, Einhaltung der spezifischen Therapie, Reise- und Operationsplanung [52, 99]. Daneben ist die Behandlung der Grunderkrankung bei assoziierten PH-Formen und eine Reduktion der prognostisch relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren obligat.

Zunehmend tritt auch die Rhythmuskontrolle in den Vordergrund, da die frühe Detektion und medikamentöse oder interventionelle Therapie von supraventrikulären Rhythmusstörungen mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht [24, 205].

Zudem kann der Einsatz von Diuretika, Antiarrhythmika, wie Digitalis und Ivabradin [29], sowie Sauerstoff notwendig sein. Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten ist bei allen IPAH, HPAH und durch Anorexigene induzierte PH und CTEPH Patienten zur Verhinderung einer In-Situ-Thrombosierung mit einem Ziel-INR von zwei bis drei zu empfehlen [52, 152, 154]. Der INR (international normalized ratio) ist ein Parameter zur Einschätzung der Funktionsleistung der extrinsischen Gerinnung und ist normalerweise nahezu 1. Bislang gibt es keine Zulassung der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) für diese Patienten.

2.5.2. Medikamentöse PH-spezifische Therapie

Die spezifische medikamentöse Therapie der PH verfolgt vielfältige Ansätze zur Regulation von Vasokonstriktion und Remodeling. Zur Behandlung der PAH sind inzwischen folgende Medikamente zugelassen:

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA): Ambrisentan, Bosentan und Macitentan (Sitaxentan Marktrücknahme 2010)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i): Sildenafil und Tadalafil
- Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC): Riociguat
- Prostazyklin-Analoga: Iloprost (inhalativ), Epoprostenol (intravenös), Treprostinil (subcutan und intravenös)
- Prostazyklin-Rezeptor-Agonist: Selexipag
- Kalzium-Kanal-Antagonisten bei Respondern mit IPAH, HPAH, Toxinbedingter PH.

Die ERA und PDE5i stellen die Therapie der ersten Wahl der neu diagnostizierten PAH nach amerikanischen und europäischen Leitlinien dar [52, 99, 137].

In den letzten Jahren hat sich eine neue Behandlungsstrategie mit festgelegten spezifischen Zielen („goal oriented therapy“) entwickelt [99]. Eine Monotherapie reicht meistens nicht aus, um diese Ziele zu erreichen. Eine Metaanalyse von Lajoie et al zeigte einen positiven Effekt der Kombinationstherapie auf die WHO-Klasse, die 6-Minuten-Gehstrecke, die Hospitalisationsrate und die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung im Vergleich zur Monotherapie [118]. So wurde das Interesse für Kombinationstherapien geweckt. Durch publizierte Langzeitstudien wie AMBITION, GRIPHON und SERAPHIN mit Nachweis einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens unter einer Kombinationstherapie nimmt diese nun den höchsten Stellenwert ein.

2.5.2.1. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Pathophysiologischer Hintergrund

Endothelin-1 zählt zu einer Gruppe von gefäßaktiven auto- und parakrinen Proteinen und ist in dieser Gruppe der stärkste physiologische Vasokonstriktor [2]. Die Freisetzung wird induziert durch niedrigen Scherstress, Hypoxie, diverse Wachstumsfaktoren (Insulin, TGF β), Katecholamine (Adrenalin, Vasopressin) etc. und inhibiert durch hohen Scherstress, diverse Vasodilatoren (NO, Prostazyklin, Prostaglandin), ANP und

Heparin [116]. Es bewirkt nach Bindung an Endothelin-1-Rezeptoren auf der Oberfläche glatter Muskel- und Herzmuskelzellen (ET-1A und ET-1B) und des Endothels (ET-1B) eine G-Protein-gekoppelte intrazelluläre Signaltransduktion [2, 141] mit Auslösung von vasokonstriktiven, proliferativen und mitogenen Effekten [51, 141].

Die Endothelin-Ausschüttung ist bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und der endothelialen Dysfunktion erhöht [99]. Auch bei der PH finden sich erhöhte Endothelin-1-Plasmaspiegel [51, 212]. Dies führt zu einer verstärkten und langanhaltenden Vasokonstriktion in der Lungenstrombahn. Daneben führt die gesteigerte Zellproliferation, Fibrosierung, Apoptose und chronische Entzündungsreaktion zu Umbauprozessen im Sinne eines Remodeling und einer Elastizitätsverminderung. Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten blockieren den Endothelin-1-Rezeptor.

Präparate

Sitaxentan ist ein hochselektiver ET-1A-Blocker, der im Dezember 2010 aufgrund von weltweit 4 lebertoxischen Todesfällen vom Markt genommen wurde. Es war seit 2006 in Deutschland für die PAH im funktionellem NYHA-Stadium III mit einer Zieldosis von 100 mg/d unter dem Handelsnamen Thelin® zugelassen. Sitaxentan war sehr gut verträglich [182, 183] und in der STRIDE-2-Studie zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber Bosentan in Bezug auf die Effizienz und die reduzierte Lebertoxizität innerhalb des ersten Jahres [120, 183]. Das pharmakodynamische und pharmakokinetische Profil waren hervorragend [183]. Nach einer 12- bis 18-wöchigen Behandlung im Rahmen der STRIDE 1 und 2 Studie zeigten sich bei PAH-Patienten signifikante Verbesserungen der Sechs-Minuten-Gehstrecke und der funktionellen NYHA-Klasse. Klinische Studien ergaben im Vergleich von Sitaxentan mit Bosentan keinen Überlebensvorteil aber eine höhere Effizienz der Therapie mit Sitaxentan. Die klinischen Ereignisraten im ersten Jahr lagen bei 41% unter Sitaxentan und 62% unter Bosentan [210]. Zudem gibt es Einzelfallberichte einer erfolgreichen Therapie mit Sitaxentan bei Patienten mit portopulmonaler Hypertonie und systemischer Sklerose [70, 109].

Der älteste noch heute zugelassene ERA ist Bosentan. Er ist ein unselektiver Blocker und bereits seit 2002 in Deutschland für die PAH im funktionellen NYHA-Stadium II und III mit einer Zieldosis von zweimal 125 mg/d unter dem Handelsnamen Tracleer®

zugelassen. Die kontrollierten Kurzzeitstudien EARLY und BREATHE-1 wiesen eine Verbesserung der funktionellen NYHA-Klasse, der 6-Minutengehstrecke, der Hämodynamik und eine längere Zeitdauer bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung nach [59, 176]. Allerdings konnte mit der COMPASS-2 Studie zunächst kein Benefit einer Kombinationstherapie mit laufendem Sildenafil und ergänzendem Bosentan nachgewiesen werden [135]. Dies wurde im Nachhinein im Rahmen der Medikamenteninteraktion über Cytochrom-P450-3A4 [160] und durch die hohe Hepatotoxizität von Bosentan bei 21,8% der Patienten erklärt. Bosentan ist entsprechend nicht der ERA der ersten Wahl.

Der selektive ET-1A-Blocker Ambrisentan ist seit 2008 für die PAH im funktionellen NYHA-Stadium II und III mit einer Zieldosis von einmal 5 bis einmal 10 mg/d unter dem Handelsnamen Volibris® zugelassen [62]. Die AMBITION-Studie konnte erstmals den Benefit einer initialen Kombinationstherapie mit Tadalafil auf den Langzeitverlauf gegenüber der Monotherapie mit einem der beiden Medikamente herausarbeiten [54]. Klinisch relevante Medikamenten-Interaktionen und hepatotoxische Effekte sind nicht bekannt [97].

Macitentan ist ein dualer ERA und seit 2013 für die PAH im funktionellen NYHA-Stadium II und III mit einer Zieldosis von einmal 10 mg/d unter dem Handelsnamen Opsumit® zugelassen. Wegbereiter dafür war die SERAPHIN-Studie, in der sowohl für die Macitentan-Monotherapie als auch in Kombination mit Sildenafil eine Reduktion der Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden konnte [167]. Es sind keine hepatotoxischen Effekte oder Arzneimittelinteraktionen bekannt [97].

Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen

Für Sitaxentan konnten keine Interaktionen in der Kombinationstherapie mit Sildenafil nachgewiesen werden [31, 131, 200]. Als Inhibitor des Cytochrome P450 2C9-Enzymes hemmt Sitaxentan den Metabolismus von Warfarin, so dass die Dosis des Warfarin reduziert werden muss [166]. Um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen, wird in diesem Abschnitt nicht auf andere ERA im Detail eingegangen.

Die ERA sind potenziell hepatotoxisch, da sie hepatisch metabolisiert und biliär ausgeschieden werden. Allerdings ist die Inzidenz erhöhter Transaminasen abhängig von der Dosis, der Therapiedauer und dem Präparat. Sitaxentan (100 mg) bewirkt je nach Studie und Dauer der Therapie bei Null bis drei Prozent, bei einer höheren Dosis bei bis

zu 10% der Patienten einen Anstieg. Bei Bosentan sind es dosisabhängig drei bis 14%. Ambrisentan ist am besten verträglich und bewirkt nur bei bis zu zwei Prozent der Patienten eine Leberschädigung [36]. Entsprechend war eine Kontrolle der Transaminasen und der Gerinnungswerte bei Bosentan und Sitaxentan obligat. Bei den neuen ERA ist dies nicht notwendig.

Weitere Nebenwirkungen können Flush, Ödeme, Hypotonie, unspezifische Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel und Anämie sein [182]. Die ERA sind zusätzlich reproduktionstoxisch, so dass eine Schwangerschaft eine Kontraindikation darstellt. Zudem zählen die Leberzirrhose (CHILD-Pugh B/C), andere Leberfunktionsstörungen, eine arterielle Hypotonie unter systolisch 85mmHg und eine schwere Niereninsuffizienz (ab Stadium 4; GFR unter 30 ml/min) zu den Kontraindikationen der Behandlung mit ERA [182].

2.5.2.2. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Pathophysiologischer Hintergrund

Die Phosphodiesterase (PDE) ist ein Enzym der intrazellulären Signaltransduktion, das für den Abbau der second messenger cAMP und cGMP durch Spaltung der Phosphorsäureesterbindung zu AMP und GMP verantwortlich sind. Es werden inzwischen 11 Isoformen unterschieden [22]. Die PDE-5 arbeitet cGMP-spezifisch. Das cyclische GMP existiert in 2 Isoformen. Davon abhängig ist es entweder in der Zellmembran gebunden und wird durch die natriuretischen Peptide ANP und BNP stimuliert oder liegt frei löslich im Zytosol vor und wird durch Stickstoffmonoxid (NO) aktiviert. Gebunden an Ionenkanäle kommt die cGMP in den Photorezeptoren der Retina, im Riechepithel und in den Sammelrohren der Nieren vor. Die lösliche cGMP findet man in den Thrombozyten und in der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum penis und der Lungenarterien [22]. Bei der PH liegt pathophysiologisch aufgrund der Endotheldysfunktion mit Verminderung der Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) eine reduzierte NO-Konzentration vor. Durch die Wirkung des PDE-5-Inhibitors kommt es intrazellulär zu einer erhöhten Konzentration an cGMP. Dies führt zur Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase-1. Auf bis jetzt noch ungeklärte Weise wird dadurch eine Relaxation der glatten Muskulatur unabhängig vom NO bewirkt. Dies führt zur Vasodilatation.

Präparate

In Deutschland zugelassene PDE-5-Hemmer sind Sildenafil und Tadalafil. Sildenafil ist seit Ende 2005 für die PAH im funktionellem Stadium II und III mit einer Zieldosis von dreimal 20mg/d unter dem Handelsnamen Revatio® zugelassen. Für die erektile Dysfunktion ist es bereits seit 1998 als Viagra® bekannt.

Die SUPER-1 und -2 Studie zeigte, dass Sildenafil zu dosisabhängigen Verbesserungen in der 6-Minuten-Gehstrecke, der funktionellen NYHA-Klasse und der hämodynamischen Parameter (PAP, PVR) führte [57, 177]. Die Dosis dreimal 80mg pro Tag senkte dabei signifikant stärker den PVR, zeigte aber gleiche Effekte auf die 6-Minuten-Gehstrecke im Vergleich zu dreimal 20mg pro Tag [57].

Die PACES-Studie zeigte, dass die Kombinationstherapie von intravenösen Prostanoiden mit Sildenafil einen Überlebensvorteil für die Patienten erbringt [187].

Tadalafil wurde 2009 auf den Markt gebracht. Es hat eine wesentlich längere Halbwertszeit. Dies hat den Vorteil, dass die Patienten das Medikament nur einmal täglich einnehmen müssen. Der Nachteil ist die schlechtere Steuerbarkeit. Tadalafil ist unter dem Handelsnamen Adcirca® für die PAH im funktionellem Stadium II und III mit einer Tageshöchstdosis von 1x40 mg zugelassen [58, 62]. Die Zulassungsstudie PHIRST zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit mit Sildenafil [58]. Allerdings konnte im Rahmen der AMBITION-Studie gezeigt werden, dass die primäre Kombination mit Ambrisentan einen positiven Langzeiteffekt bewirkt [54].

Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen

PDE-5-Hemmer dürfen nicht mit Nitraten kombiniert werden, da die synergistische vasodilatative Wirkung zu extrem starken Blutdruckabfällen führen kann [22]. Eine Interaktion mit Bosentan und Ambrisentan über das Cytochrom P450 System wurde bereits bei den ERAs beschrieben.

Sildenafil ist ein günstiges Medikament mit nur wenigen Nebenwirkungen. Dazu zählt die nichtarteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie, die in seltenen Fällen zur Verminderung des Visus bis zur Erblindung führen kann [57]. Andere Nebenwirkung lassen sich im Sinne einer gesteigerten Vasodilatation erklären, wie zum Beispiel Hypotonie und Flush [22].

2.5.2.3. Stimulator der löslichen Guanylatzyklase

Riociguat ist der einzige Vertreter dieser Substanzgruppe und seit 2014 unter dem Handelsnamen Adempas® für die Behandlung der inoperablen CTEPH und persistierenden CTEPH sowie für die PAH als Monotherapie und in Kombination mit ERA zugelassen. Es wird einschleichend nach Verträglichkeit mit dreimal 1mg/d verabreicht und bis auf die Zieldosis von dreimal 2,5mg/d schrittweise gesteigert. Riociguat stimuliert NO unabhängig die lösliche Guanylatzyklase und steigert die Sensibilität des Rezeptors für endogenes NO [67]. Verschiedene Studien untersuchten die Wirkung von Riociguat in der Behandlung der CTEPH (CHEST) [66], der PAH (PATENT) sowie der Gruppe 2 der PH (LEPHT) [61].

Die 12-wöchige Zulassungsstudie PATENT-1 zeigte Verbesserungen der 6-Minuten-Gehstrecke, funktionellen NYHA-Klasse, Hämodynamik und Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung bei Therapie-naiven Patienten, aber auch bei Vorbehandlung mit ERA oder nicht-intravenösen Prostazyklinen [69]. Eine Kombination mit PDE5i ist aufgrund ausgeprägter Hypotension und keinen Effektivitätssignalen kontraindiziert [56].

2.5.2.4. Prostanoide

Pathophysiologischer Hintergrund

Durch die Endotheldysfunktion entsteht ein Mangel an Prostazyklinen, der durch den adäquaten Einsatz von Prostanoiden ausgeglichen werden soll. Prostanoide sind Prostaglandin - I₂- Derivate, die über eine Bindung eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors und eine Aktivierung der Adenylatcyclase eine Steigerung des cyclischen-Adenosinmonophosphat (cAMP) und damit eine Senkung des intrazellulären Kalziums erzielen. Die hervorgerufenen Wirkungen sind vielfältig und umfassen eine pulmonal-arterielle Vasodilatation, Antiproliferation der glatten Muskelzellen und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation [8, 17].

Präparate und Nebenwirkungen

Es stehen Präparate unter dem Namen Iloprost, Epoprostenol und Trepostinil zur Verfügung.

Iloprost ist in Deutschland zur inhalativen Applikation zugelassen. Dies erfolgt über spezielle Vernebler. In der Zulassungsstudie AIR-1 konnte unter der Monotherapie bei PAH- und CTEPH-Patienten der funktionellen NYHA Klassen III und IV eine Zunahme der körperlichen Belastbarkeit (6MWT, NYHA) nachgewiesen werden [153].

Kontrollierte Langzeitstudien fehlen und zur Kombination mit anderen Medikamenten liegen widersprüchliche Informationen vor [97]. In Deutschland ist intravenöses Iloprost nicht zugelassen.

Bei drohendem oder manifestem Rechtsherzversagen ist die intravenöse oder subkutane Behandlung mit Prostanoiden indiziert. Dabei werden verschiedene Pumpensysteme mit implantierten Kathetern genutzt (Hickman, Port-System) [41]. Epoprostenol wird aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit kontinuierlich über einen permanenten zentralvenösen Zugang verabreicht. Da entsprechend kurze Therapieunterbrechungen bereits gravierende Auswirkungen haben können und in Deutschland die logistischen Voraussetzungen nicht gegeben sind, wird es hierzulande sehr zurückhaltend eingesetzt. Treprostinil wird in Deutschland dagegen aktuell als parenterales Prostanoid am häufigsten eingesetzt, obwohl es keine kontrollierten Langzeitdaten gibt. Es kann subkutan und intravenös appliziert werden. Dabei treten bei der subkutanen Infusion allerdings bei mehr als 80 Prozent Schmerzen im Bereich der Infusionsstelle auf, die nur unbefriedigend behandelbar sind [188]. Sodass sich in Deutschland auch aufgrund des geringeren Infektionsrisikos aktuell die intravenöse Applikation von Treprostinil über ein subkutan implantiertes Pumpensystem durchgesetzt hat [42].

Jede Erneuerung des Depots oder des Kathetersystems birgt die Gefahr der Keiminvasion [17, 41]. Daneben kann ein Versagen der Pumpe lebensgefährdende Folgen haben. Zusätzlich können Nebenwirkungen, wie eine lokale Irritation, Flush, eine systemische Hypotonie, Kopf- und Kieferschmerzen, Übelkeit und Durchfall auftreten.

Prostanoide werden in fortgeschrittenen NYHA-Stadien III und IV angewandt und zeigen bei inhalativer Anwendung eine sehr gute pulmonal-selektive Wirkung. Prostanoide bewirken nachweislich eine Verbesserung der Belastbarkeit, der Überlebensraten und der Lebensqualität [9, 11, 17].

2.5.2.5. Prostazyklin-Rezeptor-Agonist: Selexipag

Selexipag ist ein Prostazyklin-Rezeptor-Agonist, der seit 2016 unter dem Handelsnamen Uptravi® für PAH-Patienten im funktionellen NYHA-Stadium II und III als Monotherapie oder in Kombination mit PDE5i oder ERA zugelassen ist. Im Rahmen der GRIPHON-Studie konnte eine Verzögerung des Krankheitsprogresses im Vergleich zum Placebo bei therapienaiven und mit PDE5i oder ERA vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden [194]. Selexipag wird einschleichend bis zu einer maximal tolerierten Höchstdosis von 2x1600µg/d verabreicht. Die Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen der Prostanoiden und führten bei 14,3% der Patienten in der GRIPHON-Studie zum Therapieabbruch [194].

2.5.2.6. Kalzium-Kanal-Antagonisten

Die Kalziumkanalantagonisten (calcium channel blockers, CCB) bewirken eine Hemmung der L-Typ und T-Typ spannungsabhängigen Kalziumkanäle an der glatten Gefäßmuskulatur und den Kardiomyozyten. Durch Verminderung des Kalziumeinstroms wird eine Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur der Arteriolen, sowie eine negative Chronotropie und negative Inotropie am Herzen ausgelöst. Dies bewirkt eine kardiale Nachlastsenkung und Verminderung des Sauerstoffverbrauches mit Verbesserung der Koronarperfusion.

Die PH-spezifische Therapie mit CCB erfolgt ausschließlich bei PAH Patienten, die die Responder-Kriterien in der Vasoreagibilitätsmessung erfüllen [193]. Amlodipin wird am häufigsten eingesetzt [62]. Bei Erreichen einer stabilen Hämodynamik (Cardiac-Index $> 1,5$ l/min/m²) und eines NYHA-Stadium I bis II sollte die Therapie fortgesetzt werden. Ansonsten besteht die Gefahr eines Rechtsherzversagens aufgrund der kardiodepressiven Wirkung der CCB, bevor die Patienten ein Benefit der Therapie erreichen [62]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Responder liegt bei 94% im Gegensatz zu Non-Respondern mit 55% [193].

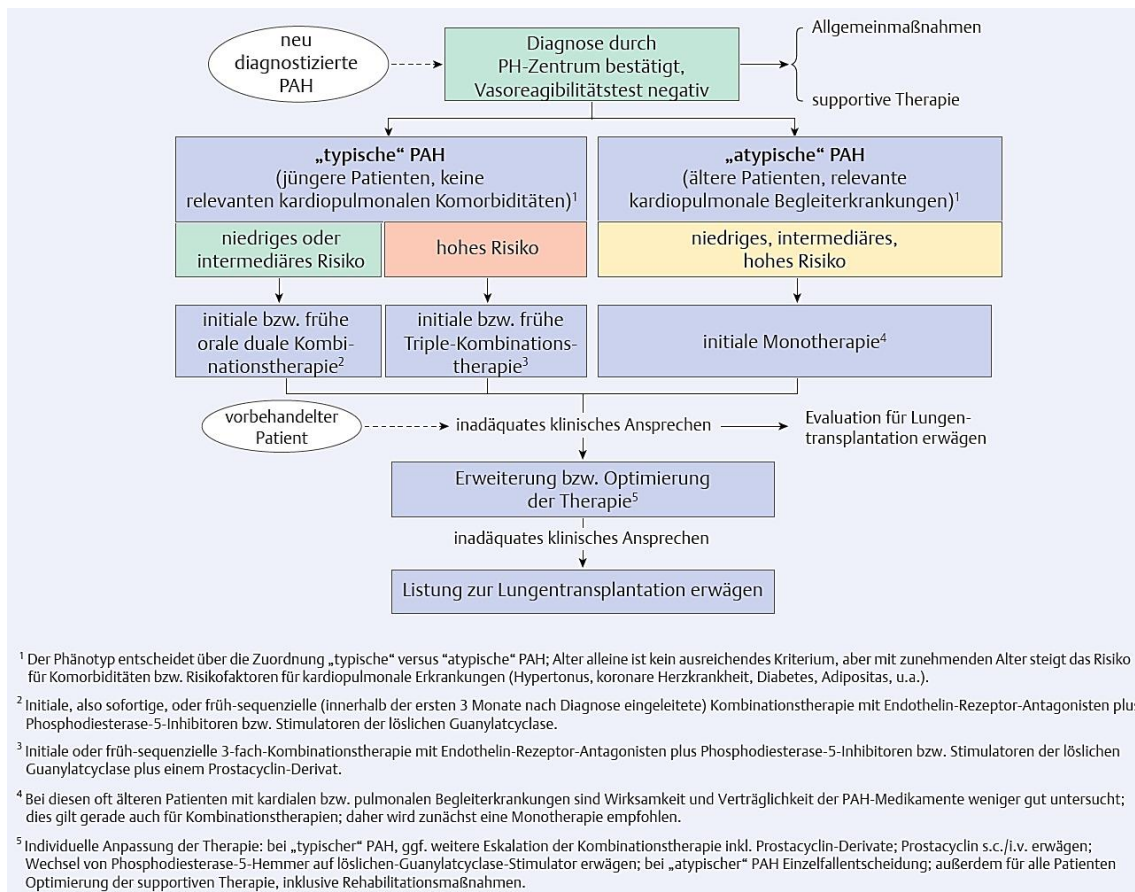
2.5.3. Kombinationstherapie

Mit dem Nachweis der Effektivität und Sicherheit verschiedener Kombinationstherapien in den Langzeitstudien AMBITION, SERAPHIN und GRIPHON ist eine neue Ära in der Therapie der PAH angebrochen.

AMBITION zeigte die Überlegenheit der Kombinationstherapie aus Ambrisentan und Tadalafil gegenüber der Monotherapie mit einer der beiden Substanzen in Bezug auf klinische, hämodynamische Parameter und der Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung [54]. SERAPHIN konnte nachweisen, dass sowohl die Macitentan-Monotherapie als auch die Kombinationstherapie mit Sildenafil zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität führte [167]. Die GRIPHON-Studie wies eine Verzögerung des Krankheitsprogresses bei Behandlung mit Selexipag im Vergleich zum Placebo bei therapienaiven und mit PDE5i oder ERA vorbehandelten Patienten nach [194].

Eine weitere Herausforderung für den Therapieerfolg stellt die demografische und phänotypische Entwicklung der PAH-Patienten dar. Es zeigt sich zunehmend eine Diskrepanz zwischen PAH-Patienten aus klinischen Studien und PAH Patienten des klinischen Alltags, die sich in Registerstudien der USA und Europas wiederfinden. „Letztere sind im Durchschnitt älter, haben mehr Begleiterkrankungen und ähneln phänotypisch oft eher Patienten mit Linksherz- oder Lungenerkrankungen als typischen PAH-Patienten“ [90, 97]. Entsprechend wird über das Vorliegen von weniger als drei Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen, wie arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und Adipositas, [156] und einer schweren Diffusionsstörung [97] eine typische PAH definiert. Dass diese Unterscheidung durchaus relevant ist, zeigte Opitz et al mit geringerer Effizienz der Therapie und einer höheren Rate unerwünschter Wirkungen bei atypischen PAH-Patienten im Vergleich zum typischen PAH-Patienten [156].

Daneben wird die neue Therapiestrategie durch die standardisierte Risikostratifizierung, wie oben beschrieben, geprägt [124]. Dies stellte die Kölner-Konsensus-Konferenz modifiziert nach den ESC/ERS-Empfehlungen von 2015 in folgendem Therapiealgorithmus dar.



PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PH = Pulmonale Hypertonie

Abbildung 9: Therapieschema nach ESC-Empfehlungen modifiziert nach Kölner-Konsensus-Konferenz von 2015 [97]

Die Empfehlung der ESC/ERS besagt, dass PAH Patienten mit neuer Diagnose und niedrigem bzw. intermediärem Risiko einer sofortigen oder frühzeitigen oralen dualen Kombinationstherapie bestehend aus einem Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) und einem PDE5-Inhibitor (PDE5i) bzw. Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC-Stimulator) zugeführt werden sollten, d.h. innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung [52]. Diese Empfehlung beruht auf den Langzeitdaten der Kombinationsstudien. Insbesondere die AMBITION-Studie, in der Ambrisentan und Tadalafil eingesetzt wurden, führte damit zum höchsten Empfehlungsgrad dieser Kombinationstherapie [54]. Zu Kombinationstherapien anderer ERA bzw. PDE5i oder dem sGC-Stimulator gab es bis dahin lediglich Fallserien. Bei Patienten mit niedrigem Risiko und laufender Monotherapie kann die Therapie fortgesetzt werden. Unter der laufenden Therapie mit einem PDE5i sollte allerdings aufgrund der profitablen Langzeitdaten der SERAPHIN-Studie eine Kombinationstherapie mit einem ERA erwogen werden. Diese Daten wurden durch den OPTIMA-Trial 2017 gestützt [191]. Bei Patienten mit intermediärem Risiko unter einer laufenden Therapie wird eine

Therapieeskalation im Sinne einer Zweifach- oder Dreifachkombinationstherapie empfohlen [52]. Bei laufender Monotherapie mit einem ERA bzw. PDE5i wird eine Erweiterung um die jeweils andere Substanzklasse empfohlen [52]. Bei laufender Kombinationstherapie sollte eine Therapieerweiterung um Selexipaq oder inhalative, subkutane oder intravenöse Prostanoiden erwogen werden. Zudem scheint nach der Interimsanalyse der RESPITE-Studie eine Umstellung von einem PDE5i auf den sGC-Stimulator eine neue Therapieoption zu sein [86].

Patienten mit einer neu diagnostizierten typischen PAH und hohem Risiko sollen nach der aktuellen europäischen Empfehlung mit einer initialen Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus einem ERA, einem PDE5i und einem intravenösen bzw. subkutanem Prostanoid behandelt werden [52]. Dies beruht auf einer Fallserie von Sitbon et al, die bei 19 Hochrisikopatienten unter Bosentan, Sildenafil und intravenöser Epoprostenol-Gabe deutliche Verbesserungen der Hämodynamik, Symptomatik und Überlebensraten nachwies als dies bis dahin unter Monotherapien bzw. Zweifachkombinationstherapien gezeigt wurde [195]. Patienten, die unter einer laufenden Therapie ein hohes Risiko aufweisen, sollten soweit möglich eine Therapieoptimierung erhalten. Dazu gehört vordringlich der Einsatz von subcutaner oder intravenöser Gabe von Prostanoiden sowie ergänzend gegebenenfalls die Umstellung eines PDE5i auf den sGC-Stimulator. Zudem wird bei ausgeglichener Therapie und weiterhin bestehendem hohem Risiko in Deutschland weiterhin der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Imatinib eingesetzt [52]. Dies unterstützt die Phase III-Studie durch Verbesserungen der 6-Minutengehstrecke und der Hämodynamik bei Patienten, die bereits mit einer Kombinationstherapie aus zwei oder drei Substanzklassen behandelt wurden [95]. Aufgrund der fehlenden prognostischen Relevanz und der hohen Nebenwirkungsrate ist Imatinib allerdings nicht für die PAH zugelassen, sodass in diesem Fall eine off-label-Therapie erfolgt. Die Behandlung sollte nur von PAH-Zentren durchgeführt und bei Auftreten von Nebenwirkungen oder ausbleibenden klinischen oder hämodynamischen Verbesserungen nach 6 Monaten beendet werden [52].

Bei Patienten mit atypischer PAH wird eine vorsichtige Therapiestrategie verfolgt. Es wird zunächst eine Monotherapie oder ggf. bei ausbleibender Besserung eine sequentielle Kombinationstherapie empfohlen [52, 99]. Aufgrund einer Unterrepräsentation in klinischen Studien ist aktuell keine Evidenz-basierte Therapieempfehlung möglich.

Daten aus CompERA XL zeigen allerdings, dass diese Patienten insbesondere mit PDE5i behandelt werden [93].

Einen Überblick über die wichtigsten Studien mit Kombinationstherapien bietet die folgende Tabelle.

Studie	Präparate	Studiendesign	Ergebnis
Bosentan + Prostanoid			
BREATHE-2, 2004 [102]	Bosentan + LT (=Epoprostenol)	33 Patienten; NYHA III/IV, 16 Wochen, multizentrisch, doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	nicht signifikanter Trend der Verbesserung des PVR, 6MWT, NYHA
STEP, 2006 [139]	Iloprost + LT (= Bosentan)	67 Patienten, NYHA II-IV, 12 Wochen, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Inhalat. Ilo 6-9x/Tag	signifikante Verbesserung von NYHA, Hämodynamik und 6MWT bei Kombination gegen Monotherapie
COMBI, 2006 [85]	Iloprost + LT (= Bosentan)	40 Patienten, NYHA III, 12 Wochen, multizentrisch, randomisiert, Placebo-kontrolliert, open-label, Inhalation Ilo 6x/Tag	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen
Sildenafil + Prostanoid			
Ghofrani et al 2002 [63]	Sildenafil + Iloprost	30 Patienten, 12 Wochen, NYHA III/IV, unizentrisch, randomisiert,	Verbesserung der Hämodynamik gestaffelt nach Dosierung, größte

		kontrolliert, open-label, Inhalation mit 2,8µg Ilo	Effizienz 50mg Sildenafil + Iloprost
Ruiz et al 2006 [179]	Sildenafil + LT (= long- term Prostanoide)	20 Patienten, 24 Monate, prospektiv, unizentrisch	Verbesserung von NYHA, 6MWT, Hämodynamik und echokardiografischer rechtsventrikulärer Diameter
PACES, 2008 [187]	Sildenafil + LT (=Epoprostenol)	267 Patienten, 16 Wochen, NYHA I-IV, multinational, doppelblind, randomisiert, Placebo- kontrolliert	Verbesserung des 6MWT, mPAP und Lebensqualität
ERA/PDE-5-Hemmer + Prostanoid			
TRIUMPH- 1 2010 [138]	Treprostinil + LT (=Bosentan/ Sildenafil)	235 Patienten, 12 Wochen, NYHA III, randomisiert, doppelblind, multizentrisch, Inhalation 4x/Tag	Verbesserung der Lebensqualität und NTproBNP, keine signif. Unterschiede zwischen Gruppen bei 6MWT, NYHA
TRIUMPH, 2011 [15]	Treprostinil + LT (=Bosentan/ Sildenafil)	206 Patienten, open- label, NYHA III, inh. Treprostinil	Verbesserung der Hämodynamik und 6MWT, auch über 2 Jahre
FREEDOM- C/C2 [202, 203]	Treprostinil + LT (=Bosentan/ Sildenafil)	350/310 Patienten, 16 Wochen, NYHA II-III, multizentrisch, doppelblind, Placebo- kontrolliert, randomisiert, Treprostinil p.o.	keine signifikante Verbesserung von 6MWT, Funktionsklasse oder Zeit bis zur klinischen Verschlechterung

ERA + PDE-5-Hemmer			
EARLY, 2008 [59]	Bosentan + Sildenafil (Subgruppe)	9 Patienten, 3 Monate, NYHA II, multizentrisch, doppelblind, randomisiert, Placebo- kontrolliert	Verbesserung von 6MWT und max. Sauerstoffaufnahme
PHIRST, 2009 [12, 58, 158]	Tadalafil + LT (Bosentan)	405 Patienten, 16 Wochen, NYHA III/IV, randomisiert, doppelblind, Placebo- kontrolliert	dosisabhängige Verbesserung von 6MWT und Lebensqualität
COMPASS- 2 2015 [135]	Bosentan + LT (Sildenafil)	334 Patienten, NYHA II-III, Ereignis- gesteuert, prospektiv, doppelblind, Ereignis- gesteuert	keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, signif. Verbesserung von 6MWT, NT-proBNP nach 16 Wochen
AMBITION 2015 [54]	Ambisentan + Tadalafil vs. Mono	500 Patienten, NYHA II-III, Ereignis- gesteuert, doppelblind, randomisiert,	50%ige Risikoreduktion in der Zeit bis zum Therapieversagen, signif. Verbesserung des 6MWT und NTproBNP nach 6 Monaten
SERAPHIN 2013 [167]	Macitentan + LT (PDE5i/ Prostanoide)	742 Patienten, NYHA II-III, Ereignis- gesteuert, placebo- kontrolliert, randomisiert	Signif. Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, signif. Verbesserung des 6MWT, NYHA-Klasse, PVR nach 6 Monaten

OPTIMA 2017 [191]	Macitentan + Tadalafil	Laufende Studie/Preview mit 16 Patienten, multizentrisch, prospektiv, single-arm, open-label, NYHA II- III	Signifikante Verbesserung von PVR, mPAP, CI, NTproBNP, 6MWT und NYHA- Klasse
ERA + PDE-5-Hemmer + Prostanoid			
Hoeper et al 2005 [94]	Bosentan + Sildenafil + Iloprost	123 Patienten, NYHA III/IV, unizentrisch, sequentielle Kombinationstherapie goal-oriented	Verbesserung der Überlebensraten und Reduktion der Transplantationsrate und intravenöser Prostanoid
Andere + laufende Therapie			
IMPRES 2013 [95]	Imatinib + laufende 2-/3- fach Therapie	202 Patienten, 24 Wochen, randomisiert, doppelblind, Placebo- kontrolliert, open-label	Verbesserung von 6MWT, PVR und NTproBNP, hohe Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen, v.a. Subduralhämatom
PATENT- 1/2 2013/2016 [65, 68, 178]	Riociguat + LT (ERA/Prostanoid)	222/396 Patienten, 12 Wochen/24 Monate, randomisiert, doppelblind, Placebo- kontrolliert	signifikante Verbesserung von 6MWT, PVR, NYHA- Klasse, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung
GRIPHON 2015 [194]	Selexipag + LT (ERA/PDE5i)	1156 Patienten, Ereignis-gesteuert, randomisiert, doppelblind, Placebo- kontrolliert,	40%ige Risikoreduktion für Krankheitsprogress

LT = laufende Therapie

Tabelle 1: Studien zu Kombinationstherapien bei Pulmonale Hypertonie

2.5.4. Weitere medikamentöse und operative Therapieansätze

Neben den genannten Substanzen werden einige innovative insbesondere antiproliferative Therapieansätze erforscht oder Off-label eingesetzt.

Zu letzterem zählt Imatinib (Glivec®). Es ist ein Platelet-derived-Growth-Factor (PDGF)-Rezeptor Inhibitor und zählt somit zu den Tyrosinkinase-Inhibitoren. PDGF fördert eine Proliferation und Migration von Fibroblasten und glatten Muskelzellen [64]. Durch die Hemmung des PDGF-Rezeptors wird ein Fortschreiten des Remodeling verhindert. Die IMPRES-Studie zeigte, dass eine Behandlung mit Imatinib statistisch signifikant den PVR senkt und das Herzminutenvolumen und die Belastbarkeit im 6MWT steigert sowie echokardiografische rechtsventrikuläre Diameter verbessert [64, 95]. Allerdings erhielt Imatinib keine Zulassung für die PH, aufgrund von hohen Abbruchraten durch unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere Subduralhämatome. Es zeigte sich aber in weiteren Analysen und Langzeitstudien, dass vor allem Patienten mit einer schweren therapieresistenten PH profitieren [48, 64]. Bei guter Toleranz konnte in kleineren Fallserien eine Normalisierung der Echokardiografie und des NT-proBNP-Wertes [197], in Einzelfällen sogar eine Normalisierung der Hämodynamik mit Deeskalation der spezifischen pulmonal-vaskulären Therapie erreicht werden [198]. Für Patienten mit einer PVOD/PCH scheint es die erste effektive Therapie als „bridge to transplantation“ zu sein [149].

Zu den operativen Therapiemöglichkeiten zählt die Pulmonalisendarteriektomie (PEA) bei der CTEPH. Die Atrioseptostomie, als Palliativoption zur Druckentlastung und Überbrückung, spielt in Europa keine wesentliche Rolle. Eine (Herz-) Lungentransplantation sollte bei Patienten mit intermediärem oder hohem prognostischem Risiko trotz optimierter Therapie und insbesondere bei PAH-Unterformen, wie der PVOD und PCH, aufgrund der schlechten Prognose frühzeitig evaluiert werden. Heute wird in der Regel eine bilaterale Lungentransplantation durchgeführt. Eine Herz-Lungen-Transplantation ist nur bei PAH-Patienten mit nicht-korrigierbaren kongenitalen Vitien oder schwerwiegenden Linksherzerkrankungen erforderlich [97]. Eine frühzeitige Vorstellung im Transplantationszentrum dient der Evaluation, ob eine Transplantation möglich ist und welche Wünsche der Patient hat [97]. Die 1 Jahres-Überlebensrate nach Lungentransplantation liegt in erfahrenden Zentren über 90% [208].

2.6. Überleben bei PH-Patienten

In den 80er Jahren wurde anhand eines prospektiven Registers in den USA eine Studie zur Lebenserwartung bei PH Patienten ohne eine bekannte Therapiemöglichkeit durchgeführt. Die mittlere Überlebenszeit betrug damals 2,8 Jahre. Die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten nach Diagnosestellung waren 68%, 48% und schließlich 34% [114, 185]. Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [150]. Eine kürzere mittlere Überlebensrate von nur 22 Monaten nach Diagnosestellung wurde in Indien festgestellt. Die 2- und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 48 % und 32 % [169]. Einzelne Fallberichte machten das erstaunlich lange Überleben von bis zu 19 Jahren von Patienten mit PH publik [26, 206].

Daten aus den Jahren 2002 und 2003 aus 17 Universitätskliniken in Frankreich zeigten schon eine bessere 1-Jahresüberlebensrate von 88% [161]. Diese stand im Zusammenhang mit der Möglichkeit der Behandlung von PH-Patienten mit Prostanoiden per inhalationem (Iloprost), subkutan (Treprostinil) oder kontinuierlich intravenös (Epoprostenol) als Reserve bei besonders schweren Formen [91, 161].

Doch dank der Entwicklung weiterer gut verträglicher PH-spezifischer Medikamente, wie die ERA und PDE-5-Hemmer, und neuer Erkenntnisse über die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Kombinationstherapien hat sich die Überlebenszeit und die Lebensqualität der Patienten enorm verbessert. Eine Überlebenszeitanalyse des COMPERA-XL®-Registers ergab im November 2011 eine 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate von 92%, 83% und 73,6% [93].

Eine Studie von dem American College of Chest Physicians in 2011 zeigte geschlechts- und altersspezifische Unterschiede des Überlebens. Es wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 52% ($\pm 3\%$) für Männer und 62% ($\pm 2\%$) für Frauen veröffentlicht. Zudem zeigten sich höhere 2-Jahres-Überlebensraten für Patienten, die jünger als 60 Jahre alt waren, im Vergleich zu den über 60-Jährigen [185]. Da das Alter der PH-Patienten immer mehr zunimmt, spielen demografische Faktoren inzwischen eine große Rolle bei der Auswertung von Überlebenszeitanalysen [93]. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten der über 65 - Jährigen lagen nach der COMPERA-XL®-Auswertung bei 89,8%, 78,6% und 68% [93].

3. Zielsetzung der Arbeit

Die Therapiemöglichkeiten der pulmonalen Hypertonie haben sich in den letzten Jahren vervielfacht, weitere neue Therapieansätze werden erforscht und Behandlungsempfehlungen wurden ausgearbeitet. Heute hat eine Kombinationstherapie mit einem PDE-5-Hemmer und einem Endothelin-Rezeptorantagonisten einen besonderen Stellenwert [52, 99, 165]. In dieser Arbeit wird das Überleben der Patienten analysiert, die eine Kombinationstherapie mit Sildenafil und Sitaxentan (SiSi-Kombi) erhielten und die Sicherheit und Wirksamkeit im klinischen Verlauf anhand der Surrogatmarker und hämodynamischer Parameter beurteilt.

Dabei wurden folgende Fragestellungen formuliert.

- Welche Patienten wurden mit der genannten Kombinationstherapie behandelt?
- In welcher Reihenfolge wird behandelt? Mit welcher Substanz wird begonnen, gibt es auch Patienten mit einer initialen SiSi-Kombinationstherapie?
- Welche Patienten starteten mit welcher Therapie?
- Welchen Effekt hatten die Medikamente auf die Surrogatparameter und hämodynamischen Parameter im Zeitverlauf?
- Welche Gründe führten zum Beginn und zum Abbruch der Kombinationstherapie?
- Wie lange wurde die Kombinationstherapie durchgeführt?
- Wie hoch waren die Überlebensraten von Patienten mit der genannten Kombinationstherapie?
- Welche Ursachen führten zum Tod?
- Machte es langfristig einen Unterschied in Bezug auf das Überleben oder die Veränderung der Surrogatparameter mit welchem Medikament als Monotherapie begonnen wurde?

4. Material und Methoden

4.1. Studiendesign und Patienten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse, die in der Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, am Standort Gießen durchgeführt wurde. Sie basiert auf den Daten der Sitaxentan-Sildenafil-Studie (SiSi-Studie), die in Zusammenarbeit mit dem PH-Zentrum der Medizinischen Hochschule Hannover 2010 als retrospektive, multizentrische Datenerhebung erfolgte. Die Daten wurden aus der Datenbank des Gießener Pulmonale Hypertonie Register (GPHR) entnommen.

Es konnten im April 2010 72 Patienten in die SiSi-Studie eingeschlossen werden, die mit der Kombinationstherapie aus Sitaxentan und Sildenafil behandelt wurden. Diese wurden unabhängig von Geschlecht und PH-Klasse in die Datenanalyse aufgenommen. Das Einschlusskriterium war, dass diese spezifische Kombinationstherapie für mindestens einen Tag eingenommen worden war. Kinder wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. Der Dokumentationszeitraum, in dem alle registrierten Patienten mit dieser Therapie ermittelt wurden, war der 1.8.2006 bis zum 31.12.2009. Die „follow-up-Periode“ für diese Datenanalyse endete im Dezember 2012.

Die Zuordnung der Patienten zu den Untergruppen der pulmonalen Hypertonie erfolgte gemäß der aktuellen Klassifikation der ESC/ERS von 2015 [26]. Um das ereignisfreie Überleben der Patienten beurteilen zu können, wurde im Verlauf der folgenden Jahre für jeden Patienten dokumentiert, ob und wann definierte Ereignisse eingetreten waren. Ein Ereignis war definiert als Transplantation oder Tod. Während der Bearbeitung dieser Thematik kam es im Oktober 2010 zur Marktrücknahme von Sitaxentan.

4.2. Datenrecherche und Datenerfassung

Die Datenrecherche erfolgte mit Hilfe des Patienteninformationssystem KAOS des Universitätsklinikums in Gießen und der Datenbank des Gießener Pulmonale Hypertonie Registers. Dabei wurden alle Daten aus den Arztbriefen und dem Befundindex gewonnen. Für jeden Patienten wurden ein Baseline-Bogen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und vierteljährlich Follow-up-Bögen erstellt. Zusätzliche Bögen wurden bei besonderen Vorkommnissen ausgefüllt. Dazu wurde der standardisierte Erfassungsbogen SiSi-CRF (casereport form) (siehe Anlage) verwendet. Er berücksichtigte die Dokumentation der

demographischen Daten, der Diagnose, der Therapie (-änderungen), der klinischen Untersuchungsergebnisse (NYHA-Klassifikation, Sechs-Minuten-Gehtest), hämodynamischer Rechtsherzkatheterdaten und Laborergebnisse.

Die Daten wurden in einer Exceltabelle (Microsoft Office 2007®) erfasst und durch Zahlencodierung in eine statistisch auswertbare Form gebracht. Dabei wurde der Therapieablauf aufgeschlüsselt nach Medikamentenklasse und Beginn der Monotherapie, der Zweifach- und Dreifach-Kombinationstherapie mit Zuordnung der jeweils gemessenen Surrogatparameter.

4.3. Ethikkommissions-Votum

Dem Antrag an die Ethikkommission der Technischen Universität Dresden wurde unter dem Aktenzeichen EK 35012010 am 26. März 2010 stattgegeben.

4.1. NYHA-Klassifikation und Sechs-Minuten-Gehtest

Die funktionelle WHO-Klassifikation nach der New York Heart Association von 1998 wird zur klinischen Einschätzung und Objektivierung der Belastbarkeit des Patienten, zur Verlaufsbeobachtung, Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung bei pulmonaler Hypertonie verwendet. Sie wurde im Gespräch mit dem Patienten, nach Erläuterung seiner subjektiven Beschwerden und Belastbarkeit, ermittelt und im Arztbrief dokumentiert. Dabei werden 4 Klassen unterschieden [53].

Klasse 1	Patienten verspüren keine Einschränkung der körperlichen Aktivität im Alltag. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 2	Patienten verspüren eine leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität im Alltag. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 3	Patienten verspüren eine deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität im Alltag. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits geringere körperliche Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 4	Patienten mit einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Belastungsfähigkeit bereits in Ruhe, die bis zur Bettlägerigkeit führen kann. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz, wie Dyspnoe, Müdigkeit und periphere Ödeme.

Der Sechs-Minuten-Gehtest (six minute walk test = 6-MWT) ist eine nichtinvasive und simple Untersuchung des klinischen Alltags zur Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit der Patienten, die in der PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen unter Aufsicht einer Pflegefachkraft durchgeführt wurde. Diese Untersuchung ist ein submaximaler Belastungstest, der im Gegensatz zur Spiroergometrie auch von weniger leistungsfähigen Patienten durchgeführt werden kann [208].

Dabei läuft der Patient während einer Zeitdauer von 6 Minuten auf einer speziell markierten und definierten Strecke auf harter, ebener Erde auf und ab [34, 123, 150]. Es werden ohne Unterbrechung des Laufens jede Minute die Sauerstoffsättigung und der Puls pulsoxymetrisch sowie vor und nach Beendigung der Belastung der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen. Zudem wird der subjektiv empfundene Grad der Atemnot des Patienten mittels Borg-Skala (CR-10 1982) dokumentiert [169]. Die zurückgelegte Strecke wird in Metern angegeben. Der Patient soll seine Medikamente in normaler Dosierung eingenommen haben und erhielt, sofern eine Langzeitsauerstofftherapie indiziert war, auch während der Untersuchung über ein tragbares Gerät Sauerstoff. Zudem steht es dem Patienten frei eine Gehhilfe zu verwenden und Pausen einzulegen.

Da die zurückgelegte Distanz abhängig von Geschlecht, Alter und Gewicht ist, gibt es keine standardisierten Referenzwerte [208]. Dennoch zeigte eine Studie von Miyamoto et al aus dem Jahre 2000 signifikante Unterschiede der Gehstrecke von PH-Patienten ($297 \pm 188\text{m}$) und Gesunden ($655 \pm 91\text{m}$) [143]. Es wurden soweit möglich für alle Patienten 6MWT-Werte 3-6 Monate vor Beginn der Monotherapie, 3-6 Monate nach Beginn der Monotherapie, und 3-6 Monate nach Beginn der Zweifach- und Dreifach-Kombinationstherapie erfasst.

4.2. Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist der Goldstandard der Diagnosestellung und invasiven Verlaufskontrolle der PH und gibt zahlreiche Informationen über die vorliegende Hämodynamik. Die Durchführung erfolgte in Gießen nach den internationalen Standards wie durch Olschewski et al und in den aktuellen Leitlinien beschrieben [52, 152]. Die wichtigsten Parameter sind der pulmonal-arterielle Druck (PAP), der Verschlussdruck (PAWP), der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) und der Herzindex (CI), zu dessen Berechnung das Herzzeitvolumen ermittelt werden muss. Einen Videobeitrag dieser Untersuchungstechnik gestaltete die Pulmonale Hypertonie

Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen 2009. Dieser ist als CME-Fortbildung öffentlich zugänglich [171].

4.3. Brain-natriuretisches Peptid

Der Biomarker BNP (B-type natriuretic peptide) wird im Routinelabor der PH-Patienten alle 3 – 12 Monate bestimmt. Er ist ein Parameter in der kardiologischen Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Herzinsuffizienz [16, 32, 142] und wird aufgrund der Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz auch bei der PH bestimmt [125, 145]. Dafür muss dem Patienten peripher venöses Blut abgenommen werden. Das Brain-natriuretische-Peptid wird standardisiert im Plasma der Patienten mit dem Centaur der Firma Bayer mittels Lumineszens-Immuno-Assay bestimmt.

4.4. Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS 17.0 und 21 (IBM, Armonk, New York) statistisch ausgewertet. Die Darstellung von Messwerten der deskriptiven Statistik erfolgte bei normalverteilten Werten als Mittelwert \pm Standardabweichung und bei nicht normalverteilten Werten als Median \pm Interquartilsabstand. Mittels ANOVA und t-Test konnten die verschiedenen Gruppen verglichen werden. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Die Überlebenszeitanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Rang-Test durchgeführt.

Als Surrogatmarker wurden sämtliche Parameter definiert, die nicht den harten Endpunkten der invasiven pulmonalen Hämodynamik oder dem Überleben entsprachen. Dies waren die NYHA-Klasse, der 6MWT (Angabe in Meter) und der BNP-Wert (Angabe in pg/ml).

5. Ergebnisse

5.1. Patientenkollektiv

Es wurden im April 2010 alle 72 Patienten aus der PH-Ambulanz in Gießen eingeschlossen, die eine Kombinationstherapie mit Sildenafil und Sitaxentan erhielten. Eine Kombinationstherapie mit Sildenafil und Sitaxentan wurde frühestens im August 2006 und spätestens im Dezember 2009 gestartet. Sildenafil wurde in Tagesdosen von 30 – 300 mg und Sitaxentan von 100 mg eingenommen.

Zum Patientenkollektiv zählten 50 Frauen (69,4 %). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag das mittlere Alter bei 50,9 Jahren ($\pm 17,8$) und zum Zeitpunkt des Beginns mit der Kombinationstherapie bei 53,8 Jahren ($\pm 17,5$). Dabei war der jüngste Patient 17 Jahre und der älteste 83 Jahre bei Erstdiagnose, beziehungsweise 87 Jahre bei Beginn der Kombinationstherapie. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 25 % der Patienten älter als 65 Jahre und 30,6 % zwischen 50 und 65 Jahren.

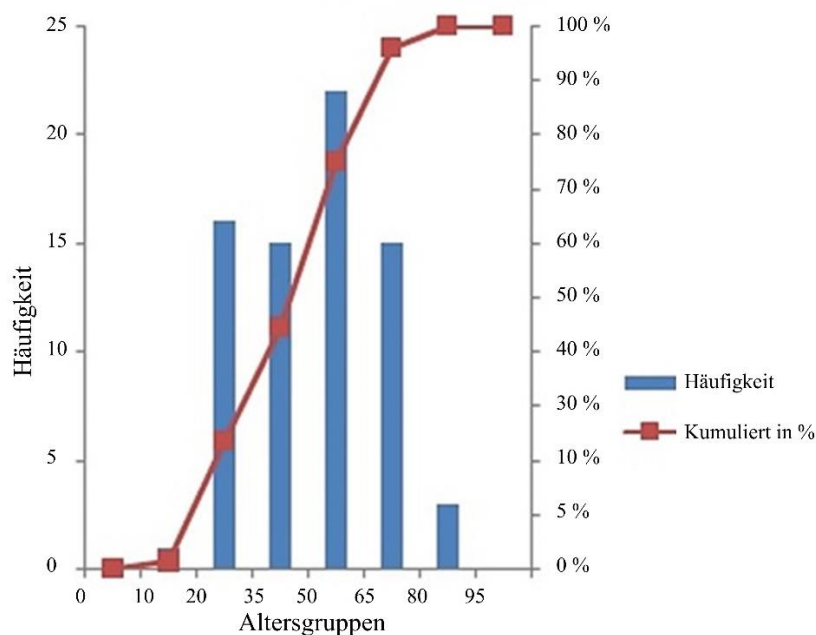


Abbildung 10: Altersverteilung der Studienpopulation

Nach PH-Klassen getrennt, zeigt sich, dass die PAH-Patienten mit einem mittleren Alter von 46 Jahren deutlich jünger waren als die Patienten der übrigen PH-Klassen (58 Jahre). Auch die Geschlechterverteilung differiert zwischen den PAH und den nicht-PAH-Patienten (Abb. 12).

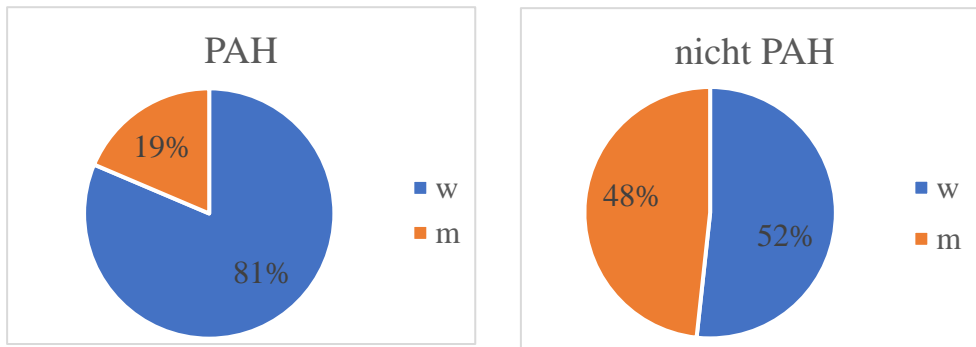


Abbildung 11: Geschlechterverteilung bei PAH und NICHT-PAH Patienten

Die früheste Diagnosestellung dieses Patientenkollektivs erfolgte im Mai 1996 und die späteste im Oktober 2009.

Die Patienten konnten entsprechend der damals gültigen klinischen Dana-Point-Klassifikation fünf verschiedenen PH-Klassen zugeordnet werden. Darunter waren 42 Patienten mit einer Pulmonal arteriellen Hypertonie (Gruppe 1; 58,3%), drei mit einer PVOD (Gruppe 1'; 4,2%), ein Patient mit einer Pulmonalen Hypertonie aufgrund von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2; 1,4%), 13 mit einer Pulmonalen Hypertonie aufgrund von chronischen Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie (Gruppe 3; 18,1%) und 11 mit einer CTEPH (Gruppe 4; 15,3%). Zwei Patienten konnten bei PH bei Pulmonalvenenanomalie und Sarkoidose der Gruppe 5 zugeordnet werden (2,8%). Die Patienten mit einer PH aufgrund einer chronischen Lungenerkrankung und/oder einer Hypoxämie hatten eine chronisch obstruktive (5 Patienten) oder eine interstitielle Lungenerkrankung (8 Patienten). Bei 4 von den 11 CTEPH-Patienten wurde eine Pulmonalisendarterektomie (PEA) durchgeführt. Diese erfolgte bei 3 Patienten vor Beginn der Kombinationstherapie und bei einem Patienten erst danach.

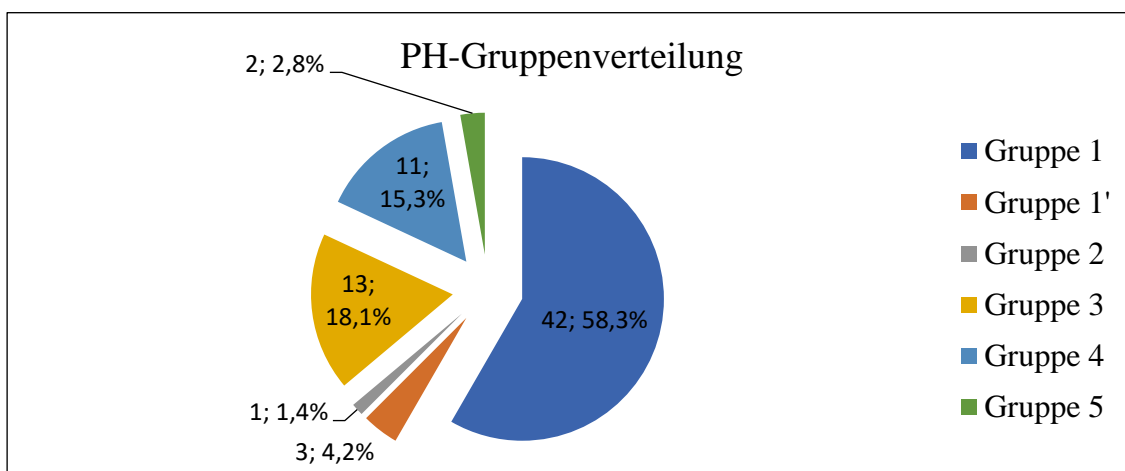


Abbildung 12: Verteilung der Patienten nach der Dana-Point-Klassifikation von 2008 auf die PH-Klassen

Die große PAH-Gruppe (Gruppe 1) konnte weiter unterteilt werden in 27 Patienten mit einer IPAH (64,3 %), einem Patienten mit einer nachweislich erblichen PH (2,4 %), einem Patienten mit einer Chemotherapie-induzierten PH (2,4 %) und 13 Patienten mit einer assoziierten PAH (31 %) aufgrund von Kollagenosen (6 Patienten; 14,3 %), kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts (6 Patienten; 14,3 %) und einer portalen Hypertension (1 Patient; 2,4 %).

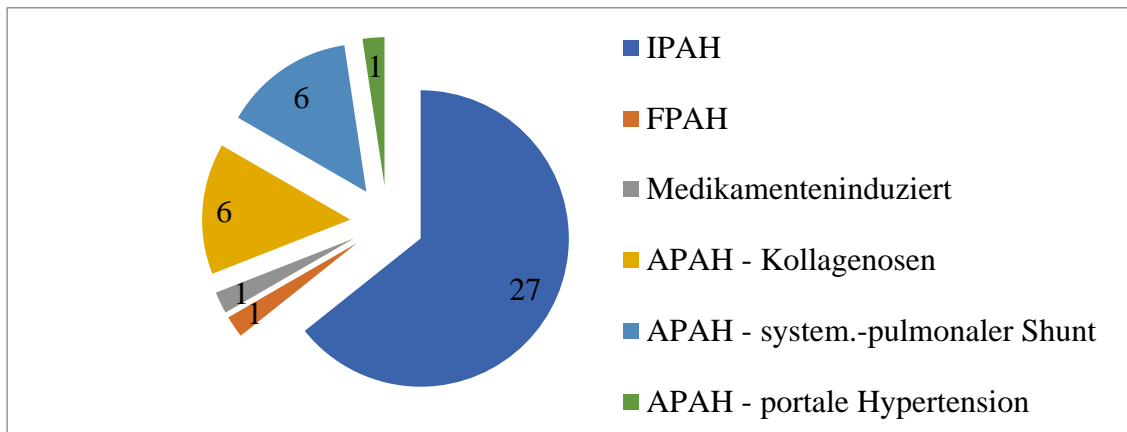


Abbildung 13: Verteilung innerhalb der Diagnosegruppe 1

Die Verteilung der funktionellen WHO-Klassen war anhand der Daten von 44 Patienten zum Zeitpunkt drei Monate vor Beginn der spezifischen pulmonalvaskulären Therapie (First line) wie folgt darstellbar. Vier Patienten befanden sich im NYHA-Stadium II (9,1 %), 26 im Stadium III (59,1 %) und 14 im Stadium IV (31,8 %). Die Werte des 6MWT lagen im Mittel bei 315 m (± 110 m), des mPAP bei 57 mmHg (± 14), des CI bei 2,2 (l/min)/m² ($\pm 0,6$), die des PVR bei 1083 (dyn*s)/cm⁵ (± 498) und die des BNP bei 273 pg/ml (± 315).

	n = 72
Alter (Jahre)	50,9 \pm 17,8
Geschlecht, weiblich (%)	69,4
Mittleres Intervall Diagnose bis First line-Therapiebeginn (Monate)	0 \pm 2,5
Range	0 – 75
Mittleres Intervall zwischen Diagnose und SiSi-Therapiebeginn (Monate)	34 \pm 3,4
Range	0 – 138
Mittlere Dauer zwischen First-Line und Beginn SiSi-Therapie (Monate)	18 \pm 45
Range	0 – 102
Mittlere Dauer der SiSi-Therapie (Monate)	16,2 \pm 26,6
Diagnose	

Idiopathische PAH (Gruppe 1)	n = 27 (37,5%)
Hereditäre/familiäre PAH (Gruppe 1)	n = 1 (1,4%)
Medikamenteninduzierte PAH (Gruppe 1)	n = 1 (1,4%)
PAH bei Bindegewebserkrankungen (Gruppe 1)	n = 6 (8,3%)
PAH bei kongenitalen Herzerkrankungen (Gruppe 1)	n = 6 (8,3%)
Portopulmonale Hypertonie (Gruppe 1)	n = 1 (1,4%)
PVOD (Gruppe 1')	n = 3 (4,2%)
PH bei Linksherzerkrankungen (Gruppe 2)	n = 1 (1,4%)
PH bei chronischen Lungenerkrankungen (Gruppe 3)	n = 13 (18,1%)
CTEPH (Gruppe 4)	n = 11 (15,3%)
PH bei unklarer oder multifaktorieller Genese (Gruppe 5)	n = 2 (2,8%)
WHO Functional Class (3 Monate vor First line)	
II (%)	9,1
III (%)	59,1
IV (%)	31,8
6-min Gehstrecke (m)	315 ± 110
Hämodynamik	
Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mmHg)	57 ± 14
Cardiac index (l/min/m ²)	2,2 ± 0,6
Pulmonal vaskulärer Widerstand (dyn·s·cm ⁻⁵)	1083 ± 498
BNP (pg/ml)	273 ± 315

PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PVOD = pulmonary venocclusive Disease, PH = pulmonale Hypertonie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, BNP = brain natriuretisches Peptid

Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Baseline

5.2. Therapie

5.2.1. First-Line Therapie

Zum Zeitpunkt der Einleitung der spezifischen pulmonalvaskulären Therapie (First-Line) konnten anhand der Startmedikation 5 Therapiegruppen unterschieden werden (Abbildung 4). Der überwiegende Teil (47 Patienten, 65 %, Gruppe 1) erhielt Sildenafil. 12,5% begannen mit Sitaxentan (Gruppe 2) und 12,5% mit Prostanoiden (Gruppe 3).

Patienten der Gruppe 4 starteten direkt mit einer Kombinationstherapie aus Sildenafil und Sitaxentan. Sie zählte fünf (6,9 %) Patienten. Die Gruppe 5 begann mit einer Kombinationstherapie aus Sildenafil und Prostanoiden und zählte zwei Patienten (2,8 %).

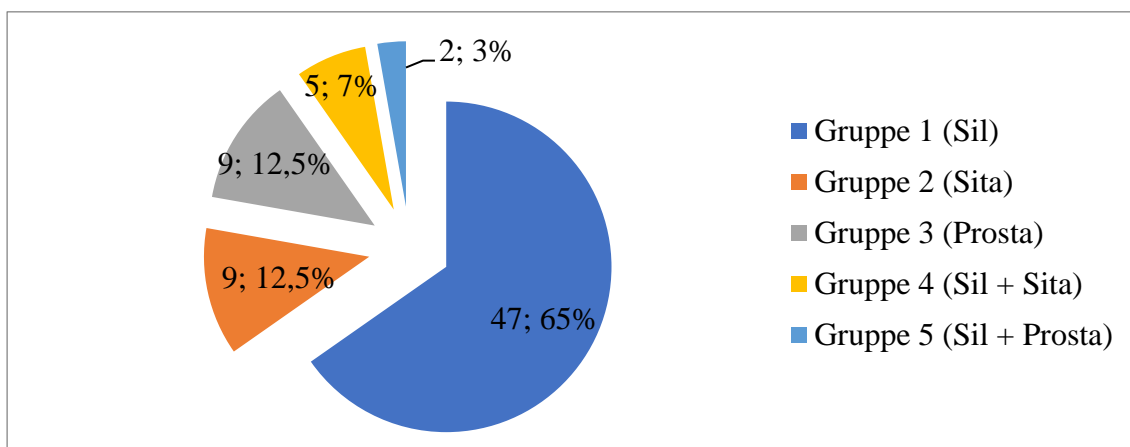


Abbildung 14: Gruppenverteilung bei Firstline

	Gruppe 1 Sil	Gruppe 2 Sita	Gruppe 3 Prost	Gruppe 4 SiSi	Gruppe 5 ProSil
Alter (Jahre)	54	54	39,7	40,4	52
Weibliches Geschlecht (%)	68	44	78	100	100
PH-Gruppe 1	24	6	8	4	1
PH-Gruppe 1'	3	-	-	-	-
PH-Gruppe 2	-	-	-	-	1
PH-Gruppe 3	10	3	-	-	-
PH-Gruppe 4	9	-	1	1	-
PH-Gruppe 5	1	-	-	-	-

Tabelle 3: Charakteristika der Gruppen bei Firstline

Von den 47 Patienten der Therapiegruppe 1 und 30 dokumentierten NYHA-Angaben waren 21 Patienten NYHA-Klasse III (70 %), 7 NYHA-Klasse IV (23,3 %) und 2 NYHA-Klasse II (6,7 %). Es waren alle PH-Klassen bis auf die PH bei Linksherzerkrankungen vertreten. Von den 9 Patienten der Therapiegruppe 2 konnten 7

NYHA-Angaben evaluiert werden. Davon waren jeweils 3 (42,8 %) aus den NYHA-Klassen III und IV. Es waren Patienten mit PAH und einer PH aufgrund von Lungenerkrankungen vertreten. In der Therapiegruppe 3 waren 8 Patienten, die einer NYHA-Klasse III-IV zugeordnet werden konnten. Es waren PAH- und ein CTEPH-Patient vertreten. Die Therapiegruppe 4 mit 5 Mitgliedern vertrat die NYHA-Klasse II-III und bestand aus 4 PAH und einem CTEPH-Patienten. Die letzte Therapiegruppe mit 2 Patienten hatte die NYHA-Klasse IV. Es waren ein IPAH- und ein PVH-Patient vertreten. Der früheste Firstline-Therapiebeginn dieser Patientenauswahl war im Dezember 1999 und der späteste im Oktober 2009.

Die Verteilung der funktionellen WHO-Klassen der Gesamtpopulation war anhand der Daten von 67 Patienten zum Zeitpunkt drei bis sechs Monate nach Beginn der spezifischen pulmonalvaskulären Therapie (Firstline) wie folgt darstellbar. 14 Patienten befanden sich im NYHA-Stadium II (20,9 %), 36 im Stadium III (53,7 %) und 17 im Stadium IV (25,4 %).

Für die Surrogatmarker und die hämodynamischen Parameter der verschiedenen Therapiegruppen bei Firstline ergaben sich folgende Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Gruppen	NYHA	6MWT in m	mPAP in mmHg	CI in L/min/m ² KOF	PVR in WE = dyn/s/cm ⁵	BNP in pg/ml
1 (n)	3 ± 0,67 (28)	329 ± 100 (23)	52 ± 9 (21)	2,2 ± 0,6 (19)	916 ± 348 (21)	235 ± 217 (15)
2 (n)	3,2 ± 0,8 (6)	329 ± 134 (5)	66 ± 7 (3)	2,6 ± 0,4 (2)	1091 ± 287 (3)	212 ± 216 (2)
3 (n)	3 ± 0 (3)	271 ± 90 (2)	78 ± 11 (2)	2,1 ± 1,2 (2)	1740 ± 948 (2)	121 ± 0 (1)
4 (n)	2,5 ± 0,7 (2)	370 ± 28 (2)	84 ± 30 (2)	2,1 ± 0,1 (2)	1761 ± 567 (2)	127 ± 26 (2)
5 (n)	4 ± 0 (2)	114 ± 31 (2)	56 ± 7 (2)	1,7 0,8 (2)	1493 ± 815 (2)	848 ± 790 (2)

NYHA = WHO-Klassifikation der New York Heart Association, 6MWT = 6 Minuten Gehstest, mPAP = mittlerer pulmonal arterieller Druck, CI = Kardialer Index (Auswurfraction), PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand, BNP = Brain natriuretic Peptid

Tabelle 4: Mittelwerte/Mediane der Parameter in den Therapiegruppen 3 Monate vor First line

Mit Hilfe der ANOVA konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen drei Monate vor Beginn der Firstline-Therapie in Bezug auf die NYHA-Klasse ($p = 0,220$), den 6MWT ($p = 0,082$), den CI ($p = 0,790$) und den BNP-Wert ($p = 0,090$) festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich allerdings für

den mPAP ($p = 0,001$) und den PVR ($p = 0,015$). Die daraufhin durchgeführte Post-hoc-Analyse (Tukey) zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 sowie 1 und 4 für den mPAP mit $p = 0,017$ und $p = 0,003$ zum Zeitpunkt der Firstline Therapie. Für die Gruppen 1 und 5 ergab sich für den 6MWT ein Faktor p von 0,056. Eine Signifikanz für den PVR konnte nicht bestätigt werden. Für die Gruppen 1 und 3 und 1 und 4 ergab sich der niedrigste p -Wert von 0,094 und 0,082.

Zusammenfassend ist eine Tendenz zu erkennen, dass die Patienten der First-line-Gruppe 5 die schlechtesten klinischen Ausgangswerte bezogen auf die 6 Minuten-Gehstrecke und den BNP-Wert hatten. Die Gruppen 3 und 4 zeigten hohe pulmonalvaskuläre Startparameter. Tendenziell am gesündesten waren die Gruppe 1 und 2.

5.2.2. Second-Line Therapie

Als Second-Line Therapie wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Zeitpunkt definiert, zu dem eine Therapieeskalation mit Erweiterung der spezifischen pulmonalvaskulären Therapie erfolgte. Von den 72 Patienten erhielten 70 eine entsprechende Therapieerweiterung. Es wurden wiederum je nach eingesetztem Medikament 4 Untergruppen gebildet.

Zur Gruppe 1 zählten 16 Patienten (22,9 %), deren Medikation um Sildenafil ergänzt wurde. 31 Patienten wurden der Gruppe 2 zugeordnet (44,3 %), die zusätzlich mit Sitaxentan behandelt wurden. 21 Patienten erhielten eine Therapieerweiterung mit Prostanoiden (30,0 %) und zählten zur Gruppe 3. In der letzten Gruppe 4 waren zwei Patienten (2,8 %), die eine Therapieerweiterung mit Sitaxentan und Prostanoiden erhielten.

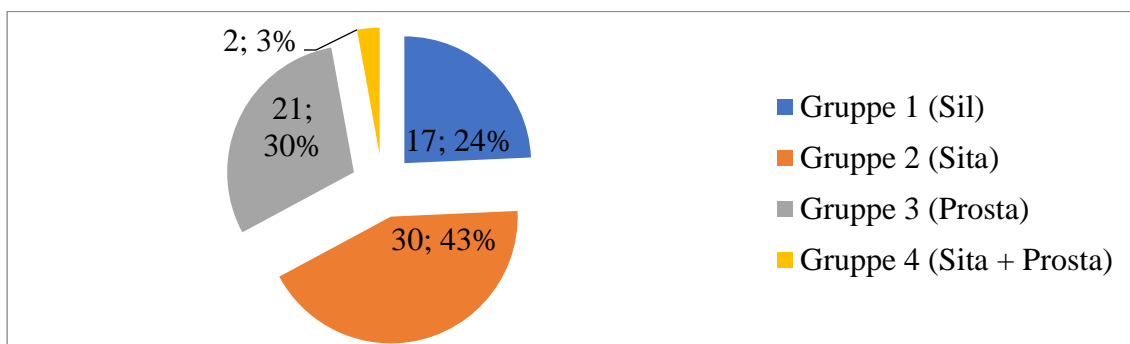


Abbildung 15: Gruppenverteilung bei Secondline

Der früheste Zeitpunkt einer Therapieerweiterung zum Zeitpunkt Second-Line war im Juni 2001 und der späteste im März 2010.

Die Verteilung der funktionellen WHO-Klassen war anhand der Daten von 65 Patienten zum Zeitpunkt drei bis sechs Monate nach der ersten Therapieerweiterung (Second-Line) wie folgt darstellbar. Zehn Patienten befanden sich im NYHA-Stadium II (15,4 %), 36 im Stadium III (55,4 %) und 19 im Stadium IV (29,2 %).

5.2.3. Third-Line Therapie

Eine erneute Therapieergänzung erfolgte im Sinne der Third-Line-Therapie im weiteren Verlauf. Es waren 32 von den 72 Patienten betroffen. Sie wurden wiederum in 3 Untergruppen eingeteilt.

Der Gruppe 1 wurde ein Patient zugeordnet (3,1 %), der als letzte Therapieerweiterung Sildenafil erhielt. In der Gruppe 2 waren 25 Patienten (78,1 %), die zuletzt Sitaxentan erhielten. Weitere sechs Patienten zählten zur Gruppe 3 (18,8 %) und nahmen zusätzlich Prostanoiden ein.

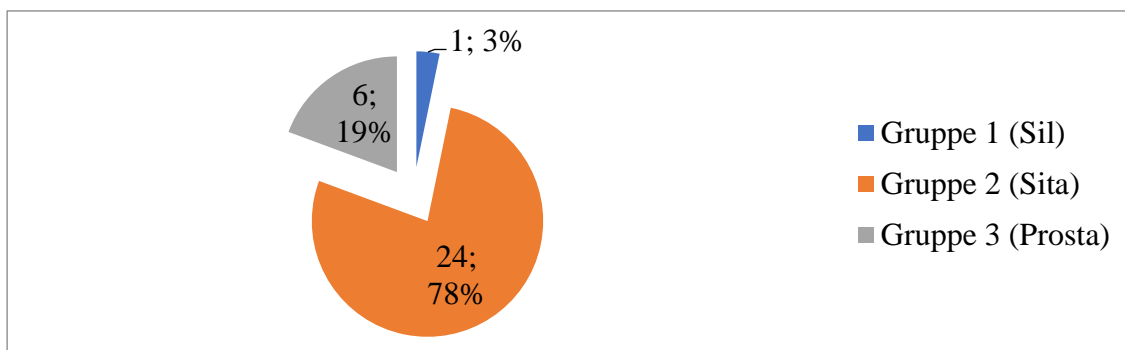


Abbildung 16: Gruppenverteilung bei Thirdline

Der früheste Zeitpunkt einer erneuten Therapieerweiterung (Third-Line) war im April 2006 und der späteste im Oktober 2009.

Die Verteilung der funktionellen WHO-Klassen war anhand der Daten von 29 Patienten zum Zeitpunkt drei bis sechs Monate nach der zweiten Therapieerweiterung (Third-Line) wie folgt darstellbar. Drei Patienten befanden sich im NYHA-Stadium II (10,3%), 19 im Stadium III (65,5 %) und sieben im Stadium IV (24,2 %).

Von allen 72 Patienten begannen 31 Patienten (43,0 %) mit Sildenafil und erhielten bei Second-Line Sitaxentan. 17 Patienten (23,6 %) begannen mit Sildenafil und nahmen Sitaxentan bei Third-Line ein. Acht Patienten begannen mit Sitaxentan und erhielten Sildenafil bei Second-Line (11,1 %). Ein Patient startete mit Sitaxentan und nahm Sildenafil ab Third-Line ein (1,4 %). Fünf Patienten begannen direkt mit einer SiSi-Kombinationstherapie (6,9 %). Zwei Patienten starteten mit Sildenafil und Prostanoiden

und kombinierten ab Second-Line mit Sitaxentan (2,8 %). Acht Patienten starteten mit Prostanoiden und erhielten Sildenafil als Second- und Sitaxentan als Third-Linetherapie (11,1 %).

28 Patienten (38,9 %) nahmen vor Komplettierung der spezifischen SiSi-Kombinationstherapie gleichzeitig auch Prostanoid ein. Neun Patienten (12,5 %) erhielten nach Beginn der SiSi-Kombinationstherapie zusätzlich Prostanoid. Somit hatten 51,4 % der Patienten dieser Datenanalyse im Verlauf der Therapie bis zum Eintritt eines Ereignisses oder Abbruch der Therapie eine Dreifachkombinationstherapie aus Sildenafil, Sitaxentan und Prostanoiden. Dabei wurde überwiegend inhalatives Iloprost und bei einigen Patienten intravenöses Ilomedin eingesetzt. Zwei andere Patienten nahmen zusätzlich Imatinib und ein Patient einen Kalziumkanalantagonisten ein.

First-Line → Second-Line ↓	1	2	3	4	5	Gesamt
1	0	8	8	0	0	16
2	29	0	0	0	2	31
3	17	1	0	3	0	21
4	2	0	0	0	0	2
Gesamt	48	9	8	5	2	70

First-Line; Therapiestart, Beginn mit 1 Sildenafil, 2 Sitaxentan, 3 Prostanoiden, 4 SiSi (Sildenafil und Sitaxentan), 5 Sildenafil und Prostanoid.

Second-Line: Therapieerweiterung, Ergänzung um 1 Sildenafil, 2 Sitaxentan, 3 Prostanoiden, 4 Sitaxentan + Prostanoid

Tabelle 5: Kreuztabelle der Therapiegruppen aus First- und Secondline

5.3. Klinischer Verlauf der Gesamtpopulation

Zur Einschätzung des Verlaufs wurden die Surrogatparameter und hämodynamischen Parameter zu bestimmten Zeitpunkten, entsprechend 3 Monate vor Beginn der First-Line-Therapie, 3-6 Monate danach, 3-6 Monate nach Beginn der Second-Line-Therapie und 3-6 Monate nach Beginn der Third-Line-Therapie, erfasst. Für die 72 Patienten ergab sich folgender Verlauf.

	3 Monate vor First line	3-6 Monate nach First line	3-6 Monate nach Second line	3-6 Monate nach Third line
NYHA gesamt	N=44	N=67	N=63	N=29
I	3 ± 0,67 0	3 ± 0,69 0	3 ± 0,63 0	3 ± 0,60 0
II	9,1%	20,9%	15,4%	10,3%
III	59,1%	53,7%	55,4%	65,5%
IV	31,8%	25,4%	29,2%	24,2%
6MWT (m)	N=34	N=55	N=51	N=25
Mittelwert ± SD	315 ± 110	333 ± 127	348 ± 138	330 ± 120
Median ± IQR	334 ± 92-550	341 ± 75-615	347 ± 100-735	339 ± 150-545
mPAP (mmHg)	N=30	N=33	N=12	N=3
Mittelwert ± SD	57 ± 14	51 ± 13	59 ± 12	62 ± 7
Median ± IQR	56 ± 32-105	50 ± 32-77	56 ± 45-85	59 ± 57-70
CI (l/min)/m²)	N=27	N=33	N=12	N=3
Mittelwert ± SD	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,6	2,3 ± 0,7
Median ± IQR	2,2 ± 1,1-4,0	2,0 ± 1,4-3,6	2,2 ± 1,3-3,2	2,3 ± 1,7-3,0
PVR (dyn*s)/cm⁵)	N=30	N=33	N=12	N=3
Mittelwert ± SD	1083 ± 498	943 ± 369	1115 ± 515	1204 ± 136
Median ± IQR	975 ± 343-2411	946 ± 380-1688	928 ± 611-2136	1158 ± 1097-1356
BNP (pg/ml)	N=22	N=45	N=48	N=26
Mittelwert ± SD	273 ± 315	269 ± 358	235 ± 229	319 ± 314
Median ± IQR	168 ± 49-1407	161 ± 17-2199	161 ± 14-1053	261 ± 26-1516

NYHA = Funktionelle WHO-Klassifikation der New York Heart Association, 6MWT = 6 Minuten-Gehtest, mPAP = mittlerer pulmonal arterieller Druck, CI = cardiac Index (Auswurfraction), PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand, BNP = brain natriuretic Peptid, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartil-Range

Tabelle 6: Surrogatmarker im gesamten Therapieverlauf

Es zeigte sich über den gesamten Therapieverlauf eine tendenzielle klinische Verbesserung mit abnehmendem Anteil der NYHA IV Klasse und eine Zunahme der 6-Minutengehstrecke.

5.3.1. Verlauf während der Firstline-Therapie

Es zeigten sich folgende Veränderungen der Surrogatmarker und der hämodynamischen Parameter drei Monate vor bis sechs Monate nach dem Beginn der Firstline-Therapie.

Die Veränderung der NYHA-Werte ergab sich anhand der erfassten Daten von 44 Patienten vor Beginn der Firstline und 67 nach Beginn der Firstline-Therapie. Dabei sank der Anteil der NYHA-Klassen III (59,1 % auf 53,7 %) und IV (31,8 % auf 25,4 %) zugunsten der NYHA-Klasse II (9,1 % auf 20,9 %).

	6MWT in m	mPAP in mmHg	CI in L/min/m² KOF	PVR in WE = dyn/s/cm⁵	BNP in pg/ml
Anzahl (N)	29	13	12	13	19
Mittelwert ± SD	-19 ± 116	-6 ± 8	-	-	-
Median ± IQR	-	-	0,12 ± 0,6	-135 ± 441	-7 ± 144

NYHA = Funktionelle WHO-Klassifikation der New York Heart Association, 6MWT = 6 Minuten-Gehtest, mPAP = mittlerer pulmonal arterieller Druck, CI = cardiac Index (Auswurfraction), PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand, BNP = brain natriuretic Peptid, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartil-Range

Tabelle 7: Veränderung während Firstline

Für die Veränderung der 6MWT-Werte während der Firstline-Periode ergab sich eine normalverteilte Kurve. Dabei konnten Messwertpaare von 29 Patienten erfasst werden. Es zeigte sich im Mittel eine nicht signifikante Verbesserung der Gehstrecke in sechs Minuten um 19 Meter (SD 116 m; $p = 0,655$). Dabei wurde eine maximale Verbesserung um 259 m (282%) und eine maximale Verschlechterung um 315 m (81%) errechnet. Zwischen den Therapiegruppen zeigten sich deutliche Unterschiede. Ein Signifikanzniveau konnte zwischen den Therapiegruppen 1, die eine Sildenafil Monotherapie, und 2, die eine Sitaxentan Monotherapie einnahmen, festgestellt werden (+65m, SD 39, $p = 0,021$). Die Therapiegruppe 1 erreichte eine Verbesserung der 6MWT-Werte um 11 Meter und die Therapiegruppe 3 um 17 Meter. Patienten, die Sitaxentan als Monotherapie einnahmen erreichten 65 Meter mehr. Patienten, die mit SiSi starteten (Gruppe 4) verloren im Mittel 127 Meter. Die Patienten der Gruppe 5 (Prostanoide und Sildenafil) schafften dagegen 133 Meter mehr. Aus der Gruppe 4 und 5 waren lediglich 2 Messwertpaare bekannt, sodass keine Signifikanztests erfolgten.

Eine Veränderung der mPAP-Werte konnte mit Hilfe von 13 validen Messwertpaaren in einer normalverteilten Funktion dargestellt werden. Dabei sank der mPAP unter der Firstline-Therapie unabhängig der Medikamentengruppe im Mittel um 6 mmHg (SD 8; p

= 0,092). Die maximale Senkung betrug 16 mmHg und die maximale Erhöhung 10 mmHg. Eine Gruppendifferenzierung war aufgrund der geringen Datenmenge nicht sinnvoll.

Die Veränderung des Cardiac-Index (CI) wurde anhand von validen Messwertpaaren von 12 Patienten dargestellt und ergab eine linksgipflige Kurve. Im Mittel (Median) wurde eine Verschlechterung des CI um $0,12 \text{ (l/min)/m}^2$ (SD 0,6, $p = 0,943$) verzeichnet. Es zeigte sich eine maximale Verbesserung um $0,8 \text{ (l/min)/m}^2$ und eine maximale Verschlechterung um $0,6 \text{ (l/min)/m}^2$. Eine Gruppendifferenzierung erschien wiederum nicht sinnvoll.

Die Messwertpaare von 13 Patienten ergaben für die Veränderung der PVR-Werte während Firstline eine rechtsgipflige Kurve. Im Mittel (Median) betrug die Verbesserung dabei 135 (dyn*s)/cm^5 (SD 441, $p = 0,416$). Eine maximale Senkung um $1116 \text{ (dyn*s)/cm}^5$ und eine maximale Erhöhung um 335 (dyn*s)/cm^5 wurde verzeichnet. Eine Gruppendifferenzierung war aufgrund der geringen Datenmenge nicht sinnvoll.

Die Veränderung der BNP-Werte während der Firstline-Periode konnte anhand von 19 validen Messwertpaaren erfolgen und in einer linksgipfligen Kurve dargestellt werden. Im Mittel (Median) ergab sich eine nicht signifikante Senkung der BNP-Wert um 7 pg/ml (SD 144; $p = 0,487$). Eine maximale Senkung gelang um 269 pg/ml . Andererseits zeigt sich eine maximale Verschlechterung um 1661 pg/ml .

5.3.2. Verlauf während der Second-Line-Therapie

Es zeigten sich folgende Veränderungen der Surrogatmarker und der hämodynamischen Parameter sechs Monate nach dem Beginn der Firstline-Therapie bis 6 Monate nach Beginn der Secondline-Therapie.

	6MWT in m	mPAP in mmHg	CI in L/min/m² KOF	PVR in WE = dyn/s/cm⁵	BNP in pg/ml
Anzahl (N)	45	5	5	5	38
Minimum	-187	-14	-0,6	-627	-517
Maximum	+202	+12	+1,2	+848	+885
Verteilung	normal	-	-	-	Normal
Mittelwert ± STD	4,7	1	0,1	-	33
Median ± IQR	18 ± 110	0 ± 18	0,1 ± 1,22	-34 ± 1103	1 ± 196

NYHA = Funktionelle WHO-Klassifikation der New York Heart Association, 6MWT = 6 Minuten-Gehtest, mPAP = mittlerer pulmonal arterieller Druck, CI = cardiac Index (Auswurfraction), PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand, BNP = brain natriuretic Peptid, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartil-Range

Tabelle 8: Veränderung während Secondline

Die Veränderung der NYHA-Werte wurde anhand der erfassten Daten von 67 Patienten nach Beginn der First-Line- und 65 Patienten nach Beginn der Second-Line-Therapie analysiert. Dabei sank der Anteil der NYHA-Klasse II (20,9 % auf 15,4 %) zugunsten der Klassen III (53,7 % auf 55,4 %) und IV (25,4 % auf 29,2 %).

Die Veränderung der 6MWT-Wertpaaren ergab eine normalverteilte Kurve. Dabei konnten Daten von 45 Patienten erfasst werden. Im Mittel konnte eine nicht signifikante Steigerung der Gehstrecke um 18 m (SD 110m; p = 0,68) erreicht werden. Dabei wurde eine maximale Verbesserung um 202 m und eine maximale Verschlechterung um 187 m errechnet.

Der Verlauf der mPAP-, CI- und PVR-Werte konnte mit Hilfe von 5 validen Messwertpaaren ermittelt werden. Dabei zeigte sich im Mittel keine Veränderung des mPAP unter der First- Line-Therapie unabhängig der Medikamentengruppe (0, SD 18, p = 0,394). Eine maximale Senkung um 14 mmHg und eine maximale Steigerung um 12 mmHg wurde verzeichnet. Der CI stieg unabhängig von den Therapiegruppen minimal um 0,1 (l/min)/m² (SD 1,22; p = 0,326) an. Unter der Therapie stieg der CI maximal um 1,2 (l/min)/m². Es ergab sich ein maximaler Abfall um 0,6 (l/min)/m². Im Mittel sanken die PVR-Werte unabhängig von den Therapiegruppen um 34 (dyn*s)/cm⁵ (SD 1103; p =

0,126). Es ergab sich eine maximale Senkung um 627 (dyn*s)/cm⁵ und ein maximaler Anstieg um 884 (dyn*s)/cm⁵.

Die Veränderung der BNP-Werte während der Firstline-Periode konnte anhand von 38 validen Messwertpaaren in einer normalverteilten Kurve dargestellt werden. Im Mittel stieg der BNP-Wert um 33 pg/ml (SD 196; p = 0,561). Eine maximale Senkung gelang um 517 pg/ml. Der maximale Anstieg betrug 885 pg/ml.

Auch innerhalb der Therapiegruppe 1 ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der 6MWT-Werte (p = 0,940), der mPAP-Werte (p = 0,460), der CI-Werte (p = 0,197), der PVR-Werte (p = 0,074) und der BNP-Werte (p = 0,812). Zwischen den Therapiegruppen 2 und 3 ergaben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede der 6MWT-Werte (p = 0,490), der mPAP-Werte (p = 0,207), der CI-Werte (p = 0,154), der PVR-Werte (p = 0,058) und der BNP-Werte (p = 0,717).

5.3.3. Verlauf während der Third-Line-Therapie

Es zeigten sich folgende Veränderungen der Surrogatmarker und der hämodynamischen Parameter sechs Monate nach dem Beginn der Second-Line- bis 6 Monate nach Beginn der Third-Line-Therapie.

Der Anteil der NYHA-Klasse II (15,4 % auf 10,3 %) und IV (29,2 % auf 24,2 %) sank zugunsten der Klasse III (55,4 % auf 65,5 %).

	6MWT in m	BNP in pg/ml
Anzahl (N)	23	18
Mittelwert ± STD	-	21
Median ± IQR	0 ± 90	22 ± 193

6MWT = 6 Minuten-Gehtest, BNP = brain natriuretic Peptid, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartil-Range

Tabelle 9: Veränderung während Thirdline

Für die Veränderung der 6MWT-Werte während der Firstline-Periode ergibt sich eine normalverteilte Funktion. Dabei konnten Daten von 23 Patienten erfasst werden. Im Mittel zeigte sich keine Veränderung. Dabei wurde eine maximale Verbesserung um 167 m (162 %) und eine maximale Verschlechterung um 273 m (49 %) errechnet.

In diesem Zeitraum gab es keine validen mPAP-, CI- und PVR-Werte, die in die Datenanalyse hätten einfließen können.

Die Veränderung der BNP-Werte während der Firstline-Periode konnte anhand von 18 validen Daten in einer normalverteilten Kurve dargestellt werden. Im Mittel stieg der

BNP-Wert um 22 pg/ml (± 193 ; 16,6 % $\pm 123,1$ %). Eine maximale Senkung gelang um 249 pg/ml (50 %). Andererseits zeigt sich ein maximaler Anstieg um 340 pg/ml (100 %). Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde kein t-Test der Thirdline-Gruppe durchgeführt.

5.4. Beginn und Dauer der Therapie

41 Patienten (56,9 %) begannen direkt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einer spezifischen pulmonalvaskulären Therapie. So liegt der Median bei 0 Monaten ($\pm 2,5$). Der längste Zeitraum bis zum Therapiebeginn (Firstline) waren 75 Monate.

Es dauerte im Mittel 11,7 Monate (± 20 Monate) nach Beginn der spezifischen pulmonalvaskulären Therapie (Firstline) bis die erste Therapieerweiterung (Second-Line) vorgenommen wurde. Die Zeitdauer der Monotherapie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen 1 bis 3. Patienten, die mit einer Monotherapie mit Sildenafil starteten, erhielten im Mittel (Median) nach 11,1 Monaten eine Therapieerweiterung, Patienten mit einer Sitaxentan-Monotherapie nach 11,2 Monaten und mit Prostanoiden nach 14,2 Monaten.

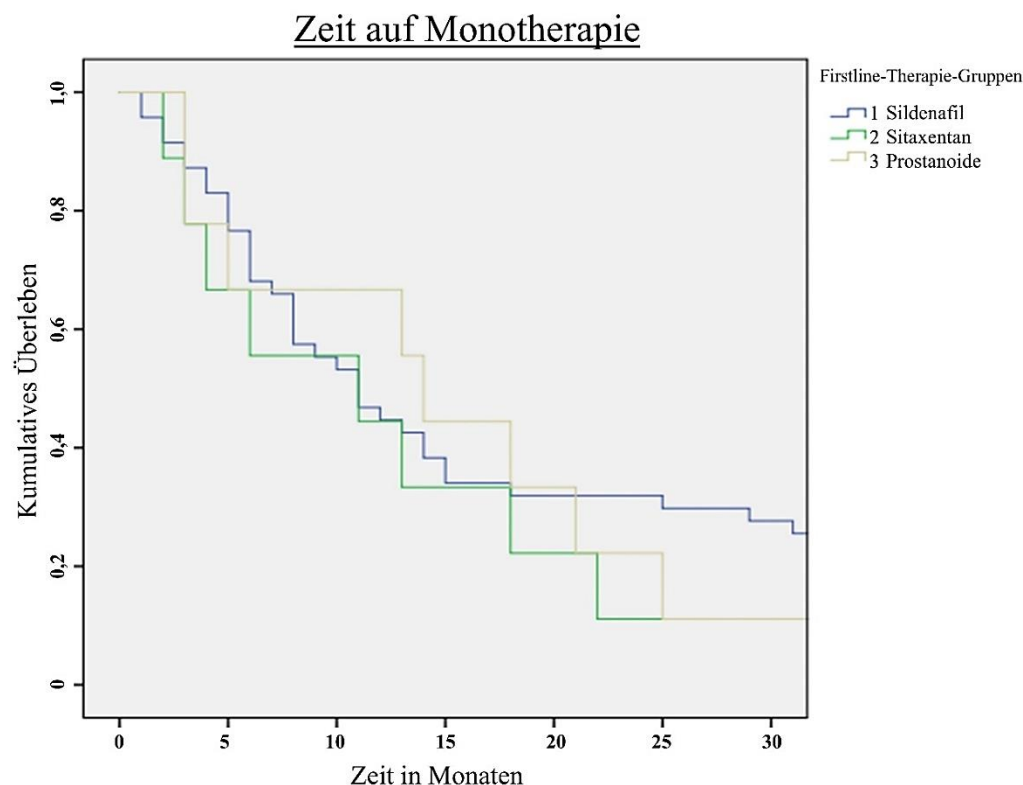


Abbildung 17: Zeit auf Monotherapie

Zwischen dem Beginn der Second-Line- und der Third-Line-Therapie lagen wiederum 17,2 Monate ($\pm 34,2$ Monate).

Die Zeitdauer zwischen Firstline und dem Beginn der SiSi-Kombinationstherapie betrug im Mittel (Median) 18 Monate (\pm 45 Monate). Dabei starteten die ersten Patienten direkt bei Firstline mit der SiSi-Kombinationstherapie und der letzte nach 102 Monaten.

Die SiSi-Kombinationstherapie wurde dabei im Mittel (Median) 16,2 Monate (\pm 26,6) lang eingenommen. Die kürzeste Therapiedauer betrug einen Tag. Über diesen Patienten konnten nach der Therapieeinleitung keine weiteren Daten gewonnen werden (Lost to follow up). Die längste SiSi-Therapiedauer betrug 62,8 Monate.

Der früheste Beginn der SiSi-Kombinationstherapie war im Januar 2006 und der späteste im Dezember 2009. Das früheste Ende der SiSi-Kombinationstherapie war im Januar 2007 und das späteste im Juni 2011.

5.5. Abbruchgründe

Zu den Abbruchgründen zählten Übelkeit, Erbrechen, Luftnot bis zur Bettlägerigkeit, Gelenkschmerzen, Obstipation, Hb-Abfall und der Transaminasenanstieg. Weitere Gründe waren die Marktrücknahme von Thelin im Oktober 2010, woraufhin bis Juni 2011 alle Patienten auf Alternativen wie Bosentan und Ambrisentan umgestellt wurden. Zudem war der Eintritt eines Ereignisses (Tod, Transplantation) automatisch verbunden mit dem Ende der Therapie.

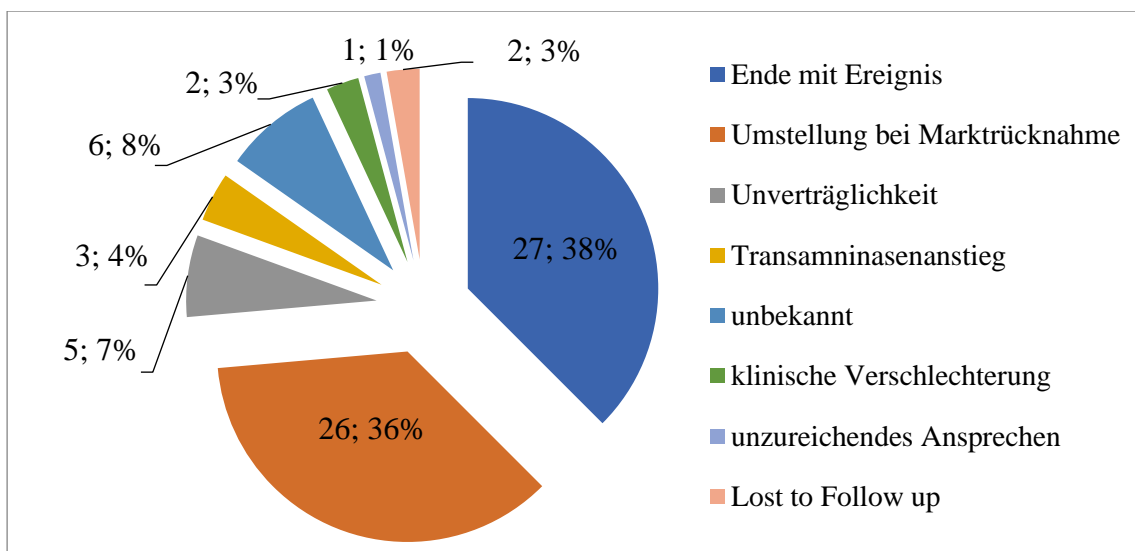


Abbildung 18: Gründe für einen Therapieabbruch

5.6. Überlebenszeitanalyse

Es wurden insgesamt 72 Patienten in die Überlebenszeitanalyse einbezogen. Von diesen verstarben 33 Patienten (45,8 %) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von Mai 1996 bis Dezember 2012. Der früheste verstarb im Februar 2007 und der letzte im Dezember 2012.

Dabei verstarben von den 22 Männern des Patientenkollektivs 14 Patienten (63,6 %). Von den 50 Frauen verstarben 19 Patientinnen (38%). Von der Pulmonalen Hypertonie sind insgesamt mehr Frauen betroffen. Männliche Patienten weisen in dieser Datenanalyse höhere Sterberaten auf und haben somit eine schlechtere Prognose.

Fünf Patienten erhielten innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Lungentransplantation (6,9 %). Zu 5 Patienten konnten in den letzten 2-5 Jahren keine Informationen über ihren Verbleib oder das Sterbedatum gesammelt werden. Sie wurden als „lost – to – follow – up“ bezeichnet (5,6 %). Der Eintritt eines Ereignisses wurde in dieser Datenanalyse mit dem Todes- oder Transplantationsdatum gleichgesetzt. Somit lag die LTX freie Überlebensrate des Patientenkollektivs innerhalb des Beobachtungsintervalls bei 47,2 %. Von den 72 Patienten erhielten 4 CTEPH-Patienten eine PEA.

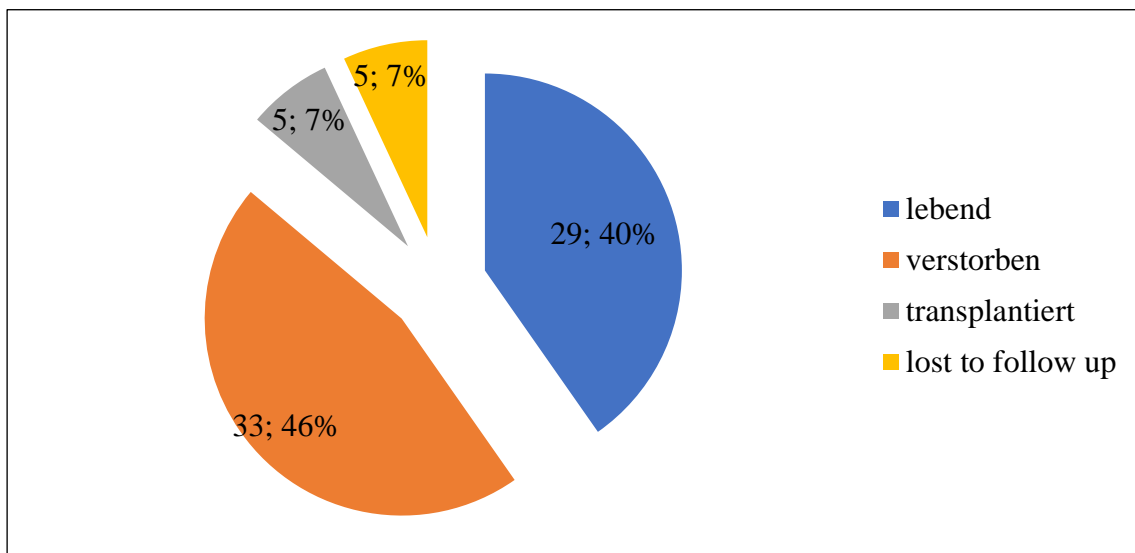


Abbildung 19: Mortalitätsanalyse

Die Überlebenszeitanalyse wurde nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen und wird in den nächsten Abschnitten einzeln beschrieben. Die Darstellung der Überlebensfunktionen erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode.

5.6.1. Überleben nach Beginn der Firstline-Therapie

Die 1-, 3- und 5- Jahres-Überlebensraten ab dem Zeitpunkt des Beginns der Firstline-Therapie lagen bei 91,5 %, 78,7 % und 58,8 %.

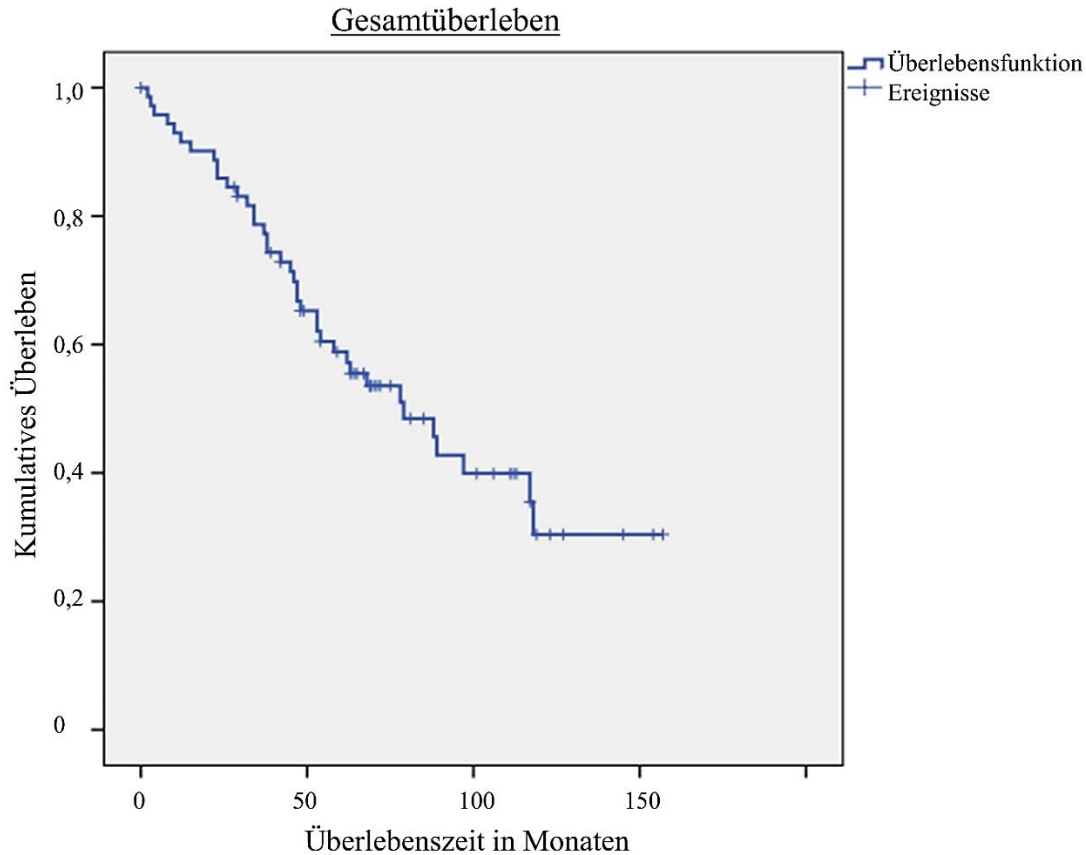


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

5.6.2. Überleben getrennt nach Firstline-Therapiegruppen

Die Unterschiede des Mortalitätsrisikos zwischen den verschiedenen Firstline-Therapiegruppen eins bis fünf waren hoch signifikant ($p = 0,002$). Die Gruppe 3, Patienten, die mit Prostanoiden starteten, schnitt dabei am besten ab. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 100 %, 100 % und 77,8 %. Am schnellsten verstarben die Patienten aus der Gruppe 4, die direkt mit einer SiSi-Kombinationstherapie starteten. Patienten, die mit einer Sitaxentanmonotherapie starteten hatten 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten lagen von 88,9 %, 66,7 % und 40,0 %. Genau in der Mitte lag die Gruppe 1, Patienten mit Sildenafil als Startmedikament. Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten lagen bei 93,6 %, 82,8 % und 61,8 %.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
1JÜR in %	93,6	2 JÜR 88,9	100	25,0	2 JÜR 50,0
3JÜR in %	82,8	66,7	100		
5JÜR in %	61,8	40,0	77,8		

Tabelle 10: Überlebensraten der Firstline-Therapiegruppen

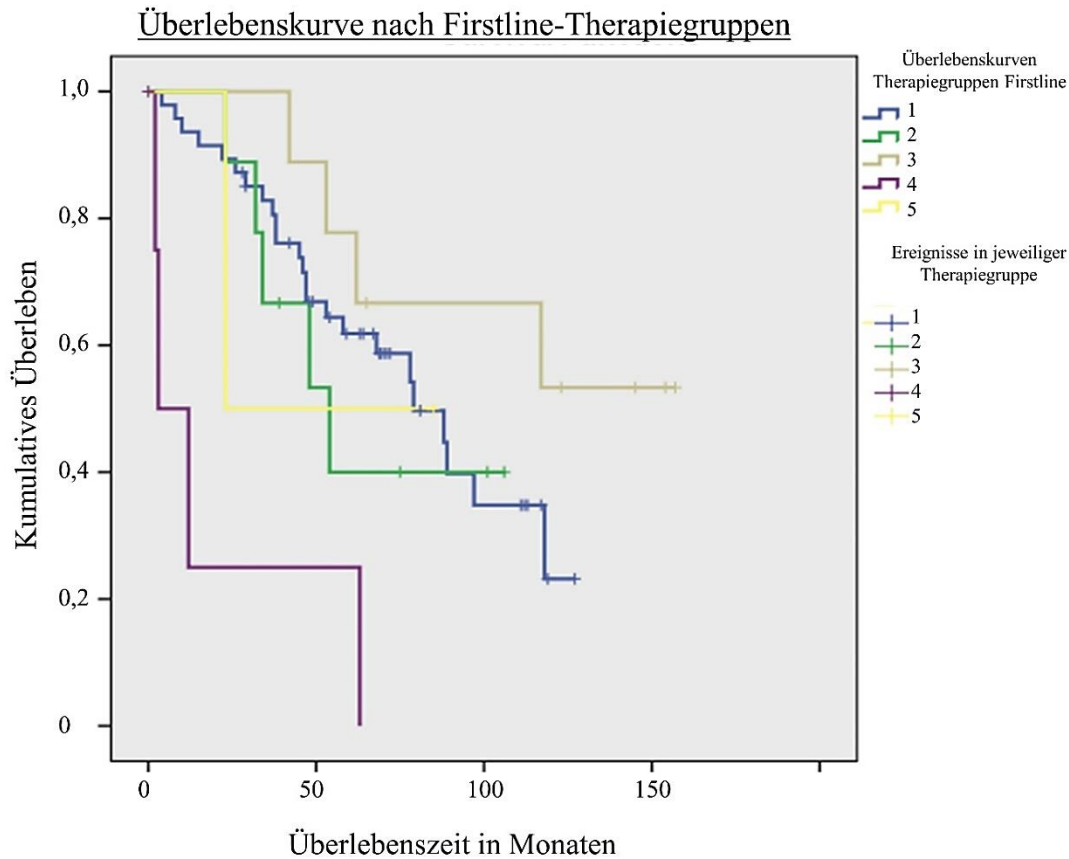


Abbildung 21: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Therapiegruppen bei Firstline

5.6.3. Überleben von Firstline-Gruppe nach Secondline-Gruppen

Die Überlebenszeitfunktion der Firstline-Gruppe, aufgegliedert nach der Art der ersten Therapieerweiterung (Secondline-Gruppe 1,2 oder 3) war Gegenstand der nächsten Datenanalyse. Die Unterschiede des Mortalitätsrisikos zwischen den verschiedenen Firstline-Patienten nach den Secondline-Therapiegruppen eins bis drei waren nicht signifikant ($p = 0,568$). Die 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten der Therapiegruppen sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
1JÜR in %	-	90,0	90,5
2JÜR in %	94,1	83,3	85,7
3JÜR in %	82,4	79,7	76,2
5JÜR in %	57,0	61,0	61,9

Tabelle 11: Überlebensraten der Firstline-Patienten nach Secondline-Therapiegruppen

Der Gruppe 4, Therapieerweiterung um Sitaxentan und Prostanoiden, gehörten 2 Patienten an.

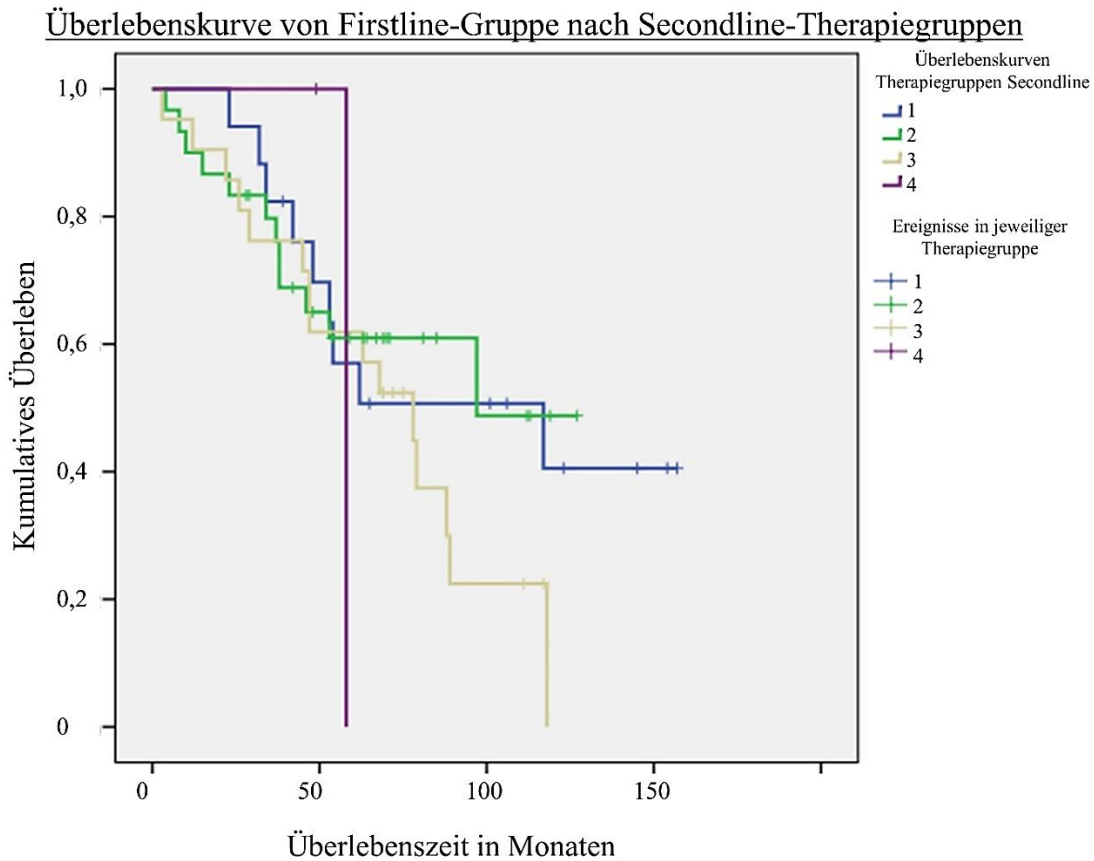


Abbildung 22: Überlebenskurve der Firstline-Gruppe nach 1. Therapieerweiterung (Secondline-Gruppen)

5.6.4. Überleben nach Second-Line nach Therapiegruppen

Die Unterschiede des Mortalitätsrisikos zwischen den verschiedenen Second-Line-Therapiegruppen eins bis vier waren nicht signifikant ($p = 0,350$ in Log Rang-Test, Chi-Quadrat = 3,28). Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

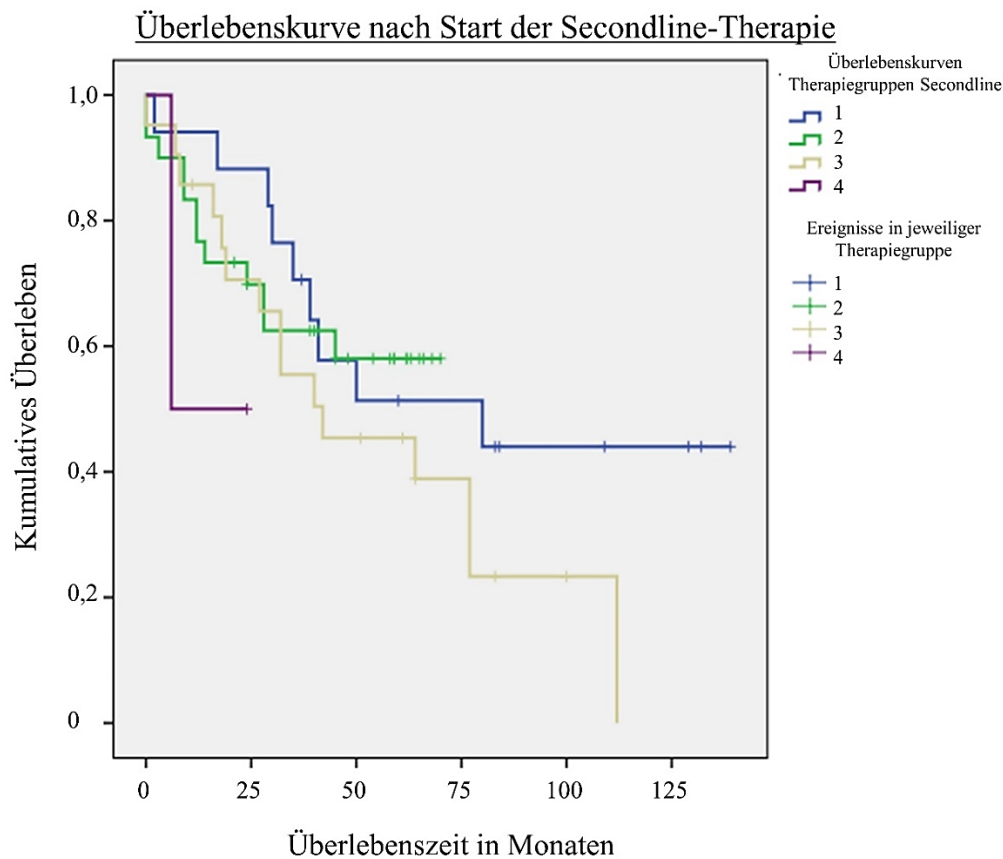


Abbildung 23: Überlebenskurve nach Start der Secondline-Therapie

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
1JÜR in %	88,2	83,3	85,7	50
3JÜR in %	70,6	62,5	65,5	
5JÜR in %	51,3	58,0	45,4	

Tabelle 12: Überlebensraten der Secondline-Therapiegruppen

5.6.5. Überleben nach Beginn der SiSi-Kombinationstherapie

Die 1-, 3- und 5- Jahres-Überlebensraten ab dem Zeitpunkt des Beginns der SiSi- Kombinationstherapie lagen bei 81,6 %, 52,2 % und 45,0 %.

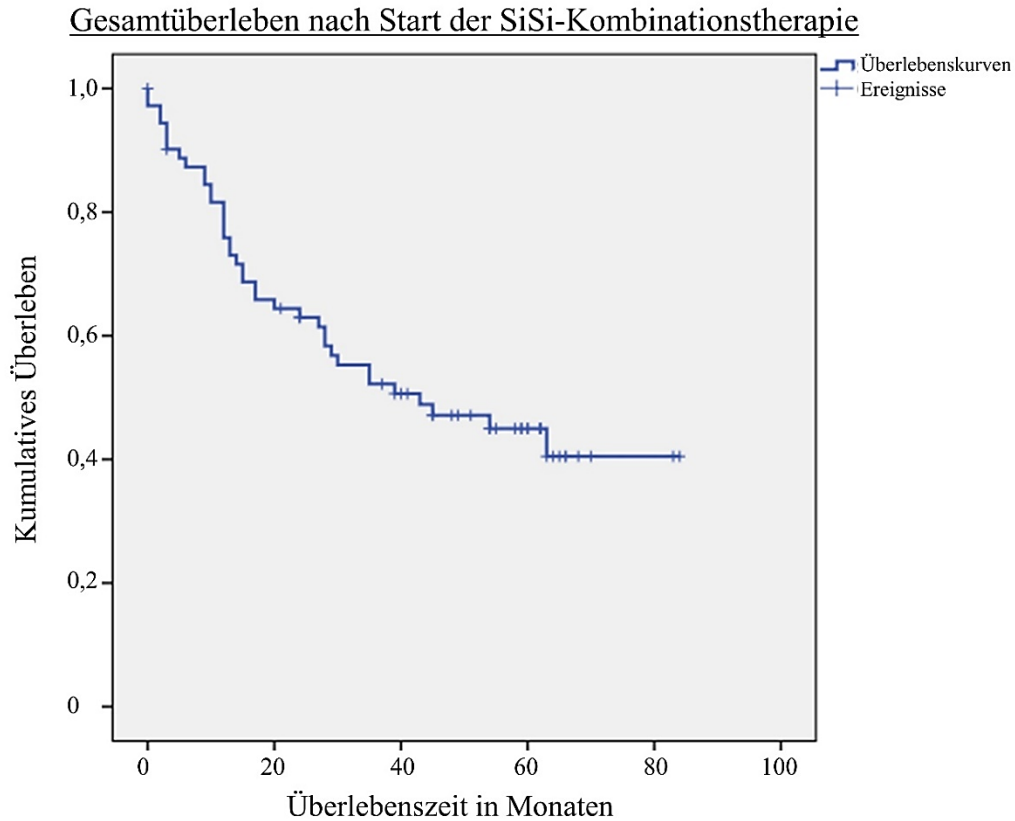


Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Start der SiSi-Kombinationstherapie

Anhand der aufgeführten Überlebensfunktionen wird ersichtlich, dass es in den ersten zwei Therapiejahren keinen signifikanten Unterschied macht, ob ein Patient mit Sildenafil oder Sitaxentan startete. Allerdings zeigt sich nach 3-5 Jahren ein schlechteres Überleben unter den Sitaxentanstartern. Im weiteren Verlauf nähern sich die Überlebenskurven allerdings wieder an. Eine Kombinationstherapie mit Prostanoiden verbessert zusätzlich das Überleben.

5.7. Todesursachen

Die Ursachen für den Eintritt des Todes konnten unter den 33 verstorbenen Patienten weitgehend auf vier Gründe reduziert werden. Der Großteil der Patienten (45,5 %) verstarbt an einer Rechtsherzdekompensation. 21,2 % verstarben an einer respiratorischen Insuffizienz. Vier Patienten (12,1 %) erlagen einem respiratorischen Infekt und ein Patient einer Sepsis (3,0 %). Bei sechs Patienten war die Ursache unbekannt oder stand nicht unbedingt in Zusammenhang mit der pulmonalen Hypertonie (Malignom).

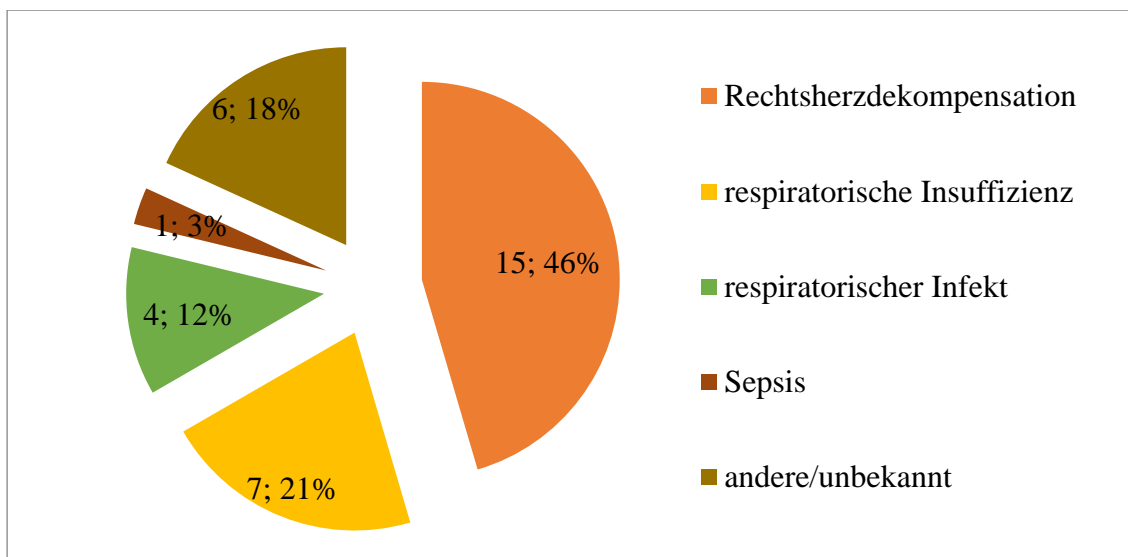


Abbildung 25: Verteilung der Todesursachen

Die mittlere Dauer nach Diagnosestellung bis zum Eintritt eines Ereignisses (Tod oder Transplantation) betrug 45,6 Monate ($\pm 37,5$). Dabei verstarb der erste Patient am 22.2.2007 und der letzte am 11.12.2012. Der erste Patient wurde 21.10.2007 transplantiert und der letzte am 28.2.2009.

Bei 26 Patienten (36,1 %) wurde die SiSi-Kombinationstherapie durch den Eintritt eines Ereignisses beendet. Davon wurden vier Patienten transplantiert. Es verstarben 30,6 % der Patienten (22) unter Kombinationstherapie.

6. Diskussion

In dieser Arbeit wird der klinische Verlauf einer Patientengruppe aus dem Zentrum für PH am Universitätsklinikum Gießen aus den Jahren 2006 - 2012 analysiert, die eine Kombinationstherapie aus Sildenafil und Sitaxentan (SiSi) einnahm. 72 Patienten mit verschiedenen Formen der PH im Alter zwischen 17 und 87 Jahren wurden getrennt nach Therapiegruppen retrospektiv beobachtet. Es wurden Grundcharakteristika der Studienpopulation, Sechsinutengehtest, BNP und hämodynamische Parameter im Therapieverlauf ausgewertet sowie Überlebensraten ermittelt.

6.1. Zusammenfassung der wichtigsten Resultate

Die Datenanalyse ergab, dass Patienten aller PH-Klassen in einem zwei- bis dreistufigem Therapieverlauf die Kombinationstherapie mit Sildenafil und Sitaxentan erhielten und für maximal 63 Monate einnahmen. Den funktionellen NYHA Klassen III-IV waren zu Therapiebeginn 91% der Patienten zuzuordnen. Eine initiale Monotherapie mit Sildenafil erhielten 47% der Patienten. Die Patienten, die im Gruppenvergleich am meisten eingeschränkt waren, wurden initial mit einer Kombinationstherapie aus Prostanoiden und Sildenafil behandelt. Insgesamt erhielten 53% der Patienten im gesamten Therapieverlauf Prostanoiden und entsprechend eine dreifach-Kombinationstherapie. Eine geringe Anzahl von Patienten startete bereits mit einer initialen Kombinationstherapie aus Sildenafil und Sitaxentan. Diese Patienten waren alle weiblich, im direkten Gruppenvergleich mit im Mittel 40 Jahren jung und zeigten höhere pulmonal-vaskuläre Druck- und Widerstandswerte.

Es zeigte sich im Sinne eines möglichen Therapieeffektes eine Umverteilung der funktionellen NYHA-Klassen drei Monate vor bis sechs Monate nach Beginn der Firstline-Therapie (NYHA II von 9 auf 21%, NYHA III von 59,1 auf 53,7%, NYHA IV 31,8 auf 25,4%). Zum Ende der Beobachtungszeit sank der Anteil der NYHA II-Patienten fast auf das Ausgangsniveau. Eine tendenzielle Abnahme des Anteils an Patienten mit NYHA IV-Klasse von 32 auf 24% war jedoch zu verzeichnen und ist in Zusammenhang mit einem Anstieg des NYHA III-Anteils zu erklären (65,5%). Die Veränderungen der 6 Minuten-Gehstrecke, der mPAP, PVR, CI und BNP-Werte waren im gesamten Therapieverlauf und im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Es zeigte sich eine höhere Mortalität der männlichen Patienten und die besten Überlebensraten bei Patienten, die initial mit einer Therapie mit Prostanoiden behandelt wurden. Die Gesamtüberlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren lagen bei 91,5%, 78,7% und 58,8%. Patienten, die eine initiale Kombinationstherapie erhielten, zeigten in dieser Datenanalyse im Vergleich zur Gesamtpopulation eine höhere Mortalität.

Die häufigste Todesursache war die Rechtsherzdekompensation. Einige Patienten konnten mit einer Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation von der pulmonalen Hypertonie geheilt werden. Die Verträglichkeit der SiSi-Kombinationstherapie war insgesamt sehr gut. Transaminasenerhöhungen auf den dreifachen Wert waren nur bei zwei Prozent der Patienten zu beobachten. Nach der Marktrücknahme von Sitaxentan wurden die Patienten auf Bosentan und Ambrisentan umgestellt und damit entsprechend die SiSi-Kombinationstherapie abgebrochen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Vergleich mit der aktuellen Studienlage weiterführend diskutiert.

6.2. Patientencharakteristika mit Einfluss auf das Überleben

Die Grundcharakteristika Alter, Geschlecht und PH-Klasse haben einen großen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Überlebenszeit bei PH-Patienten. Die Patienten, die für diese Arbeit maßgeblichen Zulassungs- und Therapiestudien (aufgeführt in Tabelle 1), sind sich sehr ähnlich hinsichtlich Alter, Anteil des weiblichen Geschlechts und der klinischen Ausgangssituation (6MWT, BNP, NYHA-Klasse). Im Vergleich zu den historischen Studien von Rich und Alonso et al sowie zur klinischen Realität gibt es einige Entwicklungen, die die Notwendigkeit der Differenzierung der Patiententypen und der individuellen Therapieplanung verdeutlichen.

6.2.1. Altersverteilung und PAH-Typen

Die Altersverteilung entsprach im untersuchten Patientenkollektiv mit einem Alter von $50,9 \pm 17,8$ Jahren für alle PH-Patienten der Altersverteilung von vergleichbaren aktuellen Kombinationstherapie-Studien [54, 110] und den Zulassungsstudien von Sitaxentan [13, 120, 121] und Sildenafil [57, 177].

Das Alter der Patienten in Gießen war jedoch deutlich höher als in der 1987 von Rich et al durchgeführten historischen Studie (36 ± 15 Jahre) [174]. Dieses Phänomen ergab sich auch bei der Analyse der CompERA-XL-Daten durch Hoepfer et al und wurde als

Äquivalent der demographischen Entwicklungen einiger Länder inklusive Deutschlands gewertet [93]. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein deutlicher Altersunterschied zwischen den PAH-Patienten mit im Mittel 46 Jahren und den Nicht-PAH-Patienten mit im Mittel 58 Jahren. Diese ältere Population leidet unter Komorbiditäten, welche zusätzlich das Überleben und die Lebensqualität der Patienten unabhängig von der PH reduziert.

Opitz et al zeigten 2016, dass nicht alle IPAH-Patienten gleich sind. Es erfolgte eine Differenzierung in Abhängigkeit des Vorliegens von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie, Koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Adipositas und Vorhofflimmern, zwischen atypischen und typischen PAH-Patienten [97, 156]. Der atypische PAH-Patient hatte per definitionem eine PAH, aber mehr als drei kardiovaskuläre Risikofaktoren. Zudem wurde eine weitere Gruppe von Patienten mit PH und Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (PH-HFpEF) in die Datenanalyse eingeschlossen. Es zeigte sich, dass atypische PAH-Patienten mit 71 Jahren im Mittel 10 Jahre älter waren als typische PAH-Patienten und der klinische Phänotyp dem PH-HFpEF Patienten sehr ähnlich war. Letzterer lag in Bezug auf den 6MWT, die NYHA-Klasse und den Herzindex beim atypischen PAH- und PH-HFpEF-Patienten deutlich unter dem Niveau der typischen PAH-Patienten. Des Weiteren zeigten sich höhere Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen oder fehlendem Therapieansprechen bei Patienten mit atypischer PAH und PH-HFpEF, insbesondere bezüglich der ERA-Therapie [156]. Damit wurde zur Diskussion angeregt, ob ein pathophysiologisches Kontinuum zwischen dem typischen IPAH und dem PH-HFpEF Patienten existiert.

Komorbiditäten wurden in der hier vorliegenden Arbeit nicht ermittelt und eine Unterscheidung in typische und atypische PAH-Patienten ist retrospektiv nicht möglich. Somit kann diesbezüglich keine vergleichende Aussage getroffen werden. Dies scheint aber, wie soeben beschrieben, eine zunehmende Bedeutung für die Therapieplanung und den Verlauf einzunehmen.

Die europäischen Leitlinien von 2015 berücksichtigen diese Differenzierung noch nicht und sind bezüglich der Therapieplanung für den typischen PAH-Patienten ausgelegt [52]. Aufgrund der genannten demografischen und phänotypischen Entwicklung erfolgte 2016 eine differenzierte Empfehlung der Kölner Konsensus Konferenz zur Therapieplanung

bei atypischen und typischen PAH-Patienten. Es wurde, insbesondere aufgrund der hohen Abbruchraten der Kombinationstherapie, bei atypischen PAH-Patienten eine zurückhaltende Therapie mittels Monotherapie oder spät sequentieller Kombinationstherapie in Abhängigkeit der Verträglichkeit empfohlen [97]. Zu postulieren wäre, wenn atypische PAH-Patienten den Patienten mit PH bei Linksherzerkrankungen mit erhaltener Herzfunktion (PH-HFpEF) ähneln, dass ein ähnliches Therapieregime zu empfehlen wäre.

In Bezug auf die vorliegende Arbeit kann man rückblickend wertend sagen, dass eine spezifische pulmonal-vaskuläre Kombinationstherapie zwischen 2006 und 2009 zwar individuell geplant wurde, doch aufgrund fehlender Daten eine Kombinationstherapie vorsichtig, spät sequentiell und vor allem bei Patienten mit bereits fortgeschrittener Symptomatik, reduzierter Belastbarkeit, unabhängig der PH-Klasse und der Komorbiditäten eingesetzt wurde. Diese Vermischung unterschiedlichster Patientengruppen ist, neben der geringen Patientenzahl, ein möglicher Grund dafür, dass in dieser Datenanalyse kein signifikantes Ansprechen auf die Therapie, vor allem in Bezug auf die hämodynamischen Parameter, nachzuweisen war. Ein Therapieansprechen wäre allenfalls in einer Nicht-Verschlechterung der Hämodynamik zu postulieren. Zudem ist die Auswahl an Outcome-Parametern begrenzt, da ein Therapieansprechen in der vorliegenden Arbeit nur anhand der Hämodynamik und Belastbarkeit bewertet wurde. Es wurden weder Hospitalisationen gezählt, noch die Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung unter der SiSi-Therapie gemessen. Allein die Überlebenszeit ist durch die Erfassung des Eintrittes eines Ereignisses wie Tod oder Transplantation zu bewerten. Diese mittlere Zeitdauer betrug 45,6 Monate.

Die Gründe für die Initiierung einer SiSi-Kombinationstherapie dieser Arbeit waren eine klinische Verschlechterung und ein fehlendes Ansprechen auf die Therapie und entsprechen damit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien in Bezug auf die Therapieeskalation [99].

Die wegweisenden Kombinationsstudien, wie AMBITION [54], OPTIMA [191], SERAPHIN [167] und GRIPHON [194] zeigten erstmals in der Geschichte der PH-Therapie, dass eine frühe Kombinationstherapie oder eine früh sequentielle Kombinationstherapie beim typischen PAH-Patienten bessere Ergebnisse erzielt, als eine standardisierte Monotherapie. In der vorliegenden Arbeit wurde der Großteil der

Patienten mit einer spät sequentiellen Kombinationstherapie behandelt. Es wurden lediglich vier PAH-Patientinnen und eine CTEPH-Patientin mit einer initialen Kombinationstherapie aus Sildenafil und Sitaxentan therapiert. Im Untersuchungszeitraum wurden davon zwei IPAH-Patientinnen transplantiert, eine IPAH und eine CTEPH-Patientin verstarben und eine Patientin mit systemischer Sklerose, die zudem mit 73 Jahren die Älteste dieser Gruppe war, überlebte bis zuletzt. Die Beurteilung des Überlebens erfolgt im transplantationsfreien Intervall und wird entsprechend verzerrt, da nicht alle ausgeschiedenen Patienten verstorben sind.

Zudem erhielt ein IPAH-Patient und ein Patient mit einer PH bei Linksherzerkrankungen (PVH) eine Kombinationstherapie aus Sildenafil und Prostanoiden. Der PVH-Patient war doppelt so alt wie der IPAH-Patient und verstarb. Beim Weltsymposium für pulmonale Hypertonie im März 2018 wurde festgelegt, dass ein Patient mit einer postkapillären PH nicht mit einer PAH-spezifischen Therapie behandelt werden darf.

Somit gibt es anhand der vorliegenden Analyse bezüglich der Patientenwahl und dem zugeordneten Therapieplan keinen Anhalt für eine effektivere Behandlung bei früher Kombinationstherapie im Vergleich zur spät sequentiellen Kombinationstherapie unabhängig von der PH-Klasse, des Alters und der Komorbiditäten. Das heißt, im Bewusstsein der Ergebnisse aus den aktuellen Kombinationstherapiestudien, waren die Patienten der vorliegenden Analyse, die eine initiale Kombinationstherapie erhielten, nicht optimal ausgesucht, sodass hier kein Benefit nachgewiesen werden konnte.

6.2.2. PH-Klassen

Neben den historischen Altersunterschieden der PAH-Patienten spielt es zudem eine Rolle, welche PH-Klassen in der untersuchten Population eingeschlossen wurden. In der vorliegenden Datenanalyse waren alle PH-Klassen vertreten, wobei die PAH-Gruppe mit 58% den größten Anteil hatte. Im Unterschied dazu wurden bei den großen PH-Studien bislang fast ausschließlich PAH Patienten untersucht. Diese Patienten sind trotz der demografischen Entwicklung jünger als Patienten anderer PH-Klassen. Dies zeigte sich auch im Gießener Patientenkollektiv. Patienten der PAH-Gruppe waren im Mittel 46 Jahre und Patienten der übrigen PH-Klassen im Mittel 58 Jahre alt. Diese Ergebnisse können durch Daten anderer Registerstudien bestätigt werden [60]. Zudem zeigten beispielsweise Gall et al im Rahmen der Auswertung des Gießener PH-Registers, dass

sich die Überlebensraten zwischen den PH-Klassen zum Teil drastisch unterscheiden [60].

Des Weiteren wurde durch die Auswertung des COMPERA-Registers ersichtlich, dass heute deutlich mehr ältere Patienten mit einer PAH diagnostiziert werden [93], die vor einigen Jahren noch als diastolische Herzinsuffizienz interpretiert wurden. Dies wurde durch Herrn Rosenkranz auf der DGK-Jahrestagung 2013 als „Change of Phenotype“ bezeichnet.

Subgruppenanalysen der PATENT-Studie unterstützen den Einfluss von Alter, PH-Klasse und auch der NYHA-Klasse auf die Therapieansprache. So wiesen Ghofrani et al in Bezug auf den 6MWT der behandelten und unbehandelten Patienten geringere Therapieansprechraten bei höherem Alter, höherer NYHA-Klasse und abhängig von der PH-Klasse nach, [65, 68].

Entsprechend werden die Überlebenszeiten durch das Alter und die PH-Klasse des Patienten beeinflusst und die Werte der vorliegenden Arbeit können im Vergleich zu den PAH-Studien durch einen 42%igen Anteil an nicht-PAH-Patienten als verzerrt interpretiert werden.

6.2.3. Geschlechterverteilung und andere Einflussfaktoren

Neben dem Altersunterschied und der Verteilung der PH-Klassen ist das Geschlecht ein weiterer relevanter Einflussfaktor auf die Überlebenszeit bei PH. Das Geschlechterverhältnis der historischen Studien lag bei 1,7:1 (Frauen zu Männern). Hoepfer et al wiesen bei IPAH-Patienten ein ausgeglicheneres Geschlechterverhältnis bei älteren Patienten (> 65 Jahre 1,2:1) nach [93]. In den Zulassungsstudien und anderen aktuellen Studien liegt der Frauenanteil bei 70-85%. Die Auswertung der COMPERA-XL Daten ergab, dass der Frauenanteil bei nicht-PAH-Patienten mit 47,2% deutlich niedriger als der PAH-Patienten war (63%) [87, 165].

Getrennt nach PAH und nicht-PAH-Patienten können diese Erkenntnisse mit unserer Arbeit bestätigt werden: Hier war ein Frauenanteil der Gesamtpopulation von 69% (2,3:1) nachzuweisen. PAH-Patienten waren zu 19% und die nicht-PAH-Patienten zu 48% männlich. Zudem zeigten Ventetuolo et al, dass die hämodynamischen Parameter wie PVR, mPAP und RAP der Männer im Vergleich zu den Frauen unabhängig vom Alter höher waren und der Cardiac Index niedriger [211]. Da Männer in verschiedenen

Arbeiten, so auch in der hier vorliegenden, eine höhere Sterblichkeit hatten, ist dies als ein weiterer negativer Einfluss auf die Überlebensraten der Gesamtpopulation zu werten [60].

Weitere bekannte Faktoren mit negativem prognostischem Einfluss, wie der Anteil an de novo supraventrikulären Arrhythmien [205], einer Diffusionskapazität unter 45% [207], des rechts-atrialen Druckes über 15mmHg [6] und einer zentralvenösen Sättigung unter 64% [28] wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst.

Abschließend ist in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der retrospektiven Beobachtung ein inhomogenes Patientenkontinuum eingeschlossen worden, dass nur eingeschränkt mit den homogenen PAH-Patientengruppen der aktuellen Kombinationstherapiestudien zu vergleichen ist. Es wird aber sehr deutlich, dass im klinischen Alltag ältere, multimorbide Patienten unterschiedlichster PH-Klassen mit Indikation für eine spezifische pulmonal-vaskuläre Therapie ein individuelles Therapiekonzept brauchen. Die aktuellen Leitlinien und die Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz haben das Problem erkannt und in den letzten Jahren wichtige, für den klinischen Alltag greifbare Therapiestrategieempfehlungen entwickelt. Zudem wird ersichtlich, dass Einflüsse, wie das Alter und das Geschlecht, auf die Überlebenszeit auch unabhängig von der Grunderkrankung bestehen und berücksichtigt werden müssen, ebenso wie die PH-Klasse.

6.3. Klinische Parameter und Surrogatmarker

Die funktionelle NYHA-Klasse ist eine subjektive Einschätzung der Belastbarkeit des Patienten durch den Arzt, welche in Abhängigkeit der klinischen Angaben des Patienten und der ärztlichen Erfahrung und Urteilskraft steht. Für den 6MWT wurden gute Korrelationen mit hämodynamischen Werten (CI, PVR) und ein prognostischer Vorhersagewert nachgewiesen [143]. Bezüglich des mPAP sind die Meinungen unterschiedlich [143, 170]. Für das BNP-Level wurden signifikante Zusammenhänge mit der Veränderung des 6MWT, der maximalen Sauerstoffaufnahme und den hämodynamischen Parametern (PVR, PAP, CI) nachgewiesen [125]. Die Empfehlung der ESC/ERS zur Risikoabschätzung erfolgt ebenso anhand der funktionellen NYHA-Klasse, der 6 Minuten-Gehstrecke, dem BNP-Wert, dem Cardiac Index (CI) und anhand von anderen in unserer Datenanalyse nicht verwendeten Parametern [52]. Rückwirkend ist festzustellen, dass die Patienten anhand ihrer Ausgangscharakteristika zu über 90% einem

intermediären oder hohen Risiko zuzuordnen wären. Entsprechend wäre abhängig von den Komorbiditäten nach aktuellem Kenntnisstand wahrscheinlich bei einer deutlich größeren Patientenzahl eine initiale Kombinationstherapie und bei atypischen PAH-Patienten und Patienten anderer PH-Klassen keine Kombinationstherapie indiziert gewesen.

Der Anteil der Patienten mit einer funktionellen NYHA-Klasse IV war vor Therapiebeginn mit 32% deutlich höher als die 0-6% in den Zulassungsstudien von Sitaxentan STRIDE-1 und -2 [120, 121], von Sildenafil SUPER-1 und -2 [57, 177] und der AMBITION-Studie [54]. Dies ist relevant für diese Arbeit, da bereits Gall et al in Bezug auf eine höhere NYHA-Klasse bei Diagnosestellung deutlich schlechtere Überlebenszeiten nachwies [60]. Die Auswertung der Daten von COMPERA zeigte allerdings, dass sich etwa 90% der Patienten bei Diagnosestellung der PAH bereits im Stadium NYHA III oder IV der Herzinsuffizienz befinden und damit klar wird, dass die PAH weiterhin viel zu spät diagnostiziert wird [165]. Dies erklärt die hohe Anzahl von Patienten mit einer NYHA-Klasse IV in der vorliegenden Arbeit und spiegelt damit die klinische Realität wider. Das Problem dabei ist, dass die meisten oralen spezifischen pulmonal-vaskulären Medikamente für eine NYHA Klasse II-III zugelassen sind. Damit wäre bei einem Großteil der Patienten primär eine Prostanoidtherapie indiziert gewesen. Dies verdeutlicht zudem, dass eine frühere Diagnosestellung mehr Therapieoptionen bieten würde.

Die Werte der Surrogatmarker (mPAP, PVR, CI) waren vor Therapiebeginn vergleichbar mit den erhobenen Werten der SUPER-1 Studie [57]. Im Vergleich zu AMBITION [54], SERAPHIN [167] und STRIDE [120, 121] waren der mPAP und PVR unseres Patientenkollektivs höher und entsprechend der CI und die 6-Minuten-Gehstrecke niedriger. Auch in der OPTIMA-Studie [191], war kein Patient mit einer NYHA Klasse IV vertreten, der mPAP und der PVR waren im Mittel deutlich niedriger und die 6-Minutengehstrecke deutlich höher. Damit sind die eingeschlossenen Patienten dieser Gießener Arbeit im Vergleich deutlich eingeschränkter und entsprechend ist eine reduzierte Prognose und damit ein negativer Einfluss auf die Überlebensraten zu vermuten.

6.3.1. Verlauf der Surrogatmarker

Es gab zum Zeitpunkt der Diagnose in Abhängigkeit der Wahl des ersten Therapeutikums (First Line) einen signifikanten Unterschied der mPAP-Werte der Gruppe 3 (Beginn mit Prostanoiden) und Gruppe 4 (Beginn mit SiSi) im Vergleich zu den restlichen Gruppen. Sonst gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1-5. Die mPAP-Werte der Gruppe 3 und 4 waren im Mittel um 20 – 30mmHg höher als in der Gruppe 1. Auch wenn die Datenmenge sehr gering ist, zeigt dies eine Tendenz der schlechteren Ausgangssituation dieser Therapiegruppen und war am ehesten, auch zum damaligen Zeitpunkt (2007), Grund für den unmittelbaren Beginn mit einer Kombinationstherapie oder mit Prostanoiden, die nur für den Einsatz bei Patienten mit einer NYHA-Klasse IV zugelassen waren. Entsprechende Unterschiede zwischen den Gruppen werden durch eine Randomisierung verhindert, können aber die Therapierealität im klinischen Alltag nicht abbilden. Observationsstudien wie COMPERA (prospektiv) könnten in Zukunft auch darüber Auskunft geben, welche PH-Klasse in welcher Altersstufe mit welchen Ausgangsbedingungen auf welche Therapie am besten anspricht und ob dies Auswirkungen auf die Überlebensraten hat. Das COMPERA- XL®- Register sammelt seit 2007 Daten aus der klinischen Praxis von PH-Patienten mit oralen Kombinationstherapien aus Deutschland und sieben EU-Ländern [165].

Im Zeitraum drei Monate vor bis sechs Monate nach Beginn der Firstline-Therapie nahmen 81% der Patienten eine Monotherapie mit Sildenafil, Sitaxentan oder Prostanoiden ein. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen und der wenigen Messwertpaaren in den einzelnen Gruppen konnte eine Analyse nur für alle Patienten gemeinsam erfolgen.

Es verbesserte sich die NYHA-Klasse signifikant zugunsten der NYHA-Klasse II. Die Anzahl der Patienten in den funktionellen NYHA-Klassen III und IV sank gleichmäßig. Trotz dessen befanden sich über die Hälfte der Patienten in der NYHA-Klasse III. Alle anderen Parameter konnten leicht verbessert werden, zeigten in der statistischen Analyse aber keine Signifikanz. Sitaxentan bewirkte zudem mit 65 Metern eine signifikante Mehrverbesserung der Sechsmingestrecke als Sildenafil. Im Vergleich zu SUPER- 1 blieben die Verbesserungen der 6MWT-Werte die Sildenafil als Monotherapie einnahmen (Firstline Gruppe 1) weit unter den Erwartungen (10 vs. 48m nach 12 Wochen und 51m nach 12 Monaten) [57]. Die Gehstreckendifferenz unter Sitaxentan war auch im

Vergleich zu BREATHE (Bosentan, + 36m) deutlich besser und übertraf zudem die Werte der STRIDE 1- und 2-Studie [120, 121].

Das in dieser Studie verwandte Prostanoid war inhalatives und intravenöses Iloprost. Durchbruch und Beginn der Entwicklung spezifischer pulmonal-vaskulärer Therapeutika war die Entwicklung von Epoprostenol und die Studie von Barst et al 1996. Er wies eine Steigerung der Belastbarkeit (6MWT + 47m) sowie eine signifikante Senkung des mPAP und PVR und der Mortalitätsrate nach [9]. McLaughlin und Sitbon et al bestätigten die Ergebnisse 2002 [136, 192]. Olschewski et al wies bei einem gemischten Patientenkollektiv aus PAH und CTEPH Patienten mit einer NYHA Klasse III und IV durch inhalatives Iloprost eine Verbesserung der Belastbarkeit mit Steigerung der 6MWT-Strecke um 36 Meter nach 12 Wochen nach [153]. Dies ist doppelt so viel im Vergleich zur Gruppe 3 des Gießener Patientenkollektiv. Dies liegt am ehesten daran, dass diese ausgewählten Patienten der Gruppe 3 eine Art Negativauswahl darstellen. Es ist die Patientengruppe mit den zweitniedrigsten 6MWT-Werten bei Baseline und den prognostisch schlechtesten hämodynamischen Werten (siehe Tabelle 4). Außerdem wiesen schon Olschewski et al nach, dass nicht-PAH-Patienten im Vergleich zu PAH-Patienten unter Prostanoiden geringere Therapieeffekte oder sogar klinische Verschlechterungen zeigten [153]. Prostanoid erhielt im Gießener Patientenkollektiv in der Gruppe 3 als Monotherapie acht IPAH und ein CTEPH-Patient und in der Gruppe 5 in Kombination mit Sildenafil ein PVH-Patient und ein IPAH-Patient. Zudem ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen von Studien die Anleitung der Inhalationstechnik unter Umständen wiederholt und intensiver erfolgt und dass die Compliance der regelmäßigen Anwendung mit bis zu neun Inhalationen am Tag im Studienprotokoll forciert wird, im Gegensatz zum klinischen Alltag, in dem der Patient häufig allein gelassen wird. Damit kann die Effektivität der Anwendung deutlich variieren. Bereits aus der Therapie von Patienten mit COPD und Asthma kennt man dieses Dilemma und den entsprechenden Einfluss auf wiederholte Exacerbationen [21, 146].

Die Zeitdauer der Einnahme der Monotherapie lag bei 11,7 Monaten im Mittel und war ohne signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit Sildenafil-, Sitaxentan- oder Prostanoid-Monotherapie. Dies entspricht ca. 50 Wochen und liegt damit über der Zeitdauer in den Zulassungsstudien und deutlich unter der Zeitdauer der Monotherapie-Vergleichsgruppe in den aktuellen großen Kombinationstherapiestudien.

Studie	Zeitdauer der Monotherapie (Wochen)	Ereignisse	Zeitdauer der Kombinationstherapie (Wochen)	Ereignisse
SUPER-2 2011 [177]	177	53/183 (29%)	-	
STRIDE-2 2006 [13]	18	10/123 (8%)	-	
AIR 2002 [153]	12	4/101 (4%)		
SERAPHIN 2013 [167]	85	68/154 (44,2%)	104	50/154 (32,5%)
AMBITION 2015 [54]	69	77/247 (31,2%)	79	46/253 (18,2%)
COMPASS-2 2015 [135]	172	90/175 (51,4%)	165	68/159 (42,8%)
GRIPHON 2015 [194]	64	193/458 (42,1%)	71	124/462 (26,8%)
SiSi 2010	50 (11,7 Monate)		70 (16,2 Monate)	Ereignisse gesamt 38/72 (53%)

Tabelle 13: Ereignisraten und Zeitdauer während der Mono- oder Kombinationstherapie

Die Ereignisraten sind umso höher, desto länger der Beobachtungszeitraum war. Im Vergleich zur Kombinationstherapie lagen die Ereignisraten während einer Monotherapie aber deutlich höher. In der vorliegenden Datenanalyse wurden die Ereignisse für den gesamten Zeitraum ermittelt und nicht isoliert für den Zeitraum der Monotherapie und der Kombinationstherapie betrachtet.

Der Zeitraum sechs Monate nach Beginn der First-Line-Therapie bis sechs Monate nach Beginn der Second-Line-Therapie entspricht dem Zeitraum, ab dem alle Patienten eine Kombinationstherapie erhielten. Es zeigte sich wiederum eine Umverteilung der NYHA-Klassen. Der Anteil der Patienten mit einer NYHA-Klasse III war wieder gestiegen und der Anteil der Patienten mit einer NYHA-Klasse IV war mit 29% fast auf dem Ausgangsniveau von 32%. Alle anderen Parameter verbesserten sich minimal, so dass auch hier, nicht zuletzt wegen der kleinen Datenmenge, keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden konnten.

Im Zeitraum sechs Monate nach Beginn der Second-Line- bis sechs Monate nach Beginn der Third-Line-Therapie zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Parameter, außer dass der Anteil der Patienten mit einer NYHA-Klasse III auf über 65 % anstieg und die NYHA-Klasse II ungefähr dem Ausgangsniveau entsprach. Die NYHA-Klasse IV

war um 6 % weniger häufig vertreten als drei Monate vor Beginn der First-Line-Therapie. Damit ist ein Therapieansprechen im weitesten Sinne nachweisbar gewesen.

Seit der Planung der SiSi-Studie hat sich bezüglich der Beurteilung des Therapieansprechens einiges getan. Dieses erfolgt aktuell durch Angabe der Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung, von Hospitalisierungsraten, einer Verschlechterung der funktionellen NYHA-Klasse und beispielsweise der Notwendigkeit einer Therapieeskalation. Ein Therapieansprechen ist in der vorliegenden Arbeit nur anhand der Verschiebung der NYHA- Klassenanteile möglich. Man muss aber des Weiteren beachten, dass die PH eine progressiv verlaufende Erkrankung ist, sodass eine Nichtverschlechterung auch als Therapieansprechen interpretiert werden kann.

Es konnten also im Therapieverlauf keine signifikanten Verbesserungen der Surrogatmarker und der Hämodynamik unabhängig von den Therapiegruppen und keine Unterschiede der Veränderungen zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden. Aufgrund der wenigen Messwertpaare konnte keine valide Analyse der Veränderungen während der First-Line-Therapie für die einzelnen Gruppen, insbesondere der Monotherapiegruppen (1-3) durchgeführt werden.

6.4. Überlebensraten

Überlebenszeitanalysen wurden bis heute vor allem für PAH-Patienten durchgeführt. In dieser Datenanalyse erfolgte dies unabhängig von der PH-Klasse. Gall et al beschrieben unterschiedliche Überlebensraten in Abhängigkeit der PH-Klasse bei gleicher Behandlung oder unbehandelten Patienten [60]. McLaughlin 2006 [140] zeigte im Speziellen, dass primäre PH-Patienten im Vergleich zu Patienten mit systemischer Sklerose deutlich höhere Überlebensraten hatten (primäre PH mit first-line Bosentan, 1- and 2-JÜR 96% and 89%, vs. unbehandelt 1 and 2 JÜR 69% and 57%, PAH-SSc, 1-, 2- and 3-JÜR 82%, 67% and 64% vs. 45%, 35% and 28%). Des Weiteren ist zu beachten, dass Patienten mit PAH in der Regel jünger sind und weniger Nebenerkrankungen haben, als Patienten anderer PH-Klassen. Außerdem ist das Geschlechterverhältnis unter den Nicht-PAH-Patienten zu Gunsten der Männer mit höheren Sterblichkeitsraten verschoben [134]. Insbesondere Patienten mit PVOD haben eine extrem schlechte Prognose mit 1-,3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 79%, 41% und 19% [60]. Auch CompERA-XL zeigte, dass die Überlebensraten bei IPAH-Patienten deutlich besser sind als bei interstitieller Lungenfibrose (3-Jahresüberlebensrate von 68,6% vs. 34%) [96].

Die transplantatfreien Überlebenszeitraten dieser Studienpopulation, unabhängig von der Therapiegruppe, lagen mit einer 1-, 3- und 5- Jahresüberlebensrate von 91,5%, 78,7% und 58,8% unter den ermittelten Raten in verschiedenen Ländern bei reinen PAH-Populationen von 95-97% und 77-92% und 71-85% [83, 134, 148]. Einzelne Single-Center Studien mit gemischter Population zeigten aber vergleichbare Raten nach einem und drei Jahren von 91% and 85% [127]. Eine Subgruppenanalyse von CompERA-XL ergab eine 1-,2- und 3- Jahresüberlebensrate für IPAH Patienten von 93,7%, 85,6% und 74,3% vergleichbare Werte [113]. Hoepfer et al präsentierte dabei allerdings einen deutlichen Überlebensvorteil der Patienten unter 65 Jahren mit 1-,2- und 3-Jahresüberlebensraten von 96%, 90,9% und 83,3% im Vergleich zu den ab 65-Jährigen mit 89,8%, 78,6% und 68% [93].

Es waren deutliche Unterschiede zwischen den Überlebensraten in Abhängigkeit des bei Therapieeinleitung (First-Line) gewählten Präparates festzustellen. Die Patienten, die mit einer initialen Kombinationstherapie mit SiSi oder mit einer Kombination aus Sildenafil und Prostanoiden begannen, hatten dabei die niedrigsten Überlebensraten. Dies ist am ehesten dadurch erklärbar, dass diese Patienten bereits fortgeschritten erkrankt waren, deshalb einer sofortigen Kombinationstherapie zugeführt wurden und damit per se bereits zum Therapiestart ein erhöhtes Risiko zum Versterben hatten. Die Patienten, die mit einer Monotherapie von Prostanoiden starteten hatten die besten Überlebensraten. Im direkten Gruppenvergleich waren dies die jüngsten Patienten mit dem geringsten Anteil der NYHA Klasse IV (22%) und dem höchsten der NYHA Klasse III (56%), die hohe hämodynamische Surrogatmarker hatten und vor allem der PAH-Gruppe angehörten. Damit ist anzunehmen, dass dies v.a. typische PAH-Patienten waren. Die Patienten, die mit Sildenafil als Monotherapie begannen, hatten insbesondere nach drei und fünf Jahren bessere Überlebensraten, als die Patienten mit einer Sitaxentan-Monotherapie. Sie waren gleich alt, zu einem höheren Anteil weiblich, gehörten fast allen PH-Klassen an und hatten einen geringeren Anteil an Patienten mit einer NYHA-Klasse IV und einen dezent höheren Anteil III. Hier ist eine Kausalitätssuche anhand der erfassten Daten schwierig. Aufgrund der Inhomogenität der Patienten ist eine allgemeingültige Aussage nicht möglich.

Die 1-, 3- und 5- Jahres-Überlebensraten ab dem Zeitpunkt des Beginns der SiSi- Kombinationstherapie lagen mit 81,6%, 52,2% und 45% unter den genannten

Überlebensraten. Dies ist wie oben beschrieben durch die Mischpopulation aus PAH und Nicht-PAH-Patienten, in Verbindung mit dem höheren Lebensalter, den zu vermutenden Komorbiditäten und dem höheren Anteil an männlichen Patienten zu erklären. Letzteres ist ein bekannter Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität [88, 93]. Zudem ist zu beachten, dass nach der Diagnosestellung maximal 138 Monate vergingen, bevor eine SiSi-Kombinationstherapie eingeleitet wurde. Dies verdeutlicht die Zurückhaltung in Bezug auf Kombinationstherapien in der Vergangenheit. Manche erhielten die SiSi-Kombinationstherapie erst als 3. Option (Third Line), 50% erfüllten die Indikation zur Prostanoid-Therapie und waren im direkten Studienvergleich klinisch deutlich eingeschränkter.

6.5. Abbruchgründe der Therapie und Todesursachen

Die Gründe für das Beenden der SiSi-Kombinationstherapie waren in dieser Arbeit überwiegend der Eintritt eines Ereignisses (Tod, Transplantation) oder die Präparatumstellung nach Marktrücknahme von Sitaxentan. Unverträglichkeiten oder ein Transaminasenanstieg waren selten (6,9% und 4%). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der großen Sitaxentan-Studien. Diese zeigten, dass die Therapie mit Sitaxentan im Vergleich zu Bosentan seltener abgebrochen wurde (nach 1 Jahr 24% vs. 43%, $P = 0.002$), eine klinische Verschlechterung nach einem Jahr (28% vs. 39%, $P = 0.0425$) und eine Erhöhung der Transaminasen nach einem Jahr seltener eintrat (4% vs. 14%, $P = 0.014$) und die 1- Jahres- Überlebensraten mit 96% vs. 88% ($P = 0.028$) höher lagen [120].

Sitaxentan wurde im Dezember 2010 vom Markt genommen, nachdem weltweit Patienten an einer schweren, medikamenteninduzierten Hepatitis erkrankten, die über das bekannte Maß der ERA hinausging, und es dabei zu vier Todesfällen aufgrund von Leberversagen kam [36, 55]. Vor der Marktrücknahme von Sitaxentan im Dezember 2010, schien die Kombinationstherapie von Sildenafil mit Sitaxentan sehr vielversprechend. Dies beruhte einerseits auf der Tatsache, dass Sitaxentan im Gegensatz zu Bosentan keine Arzneimittelinteraktionen in Kombination mit Sildenafil bewirkte und so auch die Hepatotoxizität nicht verstärkt wurde. Andererseits war Sitaxentan sehr gut verträglich und zeigte gleich gute Wirkungen auf die Belastbarkeit, die Hämodynamik und die Reduktion klinischer Ereignisse [10, 199]. Auch in dieser Studie waren nur wenige Unverträglichkeiten oder Transaminasenerhöhungen zu verzeichnen. Es gab, bis

auf Kopfschmerzen, keine Übereinstimmungen der unerwünschten Wirkungen von Sildenafil, die laut Zulassungsstudien häufig auftraten (Flush, Dyspepsie, Hypotension). Die typischen Nebenwirkungen der Prostanoiden, ausgenommen Übelkeit und Erbrechen, waren nicht aufgetreten. Damit bestätigt die SiSi-Studie eine gute Verträglichkeit aller genannten Präparate sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination.

Daten zur SiSi-Kombinationstherapie waren von besonderem Interesse und es gibt bis heute wenige Veröffentlichungen zu dem Thema.

6.6. Initiale SiSi-Kombinationstherapie

In dieser Datenanalyse zeigte sich, dass Patienten, die eine initiale Kombinationstherapie mit Sildenafil und Sitaxentan erhielten, wesentlich schlechtere Überlebensraten zeigten als die übrigen Patienten. Dabei ist zu beachten, dass diese Raten als transplantationsfreies Überleben angegeben werden. Dahinter verbirgt sich, dass von den fünf betroffenen Patienten zwei starben, zwei transplantiert wurden und einer überlebte. In Bezug auf die lange Beobachtungszeit und eine mittlere Einnahme der SiSi-Kombinationstherapie von 16 Monaten ist dies eher als erfolgreiche Überbrückungstherapie bis zur notwendigen Transplantation und nicht als kurativer Therapieansatz zu werten.

Ein Einfluss der SiSi-Therapie auf die Surrogatparameter im Therapieverlauf nach Second-Line konnte im Gruppenvergleich aufgrund geringer Messwertpaare nicht untersucht werden. Die Analyse der Surrogatmarker im Therapieverlauf für die gesamte Studienpopulation zeigte keine signifikanten Entwicklungen, allenfalls Tendenzen. Damit ist keine valide Aussage zur Effizienz der initialen Kombinationstherapie im Vergleich zur spät sequentiellen Kombinationstherapie möglich.

Es zeigt sich in aktuellen Kombinationstherapiestudien mit initialer Kombinationstherapie wie AMBITION (Tadalafil und Ambrisentan) [54] und laut ersten Ergebnissen von OPTIMA [191] (Tadalafil und Macitentan) eine signifikante Reduktion des PVR, mPAP und NTpro-BNP-Wertes und eine signifikante Steigerung des CI und der 6-Minuten-Gehstrecke. Auch eine Metaanalyse von Lajoie et al zeigte eine 35%ige Reduktion des Gesamtrisikos für eine klinische Verschlechterung durch eine sequentielle Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie [118]. Dabei wurden große Studien wie COMBI [85], STEP [139], PHIRST [12, 58, 158], FREEDOM [202, 203],

PATENT [65, 68, 178], SERAPHIN [167] und GRIPHON [194] mit in die Datenanalyse aufgenommen. Eine Aussage bzgl. der Überlebenszeitraten unter Kombinationstherapien bleibt in diesen konkreten Fällen bislang offen. CompERA-XL zeigte aber, dass 63,7% der IPAH-Patienten nach 3 Jahren mit steigender Tendenz eine Kombinationstherapie einnehmen. Die Überlebensrate lag mit 74,3% über der von anderen Ländern. So wurde postuliert, dass dies gegebenenfalls erste Effekte der wirksamen Kombinationstherapien seien [113].

Die Gründe für diese Diskrepanz zwischen der Studienlage und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sind vielseitig. SiSi war eine retrospektive Beobachtungsstudie, die das Therapieregime vor der Existenz allgemeingültiger Empfehlungen (ESC/ERS) widerspiegelt. Eine Kombinationstherapie wurde damals zögerlich und vor allem bei Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium eingesetzt. In der vorliegenden Datenanalyse erhielten nur 7 von 72 Patienten eine initiale Kombinationstherapie. Anhand dieser geringen Patientenzahl können keine allgemeingültigen Ableitungen getroffen werden. Zudem stellte sich heraus, dass diese Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen hämodynamisch und klinisch deutlich eingeschränkter waren. Des Weiteren wurde kein Unterschied in der Behandlung zwischen älteren Patienten mit mehr als drei kardiovaskulären Risikofaktoren (atypische PAH-Patienten) und typischen PAH-Patienten gemacht. Die aktuellen Studien zeigen, dass gerade diese Patienten von einer frühen Kombinationstherapie einen geringeren Benefit haben und mehr unerwünschte Wirkungen entwickeln [52, 99].

6.7. Einschränkungen/Limitationen der Studie

Eine retrospektive Studie wie die vorliegende Arbeit ist kostengünstig und kann Hypothesen für weiterführende klinische Studien schaffen. Die Patientengruppen sind nicht randomisiert und können die klinische Situation in einem bestimmten Zeitraum besser wiedergeben. Klinische Studien können aufgrund der begrenzenden Ein- und Ausschlusskriterien die Therapievelfalt der PH nicht adäquat widerspiegeln und sind für die klinische Praxis nur bedingt aussagekräftig. Eine retrospektive Beobachtungsstudie wie die Vorliegende hat allerdings den Nachteil, dass Zusammenhänge beobachtet, keine Kausalitäten hergeleitet und unbekannte Einflussfaktoren nicht berücksichtigt werden können. Zudem kann das Ergebnis durch diese unbekannt Faktoren und aufgrund der

fehlenden Randomisierung beeinflusst werden. So müssten die erstellten Hypothesen durch randomisierte, kontrollierte Studien auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Gesamtpatientenzahl dieser Arbeit war gering. Durch die Einteilung in Therapiegruppen (First-, Second-, Third-Line) wurde die Gruppengröße im Therapieverlauf weiter reduziert. Die erfasste Datenmenge war mäßig, da nicht von jedem Patienten zu jedem Zeitpunkt Messwerte vorlagen. Die Signifikanztests sind dementsprechend eingeschränkt aussagekräftig.

Konkrete Schwächen dieser Arbeit sind verschiedene nicht erfasste oder nicht in die Datenanalyse einbezogene Informationen, wie Komorbiditäten, Medikamentendosierungen, Hospitalisierungen, klinische Verschlechterungen und die Datierung von Ereignissen. Dies geschah durch die frühe Festlegung der Follow-up-Zeiträume und der davon abhängigen Datensammlung. Durch die geringen Datenmengen konnten wichtige Fragestellungen nicht beantwortet werden. Beispielsweise konnte der Therapieverlauf der verschiedenen Therapiegruppen getrennt nach Firstline-Therapeutikum während der Zeitdauer der Monotherapien nicht untersucht werden und die Gründe für die niedrigen Überlebensraten der Patienten mit initialer Kombinationstherapie nicht abschließend erklärt werden.

Des Weiteren wäre es für die klinische Anwendung von Vorteil gewesen, den Therapieverlauf in einen Therapieabschnitt vor und nach der SiSi-Kombination zu unterteilen und eine weitere Unterteilung nach Präparat der Monotherapie und dem Präparat der Therapieeskalation erst im weiteren Verlauf zur Darstellung der Therapiestrategie vorzunehmen. Durch die unmittelbare Differenzierung zwischen den Präparaten entstanden bei geringer Gesamtpatientenzahl zügig kleine Gruppen, sodass das Hauptziel zur Klärung der Therapieeffizienz nicht abschließend geklärt werden konnte. Zudem entstand durch den Einschluss aller PH-Klassen eine sehr inhomogene Studienpopulation mit eingeschränkten Vergleichsmöglichkeiten, da die Leitlinien, die Kölner Konsensus Konferenz und der überwiegende Teil der aktuellen Studien auf PAH-Patienten ausgelegt ist. So wäre es am ehesten sinnvoll gewesen, eine getrennte Analyse von PAH und Nicht-PAH-Patienten vorzunehmen. Eine Erfassung der Komorbiditäten hätte zudem eine Charakterisierung der PAH-Patienten in typische und atypische Patienten ermöglicht.

7. Ausblick

Die Berücksichtigung der Multimorbidität und Inhomogenität der Population der PH-Patienten wird bei der Therapieplanung in Zukunft eine Hauptrolle spielen. Die bereits erarbeiteten Ressourcen könnten damit optimal eingesetzt werden. Alternative antiproliferative Therapiestrategien mit Ansätzen aus der Behandlung von Malignomen auf Zellebene werden zudem eine größere Bedeutung bekommen. Hauptziel ist es aber die Diagnose frühzeitig, in einem niedrigen NYHA-Stadium, zu stellen. Dadurch würden sich mehr Therapieoptionen bereits bekannter wirksamer Medikamente ergeben und eine Verbesserung der Prognose ermöglichen.

8. Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Erkenntnisse im Bereich der Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie (PH) gewonnen. Dies führte zur Konkretisierung von Therapiestrategien mit Entwicklung der Leitlinien von 2015.

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Beobachtungsstudie des klinischen Verlaufs von 72 Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie aus der Gießener PH-Ambulanz, die eine Kombinationstherapie aus Sildenafil und Sitaxentan (SiSi) einnahmen.

In die SiSi-Studie wurden PH-Patienten mit einem mittleren Alter von $50,9 \pm 17,8$ Jahren eingeschlossen. Davon waren 69% (2,3 : 1) weiblich. Die Patienten konnten verschiedenen PH-Gruppen zugeordnet werden, sodass eine Mischpopulation vorlag. Nur 58% der Patienten hatten eine pulmonal-arterielle Hypertonie. Es waren relevante Alters- und Geschlechtsunterschiede zwischen den PAH- und Nicht-PAH-Patienten nachweisbar (19% vs. 48% männlich; im Mittel 46 vs. 58 Jahre alt). Der Anteil der Patienten mit einer funktionellen NYHA-Klasse IV vor Therapiebeginn war mit 32% im Vergleich zu den Zulassungsstudien sehr hoch. Die Kombinationstherapie führte zu einer signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse, aber nicht der hämodynamischen Parameter. Die Überlebensraten der Gesamtpopulation unabhängig von der PH-Klasse und der Therapiegruppe lagen nach 1, 3 und 5 Jahren bei 91,5 %, 78,7 % und 58,8 %. Die SiSi-Kombinationstherapie hatte eine in der untersuchten Patientengruppe sehr gute Verträglichkeit.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht eine späte Diagnosestellung anhand des hohen Anteils von NYHA IV-Patienten, die demografische Entwicklung der PH-Patienten sowie den hohen Anteil männlicher Patienten bei Nicht-PAH-Patienten. Damit verknüpft ist eine Multimorbidität, die bei gleicher spezifischer pulmonal vaskulärer Therapie unterschiedlichster PH-Formen zu keinem messbaren Ansprechen führt. In den Zulassungsstudien dagegen waren signifikante Verbesserungen hämodynamischer und klinischer Parameter bei selektierten Patientengruppen nachweisbar.

Damit wird der Kontrast zwischen klinischer Realität und den Studiendaten von selektierten Patientengruppen deutlich. Eine individuelle Therapiestrategie wird notwendig.

Das Ziel in der Therapie der pulmonalen Hypertonie muss es sein, frühzeitig mit der Therapie zu beginnen, alle Therapieoptionen insbesondere die Festlegung des Zeitpunktes für eine Kombinationstherapie und die Auswahl an spezifischen pulmonal

vaskulären oder antiproliferativen Medikamenten zu haben sowie therapeutisch relevante Multimorbiditäten zu beachten. All dies hat einen Einfluss auf die Überlebensraten, die bislang deutlich unter den PAH-Studiendaten liegen. Diese Erkenntnisse führten zur Risikostratifizierung der ESC/ERS von PH-Patienten vor Therapiebeginn mit der Einführung regelmäßiger Evaluationen und Therapieanpassungen, sowie zur Erweiterung der Charakterisierung von PAH-Patienten durch die Kölner Konsensus Konferenz. Das Ergebnis ist die Entwicklung eines individuellen Therapiekonzeptes und die Zunahme des Stellenwertes der Kombinationstherapien im frühen Krankheitsprozess. Darüber hinaus wird die antiproliferative Therapie, ähnlich der Behandlung von Malignomen, zukünftig als Ergänzung zur vasodilatativen Therapie an Bedeutung gewinnen.

9. Summary

In recent years numerous new findings in epidemiology, diagnostics and therapy of pulmonary hypertension (PH) were gained. This led to the concretisation of therapy strategies with the development of the guidelines in 2015.

The present study is a retrospective observational study of the clinical course of 72 patients with pulmonary hypertension from the Gießen PH-outpatient department taking Sildenafil and Sitaxentan (SiSi) combination therapy.

The SiSi study included PH patients with a mean age of 50.9 ± 17.8 years. Of these, 69% (2.3: 1) were female. The patients could be assigned to different PH groups, so that a mixed population was present. Only 58% of patients had pulmonary arterial hypertension. Significant age and sex differences were found between PAH and non-PAH patients (19% vs. 48% male, mean 46 vs. 58 years old). The proportion of patients with functional NYHA class IV before the start of therapy was very high at 32% compared to the approval studies. The combination therapy resulted in a significant improvement of the NYHA class, but not the haemodynamic parameters. The survival rates of the total population, independent of PH class and therapy group, were 91.5%, 78.7% and 58.8% at 1, 3 and 5 years, respectively. The SiSi combination therapy had a very good tolerability in the investigated patient group.

The present work illustrates a late diagnosis based on the high proportion of NYHA IV patients before initiation of therapy, the demographic trends of PH patients and the high proportion of male patients in non-PAH patients. This is most closely related to a therapeutically relevant multimorbidity. However, the way forward is that the same

treatment did not lead to a measurable response in a mixed population of patients of different PH forms. In the pivotal studies, however, significant improvements in hemodynamic and clinical parameters were found in selected patient populations. This highlights the contrast between clinical reality and the study data of selected patient groups. An individual therapy strategy becomes necessary.

The goal in the treatment of pulmonary hypertension must be to start therapy much sooner, to have all therapy options, in particular to determine the timing of a combination therapy, to have the selection of specific pulmonary vascular or antiproliferative drugs and to consider therapeutically relevant multimorbidities. All of this has an impact on survival rates that are well below PAH study data. These findings led to risk stratification of the ESC / ERS of PAH patients before initiation of therapy with regular evaluations and therapy adjustment, as well as to the extension of the characterization of PAH patients by the Cologne Consensus Conference. The result is the development of an individual therapy concept and the increasing importance of combination therapies in the early disease process. Furthermore, the antiproliferative therapy, similar to the treatment of malignancy, will become more important in the future as a supplement to vasodilative therapy.

10. Publikation

Der folgende Kongressbeitrag wurde bei der Jahrestagung der American Thoracic Society 2011 vorgestellt und beruht anteilig (72/112 Patientendatensätzen) auf den in der vorliegenden Arbeit dargestellten Daten. Die Daten wurden von mir, Claudia Heinrich, erhoben und übermittelt. Die Datenanalyse der vorliegenden Dissertation erfolgte alleinstehend von u.g. Arbeit.

Combination therapy with sildenafil and sitaxentan in patients with severe pulmonary hypertension

Olsson KM¹, Thamm M², Heinrich C², Huscher D³, Pittrow D⁴, Ghofrani HA², Hoeper MM¹

¹Dept. Of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, ²University of Giessen Lung Center, ³German Rheumatism Research Centre, Berlin, and ⁴Institute for Clinical Pharmacology, Medical Faculty, Technical Univ. Dresden, all in Germany

Background – Combination therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5 inhibitors) and endothelin receptor antagonists (ERA) is increasingly used in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and occasionally in patients with other forms of severe pulmonary hypertension (PH). In the present study, we evaluated the outcomes of patients with PAH/PH receiving combination therapy with sildenafil, a PDE-5 inhibitor and sitaxentan, an ERA.

Methods and Results – This retrospective study evaluated all patients (n=112) who received at least one day of combination therapy with sildenafil and sitaxentan between Aug 2006 and Dec 2009 in the two participating PH referral centers. The majority of patients (n=94, 84%) were incident cases, with the interval between diagnosis of PH/PAH and initiation of therapy being less than 1 year. Mean follow-up was 39.1±31.0 months. Treatment was started either on sitaxentan (n=9; 8%) or on sildenafil (n=98; 88%); 5 patients (4.5%) were immediately treated with the combination of both drugs. On average, add-on of the second drug was started 21.9±23.5 months after initiation of monotherapy. Combination therapy was generally well tolerated; 6 patients (5.4%) discontinued sitaxentan because of increases in hepatic aminotransferases and 2 patients (1.8%) discontinued sitaxentan because of edema. One year after initiation of

combination therapy, 6-min walk distance and WHO functional class were significantly improved compared to the last assessments on monotherapy ($p= 0.014$ and $p=0.019$, respectively). Nine patients (8.0%) required additional treatment with intravenous iloprost and five patients (4.5%) underwent lung transplantation. For the whole group, the Kaplan-Meier probabilities for survival at 1, 2 and 3 years after diagnosis were 95.4%, 92.1% and 87.9%, respectively. These numbers were almost identical for patients with idiopathic PAH (94.1%, 94.1%, 86.3%, respectively).

Conclusion – Combination therapy with sitaxentan and sildenafil was well tolerated by the majority of patients in this study. Given the heterogeneous patient population and the lack of a control group, it is not possible to decide whether that this treatment regimen was associated with an improved outcome compared to monotherapy. However, the observed survival data are promising given the severity of the disease and the fact that the majority of patients were incident cases.

11. Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6 Minuten Gehstest, six minute walk test
ALK-1	activin receptor-like-kinase 1
APAH	assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
BMI	Body mass index
BMPR2	= bone morphogenetic protein receptor, type 2
BNP	Brain-natriuretisches Peptid
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CCB	Kalzium-Kanal-Blocker
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Cardiac index, Herzindex, Herzminutenvolumen pro Körperoberfläche
CompERA-XL-Daten	Internationales Register prospektives Register zur Erfassung von Patienten mit Pulmonaler Hypertonie
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankungen/ chronic obstructive pulmonary disease
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DL _{CO}	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
DPG	diastolischer Druckgradient
EIF2AK4	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endothelialen NO-Synthase
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ESC/ERS	European Society of Cardiology/ European Respiratory Society
ET-1A und ET-1B	Endothelin-Rezeptor 1A und 1B
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GPHR	Gießener Pulmonale Hypertonie Register
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMV	Herzminutenvolumen
HPAH	Hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie
HR-CT	High Resolution (hochauflösende) Computertomografie
ICR	Intercostalraum
ILE	Interstitielle Lungenerkrankungen
INR	International normalized ratio, Funktionsleistung der extrinsischen Gerinnung
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
JÜR	Jahresüberlebensrate
LT	Laufende Therapie
mPAP	mittlerer Pulmonal arterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA Klasse	New York Heart Association, funktionelle WHO Klasse zur Beurteilung der Belastbarkeit der Patienten
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonal arterieller Druck
PCH	pulmonal-kapilläre Hämangiomas
PCWP	Pulmonal-kapillärer Wedgedruck (Verschlussdruck)
PDE5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

PDE-5-Inhibitoren.....	<i>Phosphodiesterase-5-Hemmer</i>
PDGF	<i>Platelet-derived-Growth-Factor (PDGF)-Rezeptor Inhibitor/Tyrosinkinase-Inhibitor</i>
PH.....	<i>Pulmonale Hypertonie</i>
PH-HFpEF	<i>Pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion</i>
PH-LHD	<i>Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen</i>
PTEA.....	<i>Pulmonalithrombendarteriektomie</i>
PVH.....	<i>pulmonal venöse Hypertonie, postkapilläre pulmonale Hypertonie</i>
PVOD	<i>Pulmonale venookklusive Erkrankung</i>
PVR.....	<i>Pulmonal vaskulärer Widerstand</i>
RAP.....	<i>Rechtsatrialer Druck</i>
SAPH	<i>Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Sarkoidose</i>
sGC.....	<i>- Stimulator der löslichen Guanylatzyklase</i>
SiSi.....	<i>Sildenafil und Sitaxentan</i>
TPG	<i>Transpulmonaler Druckgradient</i>
TTE	<i>Transthorakale Echokardiografie</i>
V-/P-Szintigrafie	<i>Ventilations-/Perfusions-Szintigrafie</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>
ZVD	<i>Zentralvenöse Druck</i>

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Definition der PH [52]	4
Abbildung 2: Klassifikation der PH aktualisiert durch den ESC/ERS 2015 [52]	5
Abbildung 3: Symptome der PH [164, 174]	10
Abbildung 4: Diagnostisches Vorgehen nach ERS/ESC bei Verdacht auf PH [52]	12
Abbildung 5: vorgeschlagener diagnostischer Algorithmus der Kölner Konsensus Konferenz 2016 [114]	14
Abbildung 6: Dilatation des Rechten Ventrikel und rechten Atrium bei pulmonaler Hypertonie im apikalen Vierkammerblick (transthorakale Echokardiografie) [123]	16
Abbildung 7: Abschätzung des systolischen pulmonal arteriellen Druckes über einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (transthorakale Echokardiografie) [123]	16
Abbildung 8: Risikostratifizierung für PAH-Patienten [99]	20
Abbildung 9: Therapiealgorithmus nach ESC-Empfehlungen modifiziert nach Kölner- Konsensus-Konferenz von 2015 [97]	30
Abbildung 10: Altersverteilung der Studienpopulation	43
Abbildung 11: Geschlechterverteilung bei PAH und NICHT-PAH Patienten	44
Abbildung 12: Verteilung der Patienten nach der Dana-Point-Klassifikation von 2008 auf die PH-Klassen	44
Abbildung 13: Verteilung innerhalb der Diagnosegruppe 1	45
Abbildung 14: Gruppenverteilung bei Firstline	47
Abbildung 15: Gruppenverteilung bei Secondline	49
Abbildung 16: Gruppenverteilung bei Thirdline	50
Abbildung 17: Zeit auf Monotherapie	57
Abbildung 18: Gründe für einen Therapieabbruch	58
Abbildung 19: Mortalitätsanalyse	59
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens	60
Abbildung 21: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Therapiegruppen bei Firstline	61
Abbildung 22: Überlebenskurve der Firstline-Gruppe nach 1. Therapieerweiterung (Secondline-Gruppen)	62
Abbildung 23: Überlebenskurve nach Start der Secondline-Therapie	63
Abbildung 24: Gesamtüberleben nach Start der SiSi-Kombinationstherapie	64
Abbildung 25: Verteilung der Todesursachen	65

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien zu Kombinationstherapien bei Pulmonale Hypertonie	35
Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Baseline.....	46
Tabelle 3: Charakteristika der Gruppen bei Firstline	47
Tabelle 4: Mittelwerte/Mediane der Parameter in den Therapiegruppen 3 Monate vor First line.....	48
Tabelle 5: Kreuztabelle der Therapiegruppen aus First- und Secondline	51
Tabelle 6: Surrogatmarker im gesamten Therapieverlauf	52
Tabelle 7: Veränderung während Firstline	53
Tabelle 8: Veränderung während Secondline	55
Tabelle 9: Veränderung während Thirdline	56
Tabelle 10: Überlebensraten der Firstline-Therapiegruppen	61
Tabelle 11: Überlebensraten der Firstline-Patienten nach Secondline-Therapiegruppen	62
Tabelle 12: Überlebensraten der Secondline-Therapiegruppen	63
Tabelle 13: Ereignisraten und Zeitdauer während der Mono- oder Kombinationstherapie	76

14. Literaturverzeichnis

1. Abenhaim, L., T. Higenbottam, and S. Rich, International Primary Pulmonary Hypertension Study. *Br Heart J*, 1994. 71(3): p. 303.
2. Abraham, D. and M. Dashwood, Endothelin--role in vascular disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. 47 Suppl 5: p. v23-4.
3. Andersen, K.H., et al., Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 31(4): p. 373-80.
4. Auger, W.R., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 2007. 28(1): p. 255-69, x.
5. Auger, W.R., et al., Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ*. 2(2): p. 155-62.
6. Austin, C., et al., High-risk echocardiographic features predict mortality in pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J*, 2017. 189: p. 167-176.
7. Badesch, D.B., et al., Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S55-66.
8. Badesch, D.B., et al., Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004. 126(1 Suppl): p. 35S-62S.
9. Barst, R.J., et al., A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1996. 334(5): p. 296-301.
10. Barst, R.J., et al., Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 169(4): p. 441-7.
11. Barst, R.J., et al., Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med*, 1994. 121(6): p. 409-15.
12. Barst, R.J., et al., Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 30(6): p. 632-43.
13. Barst, R.J., et al., Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(10): p. 2049-56.
14. Behr, J., Pulmonary hypertension in lung diseases. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. 133 Suppl 6: p. S196-8.
15. Benza, R.L., et al., Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant*, 2011. 30(12): p. 1327-33.
16. Bielecka-Dabrowa, A., et al., Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*.
17. Bishop, B.M., V.F. Mauro, and S.J. Khouri, Practical considerations for the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacotherapy*. 32(9): p. 838-55.
18. Böhm, S., Typ-1-Diabetes – immer noch kostet er zu viele Lebensjahre. *Medscape*, 2013.
19. Bonderman, D., et al., Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized,

-
- placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*, 2013. 128(5): p. 502-11.
20. Borgeson, D.D., et al., Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr*, 1996. 9(6): p. 832-7.
 21. Bosnic-Anticevich, S., et al., The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017. 12: p. 59-71.
 22. Boswell-Smith, V., D. Spina, and C.P. Page, Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol*, 2006. 147 Suppl 1: p. S252-7.
 23. Brown, L.M., et al., Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*, 2011. 140(1): p. 19-26.
 24. Cannillo, M., et al., Supraventricular Arrhythmias in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*, 2015. 116(12): p. 1883-9.
 25. Chaouat, A., et al., Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 172(2): p. 189-94.
 26. Charters, A.D. and C. Baker Wde, Primary pulmonary hypertension of unusually long duration. *Br Heart J*, 1970. 32(1): p. 130-3.
 27. Chin, K.M. and L.J. Rubin, Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(16): p. 1527-38.
 28. Chin, K.M., et al., Central venous blood oxygen saturation monitoring in patients with chronic pulmonary arterial hypertension treated with continuous IV epoprostenol: correlation with measurements of hemodynamics and plasma brain natriuretic peptide levels. *Chest*, 2007. 132(3): p. 786-92.
 29. Correale, M., et al., Ivabradine in pulmonary arterial hypertension: can we delay the need for parenteral prostanoid therapy? *Clin Res Cardiol*.
 30. Cournand, A., et al., Measurement of Cardiac Output in Man Using the Technique of Catheterization of the Right Auricle or Ventricle. *J Clin Invest*, 1945. 24(1): p. 106-16.
 31. Coyne, T.C.K., W. , No Clinical Interaction between Sitaxsentan and Sildenafil. 2006 International PHA Conference and Scientific Sessions, 2006.
 32. Cracowski, J.L. and H.H. Leuchte, The potential of biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 110(6 Suppl): p. 32S-38S.
 33. D'Alonzo, G.E., et al., Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 1991. 115(5): p. 343-9.
 34. Denton, C.P., et al., Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(2): p. 239-43.
 35. directors, t.A.B.o., ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(1): p. 111-7.
 36. Don, G.W., et al., Ironic case of hepatic dysfunction following the global withdrawal of sitaxentan. *Intern Med J*. 2012. 42(12): p. 1351-4.
 37. Dresdale, D.T., M. Schultz, and R.J. Michtom, Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med*, 1951. 11(6): p. 686-705.
 38. Dresdale, D.T., R.J. Michtom, and M. Schultz, Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med*, 1954. 30(3): p. 195-207.
 39. Dupuis, J. and M.M. Hoeper, Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 31(2): p. 407-15.

-
40. Escribano-Subias, P., et al., Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012. 40(3): p. 596-603.
 41. Ewert, R., et al., A case series of patients with severe pulmonary hypertension receiving an implantable pump for intravenous prostanoid therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. 186(11): p. 1196-8.
 42. Ewert, R., et al., Intravenous treprostinil infusion via a fully implantable pump for pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol*, 2017.
 43. Eyries, M., et al., EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*, 2013. 46(1): p. 65-9.
 44. Farber, H.W. and S. Gibbs, Under pressure: pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir Rev*, 2015. 24(138): p. 665-73.
 45. Fedullo, P.F., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*, 2000. 21(6): p. 563-74.
 46. Filusch, A., et al., High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 119(5): p. 207-13.
 47. Fishman, A.P., State of the art: chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis*, 1976. 114(4): p. 775-94.
 48. Frost, A.E., et al., Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2015. 34(11): p. 1366-75.
 49. Frost, A.E., et al., The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*, 2010. 139(1): p. 128-37.
 50. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, Primary pulmonary hypertension. *Lancet*, 1998. 352(9129): p. 719-25.
 51. Galie, N., A. Manes, and A. Branzi, The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*, 2004. 61(2): p. 227-37.
 52. Galie, N., et al., ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2015. 37(1): p. 67-119.
 53. Galie, N., et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009. 30(20): p. 2493-537.
 54. Galie, N., et al., Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2015. 373(9): p. 834-44.
 55. Galie, N., et al., Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 32(4): p. 386-7.
 56. Galie, N., et al., PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2015. 45(5): p. 1314-22.
 57. Galie, N., et al., Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005. 353(20): p. 2148-57.
 58. Galie, N., et al., Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009. 119(22): p. 2894-903.

-
59. Galie, N., et al., Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 371(9630): p. 2093-100.
 60. Gall, H., et al., The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*, 2017; 36(9):957-967.
 61. Ghio, S., et al., Left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension riociguat trial (LEPHT): rationale and design. *Eur J Heart Fail*. 14(8): p. 946-53.
 62. Ghofrani, H.A., et al., Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr*. 135 Suppl 3: p. S87-101.
 63. Ghofrani, H.A., et al., Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*, 2002. 136(7): p. 515-22.
 64. Ghofrani, H.A., et al., Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(9): p. 1171-7.
 65. Ghofrani, H.A., et al., Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*, 2016. 4(5): p. 361-71.
 66. Ghofrani, H.A., et al., Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J*, 2010. 36(4): p. 792-9.
 67. Ghofrani, H.A., et al., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013. 369(4): p. 319-29.
 68. Ghofrani, H.A., et al., Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013. 369(4): p. 330-40.
 69. Ghofrani, H.A., G. Simonneau, and L.J. Rubin, Riociguat for pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013. 369(23): p. 2268.
 70. Gholam, P., et al., Successful treatment of systemic-sclerosis-related digital ulcers with a selective endothelin type A receptor antagonist (sitaxentan). *Dermatology*, 2009. 219(2): p. 171-3.
 71. Gibbs, D.J.S.R., Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*, 2008. 63 Suppl 2: p. ii1-ii41.
 72. Greiser, E. and K. Gahl, [Causality demonstration of primary vascular pulmonary hypertension induced by aminorex fumarate]. *Verh Dtsch Ges Inn Med*, 1972. 78: p. 1073-6.
 73. Grigioni, F., et al., Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2006. 25(10): p. 1241-6.
 74. Grunig, E., et al., [Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr*. 135 Suppl 3: p. S67-77.
 75. Guyatt, G.H., et al., The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*, 1985. 132(8): p. 919-23.

-
76. Hachulla, E., et al., Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(12): p. 3792-800.
 77. Haeck, M.L., et al., Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012. 5(5): p. 628-36.
 78. Hans-Joachim Schäfer, W.S., *Pulmonale Hypertonie*. Berlin Blackwell Wissenschaftsverlag, ISBN 3-89412-483-0, 2001.
 79. Hareendran, A., et al., Proposing a standardized method for evaluating patient report of the intensity of dyspnea during exercise testing in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 7: p. 345-55.
 80. Held, M., et al., [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. 139(33): p. 1647-52.
 81. Held, M., et al., Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*, 2014. 87(5): p. 379-87.
 82. Heresi, G.A., et al., CXC-chemokine ligand 10 in idiopathic pulmonary arterial hypertension: marker of improved survival. *Lung*. 188(3): p. 191-7.
 83. Herrera, S., et al., Survival of patients with pulmonary arterial hypertension after the advent of specific pulmonary vasodilator therapies. *Rev Med Chil*, 2016. 144(7): p. 829-36.
 84. Higenbottam, T., et al., Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet*, 1984. 1(8385): p. 1046-7.
 85. Hoepfer MM, et al., Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006 Oct;28(4):691-4
 86. Hoepfer MM, et al., RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3):1602425.
 87. Hoepfer, M., MHH Hannover; Pittrow, D., TU Dresden; Huscher, D., DRFZ Berlin; Smolla, M., GWT-TUD, Dresden., Prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension annual report 2010.
 88. Hoepfer, M.M., Pulmonary hypertension - historical development, current therapy and perspectives. *Pneumologie*.2010. 64(9): p. 577-82.
 89. Hoepfer, M.M., D. Huscher, and D. Pittrow, Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*. 2016. 203: p. 612-3.
 90. Hoepfer, M.M., et al., A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*, 2016. 4(4): p. 306-22.
 91. Hoepfer, M.M., et al., Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J*, 2003. 22(2): p. 330-4.
 92. Hoepfer, M.M., et al., Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009. *Pneumologie*. 64(7): p. 401-14.
 93. Hoepfer, M.M., et al., Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*.
 94. Hoepfer, M.M., et al., Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2005. 26(5): p. 858-63.

-
95. Hoeper, M.M., et al., Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*, 127(10): p. 1128-38.
 96. Hoeper, M.M., et al., Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One*, 2015. 10(12): p. e0141911.
 97. Hoeper, M.M., et al., Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. 141(S 01): p. S33-S41.
 98. Hoeper, M.M., The new definition of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009. 34(4): p. 790-1.
 99. Hoeper, MM, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 1;272S:37-45.
 100. Holcomb, B.W., Jr., et al., Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*, 2000. 118(6): p. 1671-9.
 101. Huitema, M.P., et al., Pulmonary hypertension complicating pulmonary sarcoidosis. *Neth Heart J*, 2016. 24(6): p. 390-9.
 102. Humbert, M., et al., Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*, 2004. 24(3): p. 353-9.
 103. Humbert, M., et al., Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(9): p. 1023-30.
 104. Humbert, M., et al., Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*, 2016. 76(2): p. 422-426.
 105. Humbert, M., O. Sitbon, and G. Simonneau, Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2004. 351(14): p. 1425-36.
 106. Hurdman, J., et al., Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J*, 2012. 41(6): p. 1292-301.
 107. Jiang, X., et al., Hemodynamic variables and clinical features correlated with serum uric acid in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chin Med J (Engl)*, 2008. 121(24): p. 2497-503.
 108. Jing, Z.C., et al., Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2009. 33(6): p. 1354-60.
 109. Kahler, C.M., et al., Successful treatment of portopulmonary hypertension with the selective endothelin receptor antagonist Sitaxentan. *Wien Klin Wochenschr*, 2011. 123(7-8): p. 248-52.
 110. Keogh, A., et al., Survival after the initiation of combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: an Australian collaborative report. *Intern Med J*, 2010. 41(3): p. 235-44.
 111. Kessler, R., et al., Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159(1): p. 158-64.
 112. Kittipovanonth, M., et al., Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. 21(9): p. 1035-41.
 113. Klawki, R., COMPERA-Register: Orale Kombinationstherapien verbessern Überlebenschancen bei pulmonaler Hypertonie. *Medscape*, 2013.
 114. Kovacs, G., et al., Clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018. 272S:11-19.

-
115. Kovacs, G., et al., Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*, 2009. 34(4): p. 888-94.
 116. Kowalczyk, A., et al., The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2015. 63(1): p. 41-52.
 117. Kumpers, P., et al., Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 31(18): p. 2291-300.
 118. Lajoie, A.C., et al., Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2016. 4(4): p. 291-305.
 119. Lam, C.S., et al., Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(13): p. 1119-26.
 120. Langleben, D. and P. Cacoub, A review of STRIDE-2 and STRIDE-2X: the case for selective endothelin receptor blockade. *Eur J Clin Invest*, 2009. 39 Suppl 2: p. 27-31.
 121. Langleben, D., et al., STRIDE 1: effects of the selective ET(A) receptor antagonist, sitaxsentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previous pulmonary arterial hypertension trials. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004. 44 Suppl 1: p. S80-4.
 122. Lankeit, M., et al., Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 31(5): p. 1024-9.
 123. Leschke, M., et al., Diagnostics in pulmonary hypertension. *Internist (Berl)*. 2009. 50(9): 1086, 1088-1090, 1092-1100.
 124. Leuchte HH, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 1;272S:20-29.
 125. Leuchte, H.H., et al., Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(5): p. 764-70.
 126. Ling, Y., et al., Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. 186(8): p. 790-6.
 127. Lopez Reyes, R., et al., Clinical characteristics and survival of patients with pulmonary hypertension: a 40-month mean follow-up. *Clin Respir J*, 2015. 11(1): p. 103-112.
 128. Lorenzen, J.M., et al., Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest*. 139(5): p. 1010-7.
 129. Machado, R.D., et al., Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S32-42.
 130. 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.
 131. MacIntyre, I.M., et al., Sitaxsentan sodium for pulmonary hypertension. *Drugs Today (Barc)*, 2008. 44(8): p. 585-600.
 132. Maeder, M.T., et al., Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Swiss Med Wkly*, 2017. 147: p. w14395.
 133. Magliano, M., D.A. Isenberg, and J. Hillson, Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases: where are we now? *Arthritis Rheum*, 2002. 46(8): p. 1997-2009.

-
134. Marques-Alves, P., et al., Real-world, long-term survival of incident patients with pulmonary arterial hypertension. *Rev Port Pneumol* (2006), 2017. 23(3): p. 124-131.
 135. McLaughlin, V., et al., Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2015. 46(2): p. 405-13.
 136. McLaughlin, V.V., A. Shillington, and S. Rich, Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 2002. 106(12): p. 1477-82.
 137. McLaughlin, V.V., et al., ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(17): p. 1573-619.
 138. McLaughlin, V.V., et al., Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 55(18): p. 1915-22.
 139. McLaughlin, V.V., et al., Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(11): p. 1257-63.
 140. McLaughlin, V.V., Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest*, 2006. 36 Suppl 3: p. 10-5.
 141. Meszaros, J.G., et al., Identification of G protein-coupled signaling pathways in cardiac fibroblasts: cross talk between G(q) and G(s). *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000. 278(1): p. C154-62.
 142. Mezosi, E., L. Bajnok, and K. Toth, [The heart as an endocrine organ]. *Orv Hetil*. 153(51): p. 2041-7.
 143. Miyamoto, S., et al., Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161(2 Pt 1): p. 487-92.
 144. Montani D, et al., Pulmonary veno-occlusive disease..*Eur Respir J*. 2016 May; 47(5):1518-34
 145. Nagaya, N., et al., Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(1): p. 202-8.
 146. Nelson, H.S., Inhalation devices, delivery systems, and patient technique. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016. 117(6): p. 606-612.
 147. Nickel, N., et al., Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 178(5): p. 534-41.
 148. Ogawa, A., K. Ejiri, and H. Matsubara, Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci*. 118(2): p. 414-9.
 149. Ogawa, A., K. Miyaji, and H. Matsubara, Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Respir Med*, 2017. 131: p. 215-219.
 150. Okada, O., et al., Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med*, 1999. 38(1): p. 12-6.

-
151. Olschewski, H., et al., Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Clin Res Cardiol*, 2007. 96(5): p. 301-30.
 152. Olschewski, H., et al., Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Pneumologie*, 2006. 60(12): p. 749-71.
 153. Olschewski, H., et al., Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002. 347(5): p. 322-9.
 154. Olsson, K.M., et al., Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*, 2014. 129(1): p. 57-65.
 155. Opitz, C.F. and L.J. Rubin, Acute vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension: must we take NO for the answer? *Eur Respir J*, 2009. 33(6): p. 1247-9.
 156. Opitz, C.F., et al., Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 68(4): p. 368-78.
 157. Oswald-Mammosser, M., et al., Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*, 1995. 107(5): p. 1193-8.
 158. Oudiz, R.J., et al., Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol*. 60(8): p. 768-74.
 159. Paciocco, G., et al., Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2001. 17(4): p. 647-52.
 160. Paul, G.A., et al., Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol*, 2005. 60(1): p. 107-12.
 161. Peacock, A.J., et al., An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007. 30(1): p. 104-9.
 162. Pengo, V., et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004. 350(22): p. 2257-64.
 163. Pepke-Zaba, J., et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011. 124(18): p. 1973-81.
 164. Petkov V, Doberer D, Pulmonale Hypertonie *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension* 2003; 7 (3): 7-14
 165. Pittrow, D., et al., International, prospective register for the documentation of first-line and maintenance therapy in patients with pulmonary hypertension (CompERA-XL). *Dtsch Med Wochenschr*, 2009. 134 Suppl 5: p. S173-5.
 166. Pulido, T., et al., Interaction of acenocoumarol and sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest*, 2009. 39 Suppl 2: p. 14-8.
 167. Pulido, T., et al., Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013. 369(9): p. 809-18.
 168. Pullamsetti, S., et al., Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J*, 2005. 19(9): p. 1175-7.
 169. Rajasekhar, D., et al., Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors. *Indian Heart J*, 1994. 46(3): p. 165-70.

-
170. Reesink, H.J., et al., Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. 133(2): p. 510-6.
 171. Reichenberger, F., Ghofrani, H. A., Voswinckel, R., Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. <<https://www.my-cme.de/arztcme/elearning/pah-diagnostik-video/?page=lernmodul/einfuehren-und-positionieren>>2009.
 172. Resten, A., et al., Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. 183(1): p. 65-70.
 173. Rezaee, M.E., et al., Combined Post- and Precapillary Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure. *Clin Cardiol*, 2016. 39(11): p. 658-664.
 174. Rich, S., et al., Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*, 1987. 107(2): p. 216-23.
 175. Romberg, E.v., Sklerose der Lungenarterie. *Deutsches Arch. klin. Med.*, 1891(48): p. 197-206.
 176. Rubin, L.J., et al., Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002. 346(12): p. 896-903.
 177. Rubin, L.J., et al., Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*, 2011. 140(5): p. 1274-1283.
 178. Rubin, L.J., et al., Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*, 2015. 45(5): p. 1303-13.
 179. Ruiz, M.J., et al., Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary arterial hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experience. *J Heart Lung Transplant*, 2006. 25(11): p. 1353-7.
 180. Sachdev, A., et al., Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 139(6): p. 1299-1309.
 181. Säleby J, et al. Angiogenic and inflammatory biomarkers in the differentiation of pulmonary hypertension. *Scand Cardiovasc J*. 2017 Oct;51(5):261-270
 182. Sandoval, J., et al., Safety and efficacy of sitaxsentan 50 and 100 mg in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012. 25(1): p. 33-9.
 183. Scott, L.J., Sitaxentan: in pulmonary arterial hypertension. *Drugs*, 2007. 67(5): p. 761-70; discussion 771-2.
 184. Seeger, W., et al., Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(25 Suppl): p. D109-16.
 185. Shapiro, S., et al., Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Chest*. 2011. 141(2): p. 363-73.
 186. Simonneau, G., et al, Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1801913.
 187. Simonneau, G., et al., Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008. 149(8): p. 521-30.
 188. 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.
 189. Simonneau, G., et al., Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S43-54.

-
190. Simonneau, G., et al., Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
 191. Sitbon O., M.C., Picard F., Prevot G., Bergot E., Cottin V., Bauer F., Degano B., Gressin V., Clerson P., Simonneau G., Initial Combination Therapy with Macitentan and Tadalafil in Newly Diagnosed Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the OPTIMA Trial ATS, 2017.
 192. Sitbon, O., et al., Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(4): p. 780-8.
 193. Sitbon, O., et al., Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005. 111(23): p. 3105-11.
 194. Sitbon, O., et al., Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2015. 373(26): p. 2522-33.
 195. Sitbon, O., et al., Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study, *European Respiratory Journal* 2014 43: 1691-1697
 196. Solway, S., et al., A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*, 2001. 119(1): p. 256-70.
 197. Speich, R., et al., Efficacy and Safety of Long-Term Imatinib Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration*, 2015. 89(6): p. 515-24.
 198. Speich, R., et al., Weaning from intravenous prostanoids and normalization of hemodynamics by long-term imatinib therapy in severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pharm*, 2014. 36(2): p. 256-60.
 199. Stahler, G., [Specific drugs for the treatment of pulmonary arterial hypertension - current status]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. 133 Suppl 6: p. S183-6.
 200. Stavros, F., W.G. Kramer, and M.R. Wilkins, The effects of sitaxentan on sildenafil pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2010. 69(1): p. 23-6.
 201. Strange, G., et al., Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ*, 2013. 3(1): p. 89-94.
 202. Tapson, V.F., et al., Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest*, 2012. 142(6): p. 1383-1390.
 203. Tapson, V.F., et al., Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest*, 2013. 144(3): p. 952-958.
 204. Tiede, S.L., et al., New potential diagnostic biomarkers for pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2015. 46(5): p. 1390-6.
 205. Tongers, J., et al., Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 2007. 153(1): p. 127-32.
 206. Trelle, E., Benign, idiopathic pulmonary hypertension? Two further cases of unusually long duration. *Acta Med Scand*, 1973. 193(1-2): p. 137-43.
 207. Trip, P., et al., Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J*, 2013. 42(6): p. 1575-85.

-
208. Tudorache, I., et al., Lung transplantation for severe pulmonary hypertension--awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling. *Transplantation*, 2015. 99(2): p. 451-8.
 209. Urisman, A., et al., Rapidly progressive pulmonary venoocclusive disease in young women taking oral contraceptives. *J Heart Lung Transplant*. 31(9): p. 1031-6.
 210. Valerio, C.J., et al., Clinical experience with bosentan and sitaxentan in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. 49(11): p. 2147-53.
 211. Ventetuolo, C.E., et al., Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2013. 43(2): p. 523-30.
 212. Verhaar, M.C., et al., Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation*, 1998. 97(8): p. 752-6.
 213. Warwick, G., P.S. Thomas, and D.H. Yates, Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 32(2): p. 503-12.
 214. Wensel, R., et al., Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 2002. 106(3): p. 319-24.
 215. Wilkins, M.R., et al., Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 32(1): p. 198-209.
 216. Wood, P., Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J*, 1958. 20(4): p. 557-70.
 217. Yasunobu, Y., et al., End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2005. 127(5): p. 1637-46.
 218. Zimmers, T.A., et al., Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock*, 2005. 23(6): p. 543-8.

15. Anhang



**TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DRESDEN**



Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Ethikkommission

TU Dresden, Medizinische Fakultät
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Herrn
Prof. Dr. med. David Pittrow
3 P Consulting
Höhenweg 13
82229 Seefeld

Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Wilhelm Kirch
Vorsitzender der Ethikkommission

Bearbeiterin: Annett Schulze / Anka Herbst
Telefon: 0351 458-2992
Telefax: 0351 458-4369
E-Mail: ethikkommission@mailbox.tu-dresden.de

Dresden, 26.03.2010

Studie: Retrospektive Datenerfassung von Patienten unter Sitaxentan/Sildenafil-Kombinationstherapie
Unser AZ: EK 35012010 (*bitte stets angeben!*)
Antragsteller: Institut für Klinische Pharmakologie

Eingangsbestätigung

- Anschreiben an unsere Ethikkommission vom 25.03.2010
- Überarbeitetes Studienprotokoll, Datum 11.1.2010
- Überarbeitetes Antragsformular vom 25.03.2010
- Kopie unserer Stellungnahme vom 26.02.2010
- Einwilligungserklärung

Sehr geehrter Herr Prof. Pittrow,

hiermit bestätigen wir Ihnen Erhalt und Kenntnisnahme der aufgeführten Unterlagen zu o. g. Studie und bedanken uns für Ihr Schreiben vom 25.03.2010.

Den Auflagen der Ethik-Kommission gemäß unserem Votum der Sitzung vom 19.01.2010 wurde vollständig nachgekommen. Gegen die Durchführung der vorgenannten Studie bestehen von Seiten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden keine Bedenken.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission Sie darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung der Studie bei allen teilnehmenden Ärzten liegt.

*Änderungen in Organisation und Ablauf der klinischen Prüfung (einschließlich Änderungen des Versicherungsschutzes) sind der Ethikkommission umgehend mitzuteilen und **die geänderten Passagen müssen deutlich kenntlich gemacht werden**, da sich das Votum der Sitzung vom 19.01.2010 nur auf die bisher vorgelegten Unterlagen bezieht.*

Wir möchten Sie bitten, uns zu gegebener Zeit einen Jahresbericht zu übersenden.

Mit freundlichen Grüßen

Priv.Do. Dr. med. H. Theilen
Stellv. Vorsitzender d. Ethikkommission

Postadresse
Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Ethikkommission
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Besucheradresse
Sekretariat: Fiedlerstr. 27
Dekanatsgebäude, Haus 40
Zi.: 110

Internet
<http://www.ek.med.tu-dresden.de/>



Medizinische Klinik
Paul-Meimberg-Str. 5
35959 Giessen

Studienleiter Prof. Dr. Ghofrani

Ansprechpartner:
Dr. H. Tiede, Melanie Thamm,
Claudia Heinrich

Einverständniserklärung

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin,

Im Rahmen einer Doktorarbeit benötigen wir einige Ihrer Daten aus der Datenbank zu vergangenen Katheteruntersuchungen, Briefen, Laborergebnissen und ähnlichem um in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie der Pulmonalen Hypertonie und den Einschluss verschiedener Patientengruppen zu überprüfen.

Wir bitten um ihr freundliches Einverständnis, damit wir Patienten mit Luftnot in Zukunft besser helfen können. Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Mithilfe und wünschen Ihnen alles Gute.

(Datum, Ort)

(Unterschrift Patient)

(Datum, Ort)

(Unterschrift Arzt)

Zentrum:	<input type="checkbox"/> MHH	<input type="checkbox"/> Gießen	<input type="checkbox"/> anderes _____
Patientennummer	_ _ _		
Bogen ausgefüllt durch _____	(Name in Druckbuchstaben) am		_ _ / _ _ /2010 Tag Monat

Dokumentationsbogen (Baseline/Erstdiagnose)

1. Einschlusskriterien erfüllt?

- Patienten mit PAH oder nicht-PAH-Formen der PH
 Schriftliche Einverständniserklärung liegt vor

Demographie

Geburtsjahr |_|_|_|_|_| Geschlecht männlich weiblich

Basiswerte

Erstmalige PH-Diagnose |_|_|/|_|_|_|_|_|
 Monat Jahr

Klassifikation

- IPAH
 PAH-CTD
 Systemische Sklerose
 andere
- PAH-CHD Kurzbeschreibung: _____
 PAH-HIV
 Portopulmonale Hypertonie
 PH-Linksherzerkrankungen
 CTEPH
- PH-COPD
 PH-ILD
 PH-Sarkoidose
 PH assoziiert mit anderen Lungenerkrankungen
- andere: _____
 Terminologie gemäß Dana Point-Klassifikation 2008 verwenden

2. Messungen beim letzten Besuch vor Therapie mit Sildenafil oder Sitaxentan

Hämodynamik gemessen am |_|_|/|_|_|_|_|_|
 Monat Jahr

- Rechtsherzkatheter Kein Rechtsherzkatheter

RAP	□□□ mmHg	PAPm	□□□ mmHg
PCWP	□□□ mmHg	PVR	□□□□□ dyn/sec/cm ⁵
CO	□□□,□ l/min	CI	□□□,□ l/min/m ²
SvO ₂	□□□ %	SVR	□□□□□ dyn/sec/cm ⁵
SAPm	□□□□ mmHg		

NYHA-Klasse I II III IV
 6-min Gehstrecke □□□□ m gemessen am □□□/□□□/□□□□□□
 Tag Monat Jahr

Labor

AST	□□□ U/l	ALT	□□□ U/l
Bilirubin	□□□,□ mg/dl oder □□□□ μmol/l		
Kreatinin	□□□,□ mg/dl oder □□□□ μmol/l		
Hb	□□□,□ mg/dl		
BNP	□□□□ pg/ml		
NT-proBNP	□□□□□ pg/ml		

3. Therapiebeginn mit Sildenafil und/oder Sitaxentan

Sildenafil nein ja, seit □□□/□□□□□□ Dosierung ____ mg/d
 Sitaxentan nein ja, seit □□□/□□□□□□ Dosierung ____ mg/d

Weitere PH-Medikation Prostanoiden seit □□□/□□□□□□ Dosierung ____ Einheit ____
 Monat Jahr
 andere _____

4. Komedikation

Orale Antikoagulation nein Phenprocoumon Warfarin andere: _____
 Digitalis nein ja
 Diuretika nein ja
 Calcium-Antagonisten nein ja
 O₂-Therapie nein ja

Ergänzende Informationen:

Zentrum:	<input type="checkbox"/> MHH	<input type="checkbox"/> Gießen	<input type="checkbox"/> anderes _____
Patientennummer	_ _ _		
Bogen ausgefüllt durch _____	(Name in Druckbuchstaben) am		_ _ / _ _ /2010 Tag Monat

Follow-Up Bogen

Termin der Follow-up Visite |_|_|/|_|_|_|_|
Monat Jahr

1. Aktuelle PAH-Medikation

Änderungen der PAH-Therapie seit vorheriger Visite (Sildenafil oder Sitaxentan)?

nein ja

Sildenafil: nein ja, seit |_|_|/|_|_|_|_| Dosierung ____ mg/d

Sitaxentan: nein ja, seit |_|_|/|_|_|_|_| Dosierung ____ mg/d
Monat / Jahr

Weitere PH-Medikation nein ja, Prostanoiden seit |_|_|/|_|_|_|_|
Dosierung ____ Einheit ____

ja, andere _____

Falls zutreffend: warum Initiierung der Sildenafil/Sitaxentan-Kombinationstherapie?

Klinische Verschlechterung

Unzureichendes Ansprechen auf Monotherapie, ohne klinische Verschlechterung, d.h. Therapieziele nicht erreicht

anderer Grund: _____

Falls zutreffend: warum wurde die Therapie abgebrochen?

Klinische Verschlechterung

Unzureichendes Ansprechen

Unverträglichkeit: _____

anderer Grund: _____

2. Messungen beim aktuellen Besuch unter Sildenafil- und/oder Sitaxentan-Behandlung

Hämodynamik gemessen am |_|_|/|_|_|_|_|
Monat/Jahr

Rechtsherzkatheter Kein Rechtsherzkatheter

RAP |_|_| mmHg

PAPm |_|_| mmHg

PCWP |_|_| mmHg

PVR |_|_|_|_| dyn/sec/cm⁵

CO l/min CI l/min/m²
 SvO₂ %
 SAPm mmHg SVR dyn/sec/cm⁵

NYHA-Klasse I II III IV
 6-min Gehstrecke m

Labor (letzte verfügbare Werte)

AST U/l ALT U/l
 Bilirubin mg/dl oder μmol/l
 Kreatinin mg/dl oder μmol/l
 Hb mg/dl
 BNP pg/ml
 NT-proBNP pg/ml

3. Komedikation

Orale Antikoagulation nein Phenprocoumon Warfarin andere: _____
 Digitalis nein ja
 Diuretika nein ja
 Calcium-Antagonisten nein ja
 O₂-Therapie nein ja

4. Ereignisse keines

Tod (am: / /). Todesursache: _____)
 Hospitalisierung wegen PAH: Tage
 Abbruch der Therapie wegen Unwirksamkeit. Welche neue Therapie?

 Abbruch der Therapie wegen Unverträglichkeit. Welche neue Therapie?

 Notwendigkeit einer parenteralen Prostanoid-Therapie
 Transplantation
 andere: _____

Wurde Patient weiter behandelt? ja
 nein (lost-to-follow-up, Ende der Dokumentation)

Ergänzende Informationen:

16. Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

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

Ort, Datum

Unterschrift

Zudem möchte ich hiermit erklären, dass die in dieser Dissertation gewählte männliche Form sich immer zugleich auf weibliche und diverse Geschlechtsentitäten bezieht, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Unterschrift

17. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ardeschir Ghofrani für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine wertvollen wissenschaftlichen Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Henning Gall für seine exzellente Betreuung bis zur Fertigstellung der Doktorarbeit, für seine zahlreichen und fachlichen Anregungen sowie seine stets geduldige Unterstützung bei der statistischen Analyse und Datenauswertung.

Ein weiterer Dank gilt dem Team der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie für die jahrelange stets freundliche und fachlich kompetente Zusammenarbeit.

Ich danke meinen Eltern, dass sie mir meine Ausbildung ermöglicht und mich auf dieser Reise stets unterstützend begleitet haben. Meinen Geschwistern Stefanie und Franziska und ihren Partnern für die humorvolle Ermutigung zur Fertigstellung dieser Arbeit. Meinen Omas Helga und Brigitte für die wiederholte neugierige Nachfrage und Ermutigung.

Der größte Dank geht an meine Männer, Luis und Tobias.