

DER PRÄDIKTIVE WERT DES 6-MINUTEN-GEHTESTS  
UND DAVON ABGELEITETER INDIZES IN HINBLICK AUF  
NOTWENDIGKEIT EINER KOMBINATIONSTHERAPIE BEI  
PATIENTEN MIT PULMONAL-ARTERIELLER HYPERTONIE

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von David Korte  
aus Essen

Gießen 2016

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik II  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Leiter: Prof. Dr. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. Robert Voswinckel

Gutachter: Prof. Dr. Christian Hamm

Tag der Disputation: 26.9.2017

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Pulmonale Hypertonie .....	1
1.1.1	Definition .....	1
1.1.2	Geschichte .....	1
1.1.3	Klassifikation .....	2
1.2	Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH).....	3
1.2.1	PAH-Register .....	3
1.2.2	Epidemiologische Daten .....	4
1.2.3	Idiopathische PAH (IPAH) .....	5
1.2.4	Erbliche PAH (HPAH).....	5
1.2.5	Medikamenten- und toxininduzierte Pulmonal-arterielle Hypertonie .....	5
1.2.6	Mit anderen Erkrankungen assoziierte PAH (APAH) .....	6
1.2.7	PH mit signifikanter kapillärer bzw. venöser Beteiligung (PCH, PVOD)..	7
1.2.8	Histopathologie .....	7
1.2.9	Pathogenese und Pathophysiologie .....	7
1.2.10	Klinische Symptomatik und funktioneller Schweregrad .....	10
1.2.11	Diagnostik .....	11
1.2.12	Prognostisch relevante Parameter und Therapieziele.....	15
1.2.13	Unspezifische PAH-Therapie.....	16
1.2.14	Spezifische PAH-Therapie .....	16
1.2.14.1	Prostanoide.....	17
1.2.14.2	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und sGC-Stimulatoren .....	18
1.2.14.3	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten.....	18
1.2.14.4	Behandlungs-Algorithmus und Kombinationstherapie.....	19
1.3	Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) .....	22
1.3.1	Geschichte .....	22
1.3.2	Der 6MWT bei PAH .....	22
1.3.3	Durchführung .....	23
1.3.4	6MWD-Referenzwerte .....	24
1.4	Die Borg-Skala .....	25
1.5	Behandlungsverlauf in der PH-Ambulanz Gießen .....	27
2	Fragestellung .....	28
3	Material und Methodik.....	30
3.1	Patientenkollektiv .....	30
3.1.1	Einschlusskriterien .....	30
3.1.2	Ausschlusskriterien .....	30
3.2	Datenerfassung .....	30
3.2.1	Vorgehensweise .....	31
3.2.1.1	Parameter .....	31
3.2.1.2	Transformation der Borg-Skala .....	32
3.2.1.3	Berechnung von Referenzwert-Indizes.....	33
3.3	Statistische Auswertung .....	33
3.3.1	Deskriptive Statistik .....	33
3.3.2	Analytische Statistik.....	34
4	Ergebnisse .....	36
4.1	Deskriptive Statistik .....	36

4.1.1	Beobachtungszeitraum .....	36
4.1.2	Erstvorstellung ( <i>Baseline</i> ) .....	36
4.1.3	Initiale Monotherapie ( <i>Event1</i> ) .....	38
4.1.4	Reevaluation ( <i>3M</i> ) .....	38
4.1.5	Sequenzielle Therapieerweiterung ( <i>Event2</i> ) .....	39
4.2	Analytische Statistik .....	41
4.2.1	Untersuchung der klinischen Parameter auf ihren diagnostischen Wert...41	41
4.2.1.1	ROC-Analyse des 6MWD-Wertes .....	41
4.2.1.2	ROC-Analyse der nach Enright et al. berechneten Parameter .....	42
4.2.1.3	ROC-Analyse der nach Troosters et al. berechneten Parameter .....	43
4.2.1.4	ROC-Analyse der nach Gibbons et al. berechneten Parameter .....	44
4.2.1.5	Zusammenfassung der AUC-Werte .....	45
4.2.1.6	Berechnung des Youden-Index .....	45
4.2.1.7	Cox-Regressionsanalyse .....	46
4.2.1.8	Kaplan-Meier-Überlebenskurven .....	47
5	Diskussion .....	48
5.1	Methodenkritik .....	48
5.1.1	Datenerhebung .....	48
5.1.2	Datensammlung .....	48
5.1.3	Medikamentöse Therapie .....	49
5.1.4	Zensierte Daten .....	49
5.2	Patientenkollektiv .....	50
5.3	Klinische und hämodynamische Daten .....	51
5.4	Prognose .....	52
5.5	Medikamentöse Therapie .....	52
5.5.1	Therapiebeginn .....	52
5.5.2	Monotherapie und Kombinationstherapie .....	53
5.5.3	Initiale Kombinationstherapie .....	53
5.6	Statistische Analyse .....	54
5.6.1	Youden-Index und ROC-Analyse .....	54
5.6.2	Cox-Regression und Kaplan-Meier-Überlebenskurven .....	55
6	Zusammenfassung .....	56
6.1	Zusammenfassung .....	56
6.2	Abstract .....	59
7	Literaturverzeichnis .....	61
8	Anhang .....	69
8.1	Abkürzungsverzeichnis .....	69
8.2	Abbildungsverzeichnis .....	72
8.3	Tabellenverzeichnis .....	73
8.4	Evidenzgrade .....	73
8.5	Empfehlungsgrade .....	73
9	Erklärung zur Dissertation .....	74
10	Danksagung .....	75

# **1 Einleitung**

## **1.1 Pulmonale Hypertonie**

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine Erkrankung der Lungenstrombahn, charakterisiert durch eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Druckes mit konsekutiver Rechtsherzbelastung, welche langfristig zu Rechtsherzversagen und Tod führen kann [1, 2]. Eine pulmonale Hypertonie auf dem Boden einer zugrunde liegenden Primärerkrankung z.B. kardialen oder pulmonalen Ursprungs (non-PAH) tritt dabei häufiger auf als die Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) [1, 2].

### **1.1.1 Definition**

Als „Pulmonale Hypertonie“ wurde seit der 1. PH-Weltkonferenz (Genf 1973) eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes (mPAP) auf über 25 mmHg in Ruhe oder 30 mmHg unter Belastung bezeichnet [3]. Bei der 4. PH-Weltkonferenz in Dana Point (2008) diskutierte man eine zusätzliche Einteilung in „borderline-“ oder „grenzwertige PH“ (21-25 mmHg in Ruhe) und „manifeste PH“ (über 25 mmHg in Ruhe) [4]. Im Verlauf der Konferenz entschied man sich jedoch, die Definition der Pulmonalen Hypertonie weiter zu vereinfachen, so dass heute kein Belastungskriterium mehr existiert, sondern allein ein  $mPAP \geq 25$  mmHg unter Ruhebedingungen als Diagnosekriterium gilt [5].

### **1.1.2 Geschichte**

Die Erstbeschreibung der Pulmonalen Hypertonie fand im 19. Jahrhundert durch den Leipziger Internisten Ernst Romberg statt, welcher im Jahre 1891 das Krankheitsbild als „Sklerose der Lungenarterie“ bezeichnete [6]. Erst 60 Jahre später wurden durch Dresdale et al. die ersten klinischen Studien und auch medikamentösen Testungen an Patienten veröffentlicht [7, 8]. Im Laufe der Zeit prägte sich der Begriff der „primären Pulmonalen Hypertonie“ (PPH), eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Druckes unklarer Ätiologie bezeichnend [9]. Nachdem über 600 PPH-Fälle in der Literatur bekannt waren, jedoch keine einheitliche Meinung über die Pathogenese der Erkrankung bestand, veröffentlichte Wagenvoort im Jahre 1970 eine Studie über die Pathologie der Lungengefäße von 156 PPH-Patienten. So gelang erstmals eine detaillierte Beschreibung und Zusammenfassung der unterschiedlichen ätiologischen Faktoren für das Krankheitsbild der PPH [10].

Die erste Weltkonferenz für Pulmonale Hypertonie in Genf wurde 1973 durch die WHO initiiert. Man einigte sich auf eine klinische und pathologische Nomenklatur und unterschied nun auch offiziell zwischen einer pulmonalen Druckerhöhung aufgrund nicht ersichtlicher Ursachen (primäre Pulmonale Hypertonie) und einer solchen, auf dem Boden einer bereits bestehenden bekannten Erkrankung entstehend [3].

Um neuen Erkenntnissen Rechnung zu tragen, wurde die Genfer Einteilung während der 2. PH-Weltkonferenz 1998 in Evian erweitert, und fünf aufgrund ihrer Ätiologie zu unterscheidende PH-Subgruppen festgelegt [11].

Diese Aufteilung wurde bis heute in ihren Grundzügen beibehalten, wenngleich sie in den folgenden PH-Weltkonferenzen (Venedig 2003, Dana Point 2008, Nizza 2013) kontinuierlich an neue wissenschaftliche Ergebnisse angepasst wurde [12-14]. Dabei verließ man den Begriff der „primären Pulmonalen Hypertonie“ (PPH) und ersetzte ihn durch „idiopathische Pulmonal-arterielle Hypertonie“ (IPAH).

### 1.1.3 Klassifikation

Seit der 5. PH-Weltkonferenz 2013 in Nizza (Frankreich) werden folgende PH-Subgruppen voneinander unterschieden [14]:

#### 1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1 Idiopathische PAH (IPAH)
- 1.2 Erbliche PAH (HPAH)
  - 1.2.1 BMPR2
  - 1.2.2 ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
  - 1.2.3 unbekannt
- 1.3 Medikamente/Drogen
- 1.4 PAH assoziiert mit (APAH):
  - 1.4.1 Kollagenosen
  - 1.4.2 HIV-Infektion
  - 1.4.3 Portaler Hypertension
  - 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern
  - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1<sup>c</sup> Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH)
- 1<sup>c</sup> Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

#### 2. Pulmonale Hypertonie bei linksventrikulärer Herzerkrankung

- 2.1 Linksventrikuläre systolische Funktionsstörung
- 2.2 Linksventrikuläre diastolische Funktionsstörung
- 2.3 Herzklappenerkrankung
- 2.4 Kongenitale/erworbene Ein-/Ausflusstraktobstruktion des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathien

#### 3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen mit/ohne Hypoxämie

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiven und obstruktiven Mustern
- 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
- 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- 3.6 Chronische Höhenexposition
- 3.7 Entwicklungsbedingte pulmonale Fehlbildungen

#### 4. Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)

## 5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen

- 5.1. Hämatologische Erkrankungen: chronisch-hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen,
- 5.2. Splenektomie
- 5.3. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Histiozytose: Lymphangioliomyomatose
- 5.4. Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen Andere: Tumoröse Obstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz, segmentale PH

*Tabelle 1: PH-Klassifikation (Nizza, 2013). Nach [14]*

## 1.2 Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

Da sich diese Arbeit ausschließlich mit der PH-Gruppe 1 der aktuellen Nizza-Klassifikation befasst, soll im Folgenden die Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) in wesentlichen Teilen näher beleuchtet werden.

Sie setzt sich zusammen aus [14]:

- idiopathischer PAH (IPAH)
- erblicher PAH (HPAH)
- mit Medikamenten/Drogen assoziierter PAH
- mit anderen Erkrankungen assoziierter PAH (APAH)
- pulmonaler venookklusiver Erkrankung (PVOD)
- pulmonal-kapillärer Hämangiomatose (PCH)

Auf die persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen, da sich diese ausschließlich mit Erwachsenen befasst.

Zusätzlich zu einem erhöhten mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP)  $\geq 25$  mmHg in Ruhe besteht als PAH-Diagnosekriterium definitionsgemäß ein endexpiratorischer pulmonal-arterieller Wedge-Druck (PCWP)  $\leq 15$  mmHg und ein erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)  $> 3$  Wood-Einheiten (WU) [5].

### 1.2.1 PAH-Register

Es existieren weltweit mehrere, meist multizentrisch angelegte nationale Register, welche PAH-Patientenkollektive u.a. in epidemiologischer, demographischer und klinischer Hinsicht beschreiben. Hauptsächlich drei dieser Register werden in dieser Arbeit mehrfach referenziert, so dass diese hier kurz Erwähnung finden.

Das erste PH-Register der National Institutes of Health der Vereinigten Staaten [15] (im Folgenden als „NIH-Register“ bezeichnet) wurde 1987 veröffentlicht und enthielt Daten

von 187 PPH-Patienten die zwischen 1981 und 1985 in die Studie eingeschlossen wurden.

Das hinsichtlich seiner Fallzahlen zu den größten aktuellen Verzeichnissen zählende PAH-Register stammt ebenfalls aus den USA [16-19] (REVEAL Registry™: Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management; im Folgenden „REVEAL-Register“ genannt) beinhaltet Zahlen von über 2500 PAH-Patienten die ab März 2006 erfasst wurden (aufgrund des prospektiven Designs existieren je nach Publikationsdatum unterschiedliche Fallzahlen und leicht voneinander abweichende Ergebnisse).

Das französische PAH-Nationalregister beinhaltet Daten von 674 PAH-Patienten, welche ab Oktober 2002 gesammelt wurden [20, 21].

### **1.2.2 Epidemiologische Daten**

REVEAL-Register und französisches Nationalregister (Zahlen des REVEAL-Registers werden in diesem Abschnitt zuerst genannt) dokumentieren eine PAH-Prävalenz von 12,4 bzw. 15 Erkrankten pro 1 Million Einwohner [19, 20], womit die PAH als sehr seltene Erkrankung anzusehen ist. Frauen sind mit einem Anteil von 80 % bzw. 65 % häufiger betroffen als Männer, die Diagnosestellung erfolgt im Mittel in einem Alter von ca. 50 Jahren [16, 20]. Dabei vergehen im Mittel 2,8 bzw. 2,3 Jahre vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung [16, 20].

Auf Grundlage des NIH-Registers wurde Anfang der neunziger Jahre in den USA die erste Studie über die Mortalität von PPH-Patienten veröffentlicht. Bei damals noch nicht vorhandener spezifischer PAH-Therapie zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 2,8 Jahren ab Diagnosestellung bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 68 %, einer 3-Jahres-Überlebensrate von 48 % und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 34 % [22].

Unter heutigen Bedingungen mit auch spezifischen medikamentösen Therapieoptionen werden längere Überlebenszeiten dokumentiert: Eine auf dem REVEAL-Register basierende Studie aus dem Jahre 2012 ergab für PAH-Patienten 1-,3-,5- und 7-Jahres-Überlebensraten von 85 %, 68 %, 57 % und 49 % [18]. Laut französischem Nationalregister beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate 87 % und die 3-Jahres-Überlebensrate 67 % [21].



### **1.2.3 Idiopathische PAH (IPAH)**

Eine Pulmonal-arterielle Hypertonie wird dann als „idiopathische Pulmonale Hypertonie“ bezeichnet, wenn eine andere Genese, PAH-assoziierte Risikofaktoren oder eine familiäre Häufung nicht erkennbar sind [13]. Die IPAH ist somit eine Ausschlussdiagnose. Sie stellt mit einem prozentualen Anteil von rund 46 % (REVEAL-Register, [16]) bzw. 39 % (französisches Nationalregister, [20]) einen großen Anteil der PAH-Subgruppen.

### **1.2.4 Erbliche PAH (HPAH)**

Die Forschung bezüglich genetischer Prädisposition bei Pulmonal-arterieller Hypertonie brachte bislang mehrere Genmutationen bei PAH-Erkrankten hervor.

Dabei zeigen sich vor allem Mutationen in Genen der TGF-beta-Rezeptorfamilie als PAH-assoziiert: Bei ungefähr 75 % der Patienten mit einer positiven PAH-Familienanamnese liegen Mutationen im BMPR2-Gen vor [23], welches den „bone morphogenetic protein receptor 2“ codiert, der für die Regulation von Wachstum und Differenzierung glatter Gefäßmuskelzellen zuständig ist [24]. Selten finden sich bei PAH-Patienten auch Mutationen in den TGF-beta-Rezeptorgenen ALK1 (activin-like kinase-type 1), ENG (Endoglin) und SMAD9 (mothers against decapentaplegic homolog 9) [14, 25-27].

Jedoch wurden unlängst auch Genmutationen in CAV1 (Caveolin-1) und KCNK3 (potassium channel, subfamily K, member 3) bei PAH-Patienten ausgemacht, welche nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der TGF-beta-Signaltransduktion stehen [14, 28, 29].

REVEAL-Register und französisches Nationalregister geben bezüglich PAH mit familiärem Hintergrund einen Anteil von rund 3 % bzw. 4 % an allen PAH-Subgruppen an [16, 20].

### **1.2.5 Medikamenten- und toxininduzierte Pulmonal-arterielle Hypertonie**

Ungefähr 10 % der PAH-Patienten sind laut den aktuellen PAH-Registern von USA und Frankreich dieser Gruppe zuzuordnen [16, 20].

Bisher gelten nur wenige Noxen als gesichert, das Risiko für die Entstehung einer PAH zu erhöhen. Als definitive Risikofaktoren werden neben toxischem Rapsöl bestimmte Appetitzügler beschrieben [14]. Traurige Berühmtheit erlangte dabei das frei verkäufliche Katecholaminderivat „Aminorex“ der McNeil Laboratories. Das Präparat

erschien im November 1965 in der Schweiz, Deutschland und Österreich auf dem Markt und wurde im Oktober 1968 - nachdem die PH-Inzidenz ein Jahr zuvor drastisch angestiegen war - wieder aus dem Handel genommen [9]. Das Risiko, an einer Pulmonalen Hypertonie zu erkranken, stieg gegenüber der Normalbevölkerung durch Aminorex um das 52-fache an [9]. Auch der Appetitzügler Fenfluramin und sein Derivat Dexfenfluramin erhöhen das PAH-Risiko um das 10-20-fache [30], wahrscheinlich auf dem Boden von Mutationen im BMPR2-Gen, ohne dass ein familiärer Hintergrund besteht [31]. Die Präparate wurden nach 1998 weltweit nicht mehr verkauft. Das Fenfluraminderivat „Benfluorex“ war in Frankreich noch bis 2009 im Handel und gilt nach einer aktuellen Studie ebenfalls als definitiver PAH-Risikofaktor [14, 32].

Neben genannten Medikamenten werden seit der 5. PH-Weltkonferenz auch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) den definitiven Risikofaktoren zugerechnet: Eine Studie mit 30000 schwangeren Frauen ergab ein 2,1-fach höheres Risiko für eine persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN), wenn die Mutter ein SSRI während der Spätschwangerschaft einnahm [33] - ob auch ein erhöhtes PAH-Risiko für Erwachsene unter SSRI-Therapie besteht, ist aktuell noch nicht geklärt [14].

Als noch nicht gesicherte, jedoch wahrscheinliche Risikofaktoren gelten unter anderem (Met-) Amphetamine, als mögliche Agenzien werden beispielsweise Kokain, Chemotherapeutika und Interferone diskutiert [14].

### **1.2.6 Mit anderen Erkrankungen assoziierte PAH (APAH)**

Bis heute wurde ein großes Spektrum an unterschiedlichen Krankheiten beschrieben, die Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH darstellen. Führen diese (sekundär) zu einer Druckerhöhung im arteriellen Schenkel des kleinen Kreislaufs, wird diese Hypertonie als APAH, durch assoziierte Erkrankungen hervorgerufene PAH, bezeichnet.

Als Ursachen für eine APAH werden Kollagenosen, angeborene Herzfehler, portale Hypertension, HIV-Infektion und Schistosomiasis (Bilharziose) angesehen [14].

Die APAH stellt laut REVEAL-Register und französischem Nationalregister mit einem Anteil von ca. 40 % neben der IPAH die zweite große PAH-Gruppe dar, wobei Kollagenosen die häufigste Ursache für eine APAH sind [16, 20].

### **1.2.7 PH mit signifikanter kapillärer bzw. venöser Beteiligung (PCH, PVOD)**

PVOD und PCH sind mit einem Anteil von deutlich unter 1 % (REVEAL-Register, [16]) seltene PAH-Subtypen.

Zusätzlich zur arteriellen Lokalisation der PAH sind bei PCH und PVOD auch venöse Gefäße betroffen [34-37]. Da einerseits das klinische Bild von PVOD und PCH schwierig zu unterscheiden ist [35, 38] und andererseits beide Erkrankungen zuweilen als IPAH fehldiagnostiziert werden [36, 39], sind beide Erkrankungen unter einem gemeinsamen Punkt der PAH klassifiziert [13].

### **1.2.8 Histopathologie**

Charakteristisch für die Pulmonal-arterielle Hypertonie sind pathologische Veränderungen der Pulmonalgefäßarchitektur, welche zusammenfassend als „vascular remodeling“ bezeichnet werden. Dazu zählen im Wesentlichen zwei histopathologische Komponenten, die als „konstriktive“ und „komplexe Läsionen“ beschrieben sind [40].

Ersterem Begriff werden diffus lokalisierte Läsionen mit Mediahypertrophie sowie Verdickung von Intima und Adventitia zugeordnet, welche aufgrund einer gestörten Balance zwischen Proliferation und Apoptose der jeweiligen Zellen entstehen, was zu einem Mangel an vasodilatativen Stoffen bzw. einer Überproduktion von Vasokonstriktoren führen kann (siehe 1.2.9) [40]. Die Mediahypertrophie kommt durch Hypertrophie und Hyperplasie von glatten Muskelzellen sowie Zunahme von Bindegewebsmatrix und elastischen Fasern zustande [40].

Den „komplexen Läsionen“ werden unterschiedliche Phänomene zugeordnet, beispielsweise arteriitische Gefäßveränderungen und als „plexiforme Läsionen“ bezeichnete fokale endotheliale Proliferationsherde im Bereich von prä- und intraazinären Pulmonalarterien [40]. Sie bestehen aus Konvoluten kleiner Gefäße sowie Myofibroblasten, durchbrechen die Arterienwand und wachsen in das perivaskuläre Bindegewebe hinein [40, 41]. Dabei besitzen Endothelzellen plexiformer Läsionen die Fähigkeit, den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF, siehe 1.2.9) und seine Rezeptoren zu exprimieren [42].

### **1.2.9 Pathogenese und Pathophysiologie**

Zwar sind die Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH zum Teil gesichert (siehe 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5 und 1.2.6), und die histopathologischen Eigenschaften des PAH-spezifischen „vascular remodeling“ heute recht gut untersucht. Die formale

Pathogenese, der Prozess zwischen den möglichen Auslösern und dem pathologischen Ergebnis, ist jedoch derzeit zu großen Teilen ungeklärt [38]. Eine große Rolle im Entstehungsprozess des vascular remodeling wird heute dem Endothel der Lungengefäße zugeschrieben [43]. Endothelzellen koordinieren unter anderem den Gefäßtonus, spielen eine Rolle bei der primären Hämostase, sind Ort der Signaltransduktion, produzieren Mediatoren und haben Barrierefunktion [44]. Geschädigte Endothelzellen sind nicht mehr in der Lage, diese Vielfalt an Aufgaben wahrzunehmen. Die daraus resultierende Desintegrität wird auch als „endotheliale Dysfunktion“ bezeichnet.

Ein Charakteristikum der endothelialen Dysfunktion ist das Ungleichgewicht zwischen vasoaktiven Mediatoren.

So wurde bei PAH-Patienten eine gesteigerte Expression von vasokonstriktiven Stoffen wie *Endothelin-1 (ET-1)* [45] und *Thromboxan A2 (TxA2)* [46] beschrieben. *Prostazyklin (Prostaglandin I2, PGI2)* als vasodilatative Substanz wird bei pulmonaler Hypertonie dagegen vermindert produziert [46, 47]. Darüber hinaus fördert das überexprimierte TxA2 die Thrombozytenaggregation [46]. Diese wird zudem begünstigt durch den Mangel an PGI2, welches die primäre Hämostase hemmt [48]. Weiterhin ist TxA2 in der Lage, die Proliferationsrate der glatten Gefäßmuskelzellen in erheblichem Maße zu induzieren [46, 49]. Auch eine Plättchenaktivierung durch ET-1 wird heute diskutiert [50].

Ein weiterer bedeutender Mediator ist *Stickstoffmonoxid (NO)*. Dieser endothelial produzierte Botenstoff trägt unter physiologischen Umständen zu einem normalen pulmonalen Gefäßwiderstand bei [51]. Er schützt vor Hypoxie-induzierter Vasokonstriktion der Lungengefäße [52], wirkt der ET-1-Produktion entgegen [53] und hemmt sowohl die Proliferation glatter Gefäßmuskulatur als auch die Thrombozytenaggregation [54]. Bei PAH-Patienten wurde in manchen Pulmonalgefäßen eine erniedrigte Expressionsrate der NO-produzierenden Synthase (eNOS) gemessen [55], während sie in plexiformen Läsionen erhöht war [56]. Weiterhin ist NO in der Lage, den Anteil an VEGF (s.u.) zu erhöhen [57]. Folglich scheint Stickstoffmonoxid eine Rolle im Prozess des vascular remodeling zu spielen. Diese ist jedoch bisher noch nicht zufriedenstellend geklärt [43].

Dem als „*vascular endothelial growth factor*“ (*VEGF*) bezeichneten Protein werden sowohl bezüglich der Embryonalentwicklung als auch im adulten Lungengewebe vielfältige Funktionen zugeschrieben [58]. Unter physiologischen Bedingungen wirkt VEGF als angiogenetischer Wachstums- und Differenzierungsfaktor, und ist für die Instandhaltung der Endothelzellen zuständig [59]. VEGF ist zusätzlich imstande, die Konzentrationen von NO und PGI<sub>2</sub> in der Lunge zu erhöhen, um so zu einer Dilatation der Gefäße zu führen [57]. Bei chronischer Hypoxie, die unter anderem auch bei schweren PH-Formen vorliegt, wird VEGF als Schutzfaktor verstärkt exprimiert [60]. Er ist beispielsweise in den plexiformen Läsionen stark erhöht [58]. Experimentelle VEGF-Inhibition führte zu einer schweren PH [61]. Die verstärkte Produktion von VEGF bei PH scheint daher primär eine Schutzreaktion zu sein, gleichzeitig wird aber auch die schädigende Wirkung in Form der pathologisch erhöhten Zellproliferation diskutiert [58].

Neben dem beschriebenen Missverhältnis zwischen vasokonstriktiven und -dilatativen sowie proliferationssteigernden und -hemmenden Faktoren sind wahrscheinlich auch inflammatorische Vorgänge für das Auftreten der Gefäßveränderungen verantwortlich. Bei Patienten mit PH wurden unter anderem im Blut zirkulierende proinflammatorische Zytokine, Interleukin-1 und -6 sowie antinukleäre Antikörper (ANA) gefunden [62].

Das Endothel als Ort der Leukozytenmigration und der Produktion von Mediatoren besitzt auch bei Entzündungsreaktionen eine tragende Funktion [44]. So ist beispielsweise die Konzentration der Leukotrien-produzierenden 5-Lipoxygenase (5-LO) und des 5-LO-aktivierenden Proteins (FLAP) in Endothelzellen von PH-Patienten erhöht [63].

Weitere Faktoren der endothelialen Dysfunktion scheinen fehlerhafte Gerinnung und eingeschränkte Schrankenfunktion des Endothels zu sein. So wurde eine erhöhte Konzentration von prothrombotischen Faktoren wie Faktor VIII oder vWF (von Willebrand-Faktor) im Blut von PH-Patienten gefunden [64]. Auch die Dysbalance bestimmter hämodynamisch wirksamer Mediatoren (s.o.) trägt wahrscheinlich zur Hyperkoagulabilität bei [43]. Die Permeabilität des Endothels kann auf verschiedene Art und Weise erhöht sein, zum Beispiel durch direkte mechanische Schädigung oder

Entzündungsvorgänge. So könnte verschiedensten Stoffen, die zum vascular remodeling beitragen, eine Angriffsfläche geboten werden [43].

Summarisch kann die Pathogenese der Pulmonal-arteriellen Hypertonie als ein multifaktorielles Geschehen beschrieben werden, in dessen Gefüge die endotheliale Dysfunktion eine große Rolle spielt. Dabei geraten verschiedene Botenstoffe in Ungleichgewicht und führen zu Thrombosierung, Proliferation, Vasokonstriktion und Inflammation der Pulmonalgefäße [38, 65, 66].

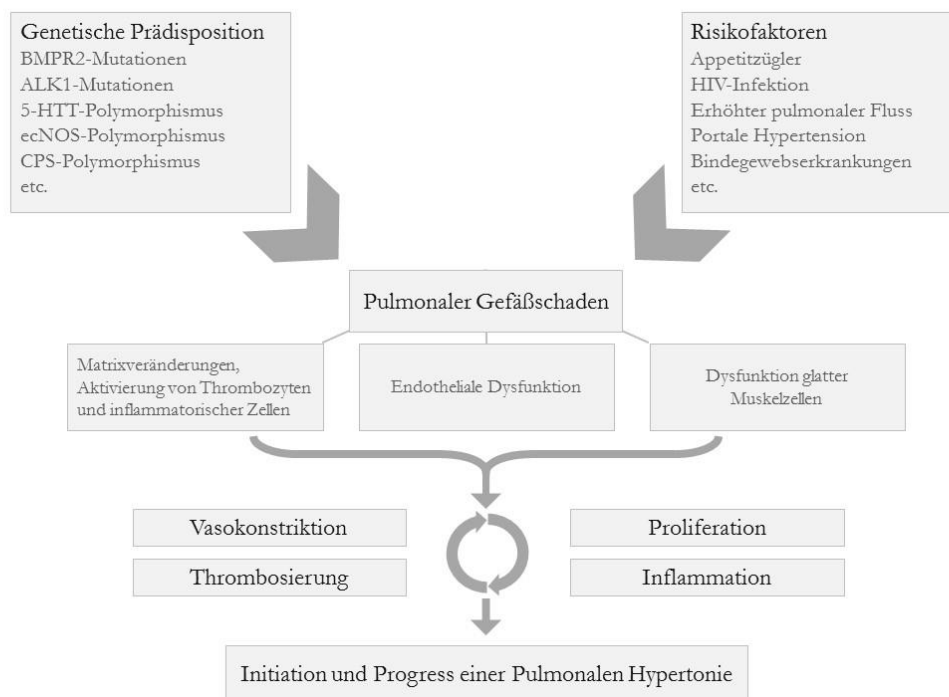


Abbildung 1: Pathogenese der PAH. BMPR2: bone morphogenetic protein receptor 2 gene, ALK1: activin-like kinase-type 1 gene, 5-HTT: 5-hydroxy-tryptamine transporter gene, ecNOS: endothelial constitutive nitric oxide synthase gene, CPS: carbamoyl phosphate synthetase gene. Nach [67]

### 1.2.10 Klinische Symptomatik und funktioneller Schweregrad

NIH- und REVEAL-Register sowie das französische Nationalregister dokumentieren, dass PAH-Patienten bereits rund 2 bis 3 Jahre vor Diagnosestellung symptomatisch werden [15, 16, 20]. Dazu gehören hauptsächlich unspezifische Symptome wie Belastungsdyspnoe (60 %) und Müdigkeit (19 %). Synkopen bzw. Präsynkopen als Erstmanifestation einer pulmonalen Hypertonie finden sich in 13 % der Fälle. Thorakale Schmerzen bestehen bei 7 %, Beinödeme bei 3 % der Patienten [15].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung leiden viele der Erkrankten unter Belastungsdyspnoe (98 %) und Müdigkeit (73 %). Knapp die Hälfte gibt thorakale Schmerzen an (47 %) und ungefähr ein Drittel rezidivierende Synkopen und Beinödeme (36 % bzw. 33 %) [15].

Um die körperliche Einschränkung von PH-Patienten einzuschätzen, wurde auf der Evian-Konferenz die Einteilung des funktionellen Schweregrads (functional class, FC) beschlossen, welche eine modifizierte NYHA-Klassifikation darstellt:

<b>Klasse 1</b>	Patienten mit Pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse 2</b>	Patienten mit Pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse 3</b>	Patienten mit Pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse 4</b>	Patienten mit Pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

*Tabelle 2: Modifizierte NYHA-Klassifikation bei Pulmonaler Hypertonie. Nach [11]*

Dem größten Anteil von PAH-Patienten wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem spezialisierten Zentrum der funktionelle Schweregrad III zugewiesen (REVEAL-Register: 61 %, französisches Nationalregister: 63 %). In die Klassen III und IV zusammen lassen sich dabei insgesamt ungefähr drei Viertel der Patienten einteilen (74 % bzw. 75 %) [16, 20].

### **1.2.11 Diagnostik**

Wie bereits erwähnt, vergehen vom Auftreten erster Symptome bis zur endgültigen Diagnosestellung rund 2 bis 3 Jahre, wobei der Schweregrad der Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnose bei den meisten Patienten den FC-Klassen III und IV entspricht [15, 16, 20].

Um Hinweisen für eine potentielle PH-Erkrankung adäquat nachzugehen, wird daher heute ein strukturiertes Vorgehen empfohlen. Hierzu existieren von verschiedenen

anerkannten Gremien herausgegebene und laufend aktualisierte Leitlinien. Grundlage nachfolgender Ausführungen sind die Empfehlungen der 5. PH-Weltkonferenz in Nizza (2013) [5] und die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2015 [68].

Der diagnostische Algorithmus sieht vor, zunächst häufige Ursachen einer PH zu identifizieren (Linksherz- sowie chronische Lungenerkrankungen). Können diese ausgeschlossen werden, wird zwischen CTEPH und PAH differenziert. Liegt dann die Ausschlussdiagnose einer PAH vor, erfolgt die Zuordnung zu einer entsprechenden Subgruppe.

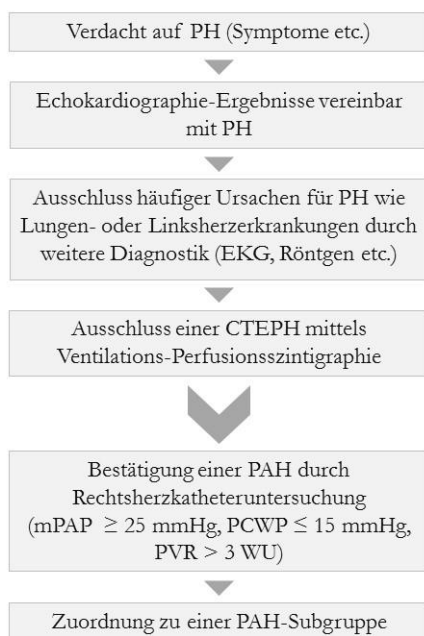


Abbildung 2: Grundzüge der PAH-Diagnostik. Vereinfacht nach [68]

Den Verdacht auf das Vorliegen einer Pulmonalen Hypertonie können unspezifische Symptome (Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Synkopen etc.), eine familiäre Häufung, das Vorliegen von Risikofaktoren und zum Teil auch klinische Zufallsbefunde hervorrufen. Bei der körperlichen Untersuchung können vor allem bei fortgeschrittener PH z.B. Herzgeräusche und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz wie Aszites, Ödeme und Halsvenenstauung auffallen [69].

Als erste apparative Untersuchung sollte bei Verdacht auf eine PH zunächst eine transthorakale Echokardiographie (TTE) erfolgen, welche einen hohen Stellenwert im



Rahmen der nicht-invasiven Diagnostik besitzt. Hierbei sollte die trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (TRG) gemessen werden. Eine PH gilt als wahrscheinlich, wenn die TRG  $> 3,4$  m/s beträgt oder die TRG zwischen 2,9 und 3,4 m/s liegt, und mindestens zwei weitere echokardiographische Hinweise auf eine PH vorliegen. Dazu zählen beispielsweise ein Durchmesser der Pulmonalarterie über 25 mm oder eine auf über 21 mm erweiterte Vena cava inferior mit erniedrigter Atemvariabilität. Zusätzliche Messparameter wie z.B. die systolische Exkursion des Trikuspidal-Anulus (TAPSE) oder strukturelle kardiale Veränderungen können bei der Diagnosestellung hilfreich sein [70].

Zur ersten Sondierung möglicher häufiger bzw. seltener Ursachen einer PH sollten sich weitere nicht-invasive diagnostische Maßnahmen wie EKG, Thorax-Röntgen in 2 Ebenen, Lungenfunktionsdiagnostik mit Messung der CO-Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ) und Blutgasanalyse (BGA) anschließen.

Im EKG sind häufig Zeichen der Rechtsherzhypertrophie (87 % bei IPAH) sowie ein Rechts- oder überdrehter Rechtstyp (79 % der IPAH-Patienten) zu erkennen [15], wobei ein normales EKG eine PH nicht ausschließt.

Das Thorax-Röntgenbild ist bei 90 % aller IPAH-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung pathologisch verändert [15] und zeigt unter anderem dilatierte zentrale Pulmonalarterien sowie eine Rarefizierung der peripheren Gefäße. Der PH-Schweregrad korreliert dabei nicht mit dem Befund.

Lungenfunktionstests und BGA können pulmonale Ursachen für eine PH aufdecken: So finden sich bei interstitiellen Lungenerkrankungen und COPD entsprechende Veränderungen der Lungenvolumina und Atemwegswiderstände. Bei PAH zeigt sich oft eine verminderte CO-Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ), ein normaler oder leicht erniedrigter arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $SaO_2$ ) und ein aufgrund alveolärer Hyperventilation erniedrigter arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $SaCO_2$ ).

Bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung erfolgt eine weitere Diagnostik z.B. mittels High Resolution-Computertomographie (HR-CT).

Bei bestätigtem PH-Verdacht und Ausschluss einer Linksherz- sowie Lungenerkrankung als Ursache wird im nächsten diagnostischen Schritt geprüft, ob eine CTEPH vorliegt. Dazu wird das diagnostische Mittel der Perfusions-Ventilationsszintigraphie genutzt, welche bezüglich einer CTEPH eine Sensitivität von

90-100 % und Spezifität von 94-100 % besitzt. Bei Vorliegen multipler segmentaler Perfusionsdefekte ist eine CTEPH wahrscheinlich, welche dann durch eine weitere Diagnostik mittels CT- und Pulmonalisangiographie bestätigt werden kann.

Konnten auch für eine CTEPH keine Hinweise gefunden werden, ist das Vorliegen einer PAH wahrscheinlich.

Zum endgültigen PAH-Nachweis ist die invasive Untersuchung der hämodynamischen Parameter mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig, welche in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte. Auch lassen sich so der Schweregrad der Erkrankung einschätzen und Therapiemöglichkeiten sondieren. Dazu wird ein Swan-Ganz-Katheter (Ballon-Einschwemmkatheter) oder ein endoffener Multipurpose-Katheter über die obere Hohlvene und den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie eingelegt, und neben den definitionsgemäßen PAH-Kriterien wie mPAP, PCWP und PVR (siehe 1.2) verschiedene weitere Drücke bzw. Parameter im kardiopulmonalen System gemessen.

Konnte durch die Rechtsherzkatheter-Untersuchung eine PAH bestätigt werden, so schließt sich eine pharmakologische Testung unter Kontrolle der hämodynamischen Parameter an. Sie dient dazu, diejenigen Patienten zu sondieren, welche auf schnell- und kurzwirksame Vasodilatoren wie inhalatives NO und Iloprost ansprechen (Reduktion des mPAP um  $\geq 10$  mmHg auf  $\leq 40$  mmHg bei normalem oder erhöhtem Herzminutenvolumen [71]) und somit einer medikamentösen Therapie mit einem hochdosierten Calciumkanalblocker (CCB) zugänglich sind („Responder“). Weniger als 13 % der pharmakologisch getesteten IPAH-Patienten gelten als Responder, und nur die Hälfte von ihnen profitiert langfristig von einer CCB-Therapie [71].

Für alle Non-Responder stehen heute spezifische PAH-Medikamente zur Verfügung (siehe 1.2.14).

Nach invasiv bestätigter PAH wird mit Hilfe z.B. laborchemischer und bildgebender Verfahren aufgeschlüsselt, um welche PAH-Subgruppe es sich handelt.

Vor Einleitung einer PAH-Therapie erfolgt anschließend die Einschätzung der Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen Prognose, woraus sich entsprechende Therapieziele ergeben.

### **1.2.12 Prognostisch relevante Parameter und Therapieziele**

Nach der letzten PH-Weltkonferenz (Nizza 2013) gelten als prognostisch relevante Faktoren bei PAH der funktionelle Schweregrad, die 6-Minuten-Gehstrecke, die maximale Sauerstoffaufnahme bei Maximalbelastungstests, während der Rechtsherzkatheteruntersuchung erhobene hämodynamische Parameter, echokardiographische Messwerte und verschiedene Biomarker [72].

Diese Empfehlungen sind auch in die aktuelle PH-Leitlinie der ESC von 2015 übernommen worden [68]. Einige der genannten Faktoren werden im Folgenden kurz erläutert.

Der prognostische Wert des funktionellen Schweregrads (siehe 1.2.10) bei PAH-Patienten zeichnete sich schon früh in einer auf Daten des NIH-Registers basierender Studie ab: Die mittlere Überlebenszeit für Patienten ohne spezifische Therapie betrug rund 5 Jahre, wenn sie sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der NYHA-Klasse I oder II (der Begriff des funktionellen Schweregrads existierte zu diesem Zeitpunkt noch nicht) zuordnen ließen. In Klasse III eingeteilte Patienten überlebten im Mittel rund 32 Monate, Patienten in Klasse IV zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 6 Monaten [22].

Auch aktuelle Daten des REVEAL-Registers stützen die prognostische Relevanz des funktionellen Schweregrads [17], nach derzeitiger Meinung ist eine Veränderung von FC III oder IV auf mindestens FC II unter effektiver PAH-Therapie mit einer verbesserten Prognose verbunden [68, 72].

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT, ausführlich siehe 1.3) stellt einen einfach durchzuführenden Belastungstest zur Quantifizierung der körperlichen Leistungskapazität bei PAH dar. Die von Patienten auf einem Korridor in einem Zeitraum von 6 Minuten zurückgelegte Distanz (6MWD) korreliert sowohl stark mit dem funktionellen Schweregrad als auch mit der PAH-Mortalität und lässt daher sowohl Rückschlüsse auf Schweregrad als auch Prognose zu [73].

Laut aktueller ESC-Leitlinie ist eine 6MWD über 440 Metern mit einer besseren Prognose assoziiert und gilt daher als Therapieziel [68].

Neben dem 6MWT als submaximalem Leistungstest sind auch Maximalbelastungstests wie Laufband- oder Fahrradergometrie prognostisch relevant, sofern die körperliche

Verfassung des Patienten eine maximale Anstrengung zulässt. Als wichtiger Messwert hat sich dabei die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{max}$ ) herausgestellt, wobei mehrere Studien  $VO_2\text{max}$ -Grenzwerte von 10,4 bis 13,2 ml/min/kg ergeben haben, deren Unterschreitung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [74-76], so dass aktuell eine  $VO_2\text{max}$  über 15 ml/min/kg als Therapieziel bei PAH gilt [68, 72].

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung, welche den Goldstandard im Rahmen der PAH-Diagnostik darstellt, liefert hämodynamische Messwerte, die auch prognostisch relevant sind.

Aktuell wird daher als Therapieziel die Normalisierung der RV-Funktion empfohlen: Es sollten ein  $CI \geq 2,5$  l/min/m<sup>2</sup> und ein RAP < 8 mmHg angestrebt werden [68].

Als weitere prognostisch bedeutende Parameter gelten echokardiographische Messwerte (z.B. RV-Größe und -Funktion) sowie Laborparameter wie z.B. BNP [72, 77].

### **1.2.13 Unspezifische PAH-Therapie**

Neben einer spezifischen medikamentösen Therapie (siehe 1.2.14) werden bei PAH-Patienten unterstützende allgemeine therapeutische Maßnahmen und Medikamente empfohlen.

So haben bislang mehrere Studien ergeben, dass körperliches Training u.a. zu einer verbesserten physischen Belastbarkeit und Lebensqualität führt [78-80].

An Medikamenten stehen z.B. Diuretika, orale Antikoagulanzen und Digitalispräparate zur Verfügung. Wenn nötig, kann eine Langzeit-Sauerstofftherapie etabliert werden. Durch Pneumokokken- und Influenzaschutzimpfungen sollte pulmonalen Erkrankungen vorgebeugt werden. [68, 81]

Als vasodilatativ wirksame Medikamente können bei Respondern erfolgreich hochdosierte CCB eingesetzt werden (siehe 1.2.11).

### **1.2.14 Spezifische PAH-Therapie**

Seit Mitte der 90er Jahre hat die PAH-Forschung Medikamente hervorgebracht, welche spezifisch in die Pathogenese bzw. Auswirkungen der endothelialen Dysfunktion eingreifen (siehe 1.2.9), und deren Wirksamkeit durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) bestätigt werden konnte [82-99]. Sie werden evidenzbasiert bei

Patienten eingesetzt, die Non-Responder sind, oder bei denen eine Therapie mittels CCB keinen ausreichenden Erfolg zeigt [81].

Aufgrund ihrer Wirkweise lassen sich mit Prostanoiden, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, sGC-Stimulatoren und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten drei Medikamentengruppen unterscheiden (Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und sGC-Stimulatoren werden aufgrund ähnlicher Wirkweise einer Gruppe zugeordnet).

Auch die kombinierte Applikation von Medikamenten unterschiedlicher Gruppen (siehe 1.2.14.4) ist im Rahmen von RCTs auf ihre Wirksamkeit überprüft worden [100-103].

#### *1.2.14.1 Prostanoid*

Da bei PAH ein Mangel an vasodilatativem Prostazyklin (Prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) herrscht (siehe 1.2.9), besteht ein spezifischer medikamentöser Therapieansatz in der Gabe von Prostanoiden.

Zu dieser Gruppe zählen das synthetisch hergestellte Prostaglandin Epoprostenol sowie die Prostaglandin-Analoga Iloprost, Treprostinil und Beraprost.

Epoprostenol (Flolan<sup>®</sup>) wurde 1995 als erstes spezifisches PAH-Medikament in den USA zugelassen und gilt heute weltweit als Standardmedikament bei PAH. Gleichzeitig ist Epoprostenol jedoch auch das am schwierigsten zu handhabende Medikament, da es über einen zentralvenösen Katheter und eine Infusionspumpe kontinuierlich appliziert, und aufgrund seiner chemischen Instabilität (Halbwertszeit ca. 5 Minuten) gekühlt werden muss. In Deutschland ist Epoprostenol nicht zugelassen.

Mit den stabileren und teilweise auch leichter zu verabreichenden Prostaglandin-Analoga existieren Alternativen.

So ist Treprostinil (Remodulin<sup>®</sup>) nicht nur intravenös, sondern auch subkutan mittels einer weniger invasiven Mini-Pumpe anwendbar. Auch besitzt Treprostinil eine deutlich längere Halbwertszeit als Epoprostenol [104]. In den USA ist Treprostinil auch zur inhalativen Therapie zugelassen.

Das Prostaglandin-Analogon Iloprost existiert sowohl in intravenöser (Ilomedin<sup>®</sup>) als auch inhalativer Form (Ventavis<sup>®</sup>). Eine inhalative Applikation bietet den Vorteil einer lokal-selektiven Wirksamkeit, indem das Ventilations-Perfusions-Mismatch in gut belüfteten, jedoch schlecht perfundierten Lungenbezirken verkleinert wird [105].

Beraprost als erstes orales Prostaglandin-Analogon ist in Japan und Südkorea zur PAH-Therapie zugelassen.

#### *1.2.14.2 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und sGC-Stimulatoren*

Ein weiterer vasodilatativ wirkender Mediator neben Prostaglandin ist Stickstoffmonoxid (NO). Dieser bindet an das Enzym lösliche Guanylatzyklase (sGC) und induziert die Produktion des second messengers zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), was schließlich zur Vasodilatation glatter Gefäßmuskelzellen führt [106]. cGMP wird durch das Enzym Phosphodiesterase-5 (PDE5) in der Lunge schnell inaktiviert [107]. PDE-5-Inhibitoren (PDE5i) erhöhen indirekt die intrazelluläre Konzentration des second messengers cGMP [108] und hemmen Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur [109]. sGC-Stimulatoren (sGCS) hingegen führen im Gegensatz zu PDE5i direkt und unabhängig von NO zur Erhöhung von cGMP und haben ebenfalls antiproliferative Eigenschaften [110].

Zurzeit in Deutschland zugelassene PDE5i sind Sildenafil (Revatio<sup>®</sup>, Viagra<sup>®</sup>) und Tadalafil (Adcirca<sup>®</sup>), welche oral anwendbar sind. Nach aktueller Studienlage ist Sildenafil aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften auch intravenös anwendbar [111] und zur Therapie bei Patienten mit oraler Sildenafil-Langzeittherapie zur Überbrückung von Phasen zugelassen, in denen keine Tabletten eingenommen werden können [81].

Als sGC-Stimulator ist Riociguat (Adempas<sup>®</sup>) zur PAH-Therapie zugelassen.

#### *1.2.14.3 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten*

Die ebenfalls oral applizierbaren Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs) wirken auf einem anderen Signalweg, indem sie die vasokonstriktive Wirkung von ET-1 (siehe 1.2.9) entweder unselektiv sowohl an den Rezeptoren ETA und ETb, oder selektiv nur an ETA antagonisieren. ETA gilt als verantwortlich für die Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße [112-114], während die Aktivierung von ETb neben Vasokonstriktion eventuell zusätzlich eine Vasodilatation hervorruft [115-120]. Der selektive ERA Ambrisentan (Volibris<sup>®</sup>, Letairis<sup>®</sup>) wirkt am ETA-Rezeptor, während die unselektiven ERA Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>) und Macitentan (Opsumit<sup>®</sup>) Einfluss auf beide Rezeptoren nehmen.

#### 1.2.14.4 Behandlungs-Algorithmus und Kombinationstherapie

Gemäß aktueller Empfehlungen [68, 81] wird die spezifische medikamentöse Therapie mit einem Medikament der drei Hauptgruppen begonnen, sofern der Patient zur Gruppe der Non-Responder gehört. Je nach funktionellem Schweregrad werden evidenzbasiert verschiedene Wirkstoffe empfohlen (siehe Abbildung 3). Zeigt sich im Rahmen einer viertel- bis halbjährlich empfohlenen Neueinschätzung der Erkrankung eine klinische Verschlechterung des Patientenzustandes, zeichnet sich eine Verschlechterung der Prognose ab oder werden bestimmte Therapieziele nicht erreicht aufgrund unzureichender Antwort auf die medikamentöse Therapie (u.a. Verschlechterung der hämodynamischen Messwerte oder der 6-Minuten-Gehstrecke, siehe 1.2.12), sollte eine sequenzielle Kombinationstherapie erwogen werden.

Bei der Therapieplanung spielen auch die Kosten für spezifische PAH-Medikamente eine Rolle, die dem individuellen Profit der Patienten gegenüber stehen [121-124].

Aktuell ist die initiale Monotherapie mit sequenzieller Therapieeskalation die meist verbreitete Strategie, sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag [68].

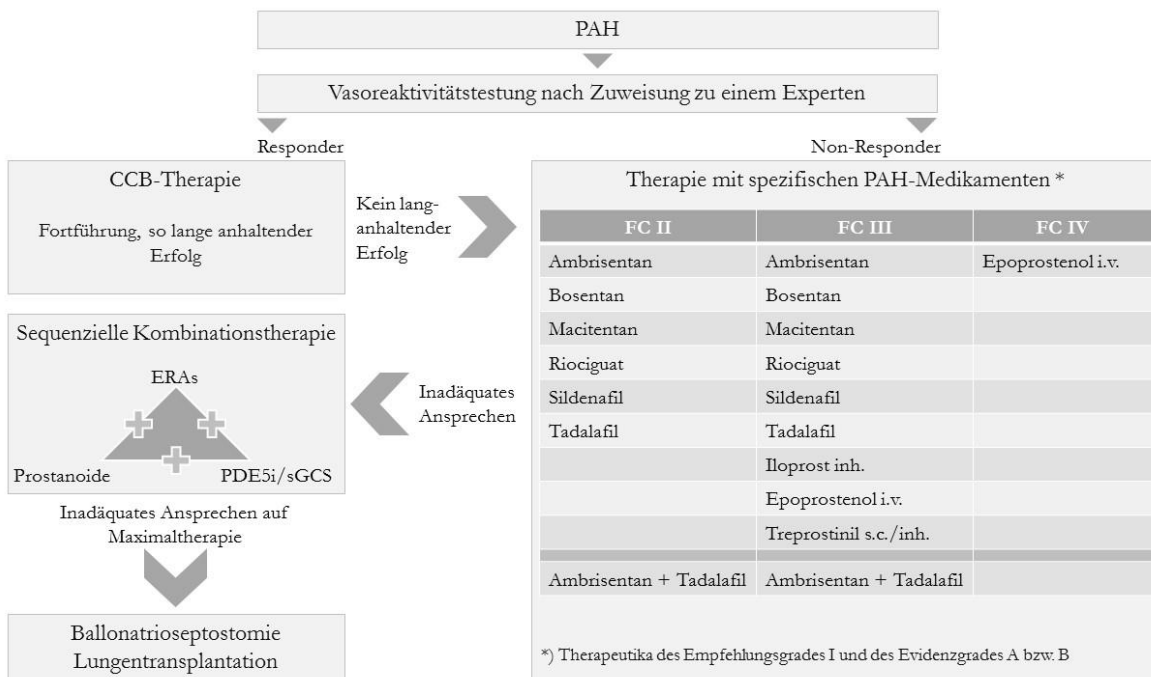


Abbildung 3: Evidenzbasierter Therapiealgorithmus bei PAH. Modifiziert nach [68] und [81]

Laut REVEAL-Register erhielten ca. 41 % der Patienten bei Einschluss in das Register bereits eine Kombinationstherapie [16], nach einer deutschen Studie [123] stieg

innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 15 Monaten der Anteil an Patienten, die im Rahmen ihrer Erkrankung eine Kombinationstherapie erhalten mussten, von 27 % auf 43 %. Laut einer Studie auf Grundlage des Schweizerischen PH-Registers [125] fiel die 6-Minuten-Gehstrecke von IPAH-Patienten nach anfänglicher Verbesserung innerhalb von 2 Jahren medikamentöser Therapie wieder auf ihren Ausgangswert ab. Mehr als die Hälfte der Patienten erhielt zu diesem Zeitpunkt schon eine Kombinationstherapie.

Es ist Gegenstand aktueller Diskussion und randomisierter Studien, ob sich die Prognose der Patienten durch eine initiale Kombinationstherapie anstelle einer anfänglichen Monotherapie mit sequentieller Therapieintensivierung positiv beeinflussen lässt [68, 81].

Die erste randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, die einen möglichen Nutzen einer spezifischen initialen Kombinationstherapie bei PAH beschrieb, wurde im Jahre 2004 veröffentlicht (BREATHE-2, [102]). Dabei wurden 33 PAH-Patienten der FC-Gruppen III und IV untersucht, deren hämodynamische Messwerte unter kombinierter Initialbehandlung mittels Epoprostenol i.v. und Bosentan im Vergleich zur Monotherapie mit Epoprostenol i.v. tendenziell besser waren, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahre 2012 mit 23 PAH-Patienten der FC-Gruppen III und IV ergab eine signifikant stärkere Reduktion des PVR unter initialer Kombinationstherapie mit Epoprostenol i.v. und Bosentan verglichen mit einer gematchten historischen Kontrollgruppe unter Monotherapie mit Epoprostenol i.v. [126]. Tendenziell zeigte sich in der Gruppe unter initialer Kombinationstherapie ein längeres Überleben bzw. längeres Überleben ohne Lungentransplantation, die Werte waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Aufgrund genannter Studien wurde bislang als initial anzuwendende Therapieform eine Kombinationstherapie nur für die FC-Gruppen III und IV (mit einem Empfehlungsgrad IIb und Evidenzgrad C) als Alternative zu einer i.v.-Therapie mit Epoprostenol empfohlen, wenn diese nicht verfügbar war.

Während des Erstellungsprozesses dieser Arbeit wurde eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie an Patienten der FC-Gruppen II und III durchgeführt, welche die initiale Kombinationstherapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonist und Phosphodiesterase-5-Inhibitor mit einer Monotherapie eines jeden Medikaments verglich (AMBITION, [127]). Die Studie zeigte einen signifikanten



Vorteil der Kombinationstherapie in Hinsicht auf das Eintreten einer vordefinierten klinischen Verschlechterung. In Kenntnis dieser sehr aktuellen Daten enthält die Neuauflage der ERS/ESC-Guidelines der Diagnostik und Therapie der PH von 2015 die Möglichkeit der initialen Kombinationstherapie für PAH-Patienten der FC-Gruppen II oder III [68].

### **1.3 Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT)**

#### **1.3.1 Geschichte**

Im Jahre 1976 entwickelten McGavin et al. einen Test, der die Leistungsfähigkeit von Patienten mit chronischer Bronchitis objektiv beschreiben sollte [128]. Bis dato wurden dazu die spirometrisch ermittelte Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen, FEV1) und die maximale Sauerstoffaufnahme im Rahmen von ergometrischen Belastungstests ( $VO_2\text{max}$ ) zu Rate gezogen. Der entworfene Test bestand darin, dass die Patienten innerhalb von 12 Minuten eine größtmögliche Strecke auf einem Korridor gehend zurücklegen sollten, wenn nötig auch durch Pausen unterbrochen. Es zeigte sich, dass die zurückgelegte Distanz signifikant mit der  $VO_2\text{max}$  korrelierte. Im Gegensatz zur Ergometrie kam der „Twelve minute walking test“ jedoch ohne teure und komplizierte Gerätschaften aus, war sowohl bei stark als auch leicht eingeschränkten Patienten anwendbar, und spiegelte alltägliche submaximale Belastungen wider. Eine nachfolgende Studie bescheinigte dem Test besser reproduzierbare Ergebnisse mit geringerer Variabilität als die von Spiro- und Ergometrie, sofern dem gewerteten Gehtest zwei Läufe vorangingen [129].

Den Nutzen eines kürzeren Gehtests mit einer Dauer von 6 Minuten postulierten Butland et al. im Jahre 1982 [130]. Dieser war weniger zeitintensiv für Untersucher und Patient, und lieferte trotzdem annähernd gleich reproduzierbare Ergebnisse. Guyatt et al. kamen 1985 in einer Studie [131] zu dem Schluss, dass der 6-Minuten-Gehtest auch für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine reproduzierbare, einfache und kostengünstige Alternative zu den bisherigen Diagnostiken wie Hämodynamik- und Belastungstests darstellt, und weiterhin signifikant mit den Ergebnissen von NYHA-Klassifikation und Fahrradergometrie korreliert.

#### **1.3.2 Der 6MWT bei PAH**

Ein präziser und unabhängiger Parameter zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Prognose bei PAH-Patienten ist die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{max}$ , siehe 1.2.12), die im Rahmen von ergometrischen Belastungstests gemessen werden kann. Leider kann ein solcher Maximalbelastungstest nicht bei allen PAH-Patienten durchgeführt werden, da u.a. der körperliche Zustand der Betroffenen dies nicht zulässt [74]. Gleichzeitig erfordern ergometrische Untersuchungen teures Equipment und speziell geschultes Personal.

Alternative anerkannte prognostische Parameter bei PH, wie hämodynamische Daten und Laborparameter, sind nur invasiv ermittelbar.

Miyamoto und Kollegen untersuchten Ende der Neunzigerjahre in einer Studie den 6MWT als submaximalen Leistungstest auf seinen diagnostischen und prognostischen Wert bei PAH-Patienten [73]. Ergebnisse zeigten eine starke Korrelation zwischen der in 6 Minuten zurück gelegten Distanz (6-Minute Walking Distance, 6MWD) und der  $VO_2max$ . Desweiteren bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen zurückgelegter Gehstrecke und dem funktionellen Schweregrad (siehe 1.2.10 und 1.2.12). In Hinblick auf die Prognose ergab die Studie, dass die Überlebensrate der Patienten, deren 6MWD geringer als 332 Meter ausfiel, signifikant schlechter war als derjenigen, die eine längere Distanz bewältigen konnten.

In den Publikationen der letzten PH-Weltkonferenz 2013 [72] ist der 6MWT ebenfalls als prognostisch relevanter Parameter beschrieben, wobei im Rahmen der zielorientierten Therapie aktuell eine 6MWD von 440 Metern empfohlen wird (siehe 1.2.12).

Auch eine der ersten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) über die spezifische medikamentöse PAH-Therapie mit Epoprostenol beschrieb den signifikanten Zusammenhang zwischen 6MWD und der Überlebensprognose bei PAH [83]. Seitdem wurde die 6MWD in vielen RCTs bezüglich PAH-Therapie als primärer oder (seltener) sekundärer Studienendpunkt und Parameter für körperliche Belastbarkeit genutzt [83-88, 90-98, 100-103].

Zusammenfassend kann der 6-Minuten-Gehtest als reproduzierbarer und einfach durchzuführender Test zur objektiven Evaluierung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Prognose bei PAH-Patienten angesehen werden. Im Gegensatz zu ergometrischen Belastungstests führt er den Patienten nicht an seine maximale Leistungsfähigkeit, sondern ahmt eine alltägliche submaximale Belastung nach. Der 6MWT kann nach individuellen Möglichkeiten absolviert werden und ist daher sowohl bei schwach als auch stark eingeschränkten Patienten sicher anwendbar [73].

### **1.3.3 Durchführung**

Nach den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS, [132]) sollte der 6MWT auf einem 30 Meter langen Flur durchgeführt werden. Zu Beginn der Untersuchung wird mittels Borg-Skala (siehe 1.4) der aktuelle Anstrengungsgrad des Patienten ermittelt,

und optional die mittels Pulsoximeter gemessene Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und Herzfrequenz (HF) notiert. Nach kurzer Instruktion und unter kontinuierlicher Motivation durch das medizinische Personal absolviert der Patient den 6MWT unter der Voraussetzung, eine ihm in 6 Minuten größtmögliche erreichbare Strecke zurückzulegen. Dabei darf er die Geschwindigkeit seines Gehtempo selbst wählen. Auch Pausen bei starker Erschöpfung sind dem Patienten erlaubt. Sobald es ihm wieder möglich ist weiter zu gehen, sollte der Patient die Pause jedoch beenden.

Nach genau 6 Minuten wird die Untersuchung abgeschlossen. Dabei werden die anfänglich gemessenen Werte (Punkte auf der Borg-Skala, SpO<sub>2</sub>, HF) erneut erhoben und die zurückgelegte Gehstrecke (6MWD) notiert.

#### **1.3.4 6MWD-Referenzwerte**

In der Literatur sind von verschiedenen Arbeitsgruppen bislang mehrere Möglichkeiten beschrieben worden, Referenzwerte für die im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Gehstrecke (6-Minute Walking Distance, 6MWD) zu berechnen.

Aktuell wird in Fachkreisen diskutiert, ob eine prozentuale Angabe der von PAH-Patienten erreichten 6MWD bezogen auf Referenzwerte gesunder Probanden unter Berücksichtigung anthropometrischer Daten wie Körpergröße, -gewicht, Alter und Geschlecht der alleinigen Gehstrecke bezüglich Evaluation der Erkrankung überlegen ist [72]. Eine 2010 veröffentlichte Studie über 137 PAH-Patienten [133] ergab zwar keine höhere prognostische Relevanz der prozentualen Angabe im Vergleich zur solitären 6MWD in Hinblick auf die Mortalität bei PAH. Jedoch könnte sie eine bessere Beurteilung der individuellen körperlichen Einschränkung ermöglichen, da im Gegensatz zur einfachen 6MWD physiologischen Faktoren Rechnung getragen wird.

Enright und Sherrill definierten 1998 in einer Studie mit 290 gesunden Probanden im Alter von 40 bis 80 Jahren [134] den 6MWD-Referenzwert wie folgt:

- Frauen: Gehstrecke =  $1017,0 \text{ m} - (6,24 * \text{BMI}) - (5,83 * \text{Alter})$
- Männer: Gehstrecke =  $1140,0 \text{ m} - (5,61 * \text{BMI}) - (6,94 * \text{Alter});$

*BMI in kg/m<sup>2</sup>, Alter in Jahren*

Ein Jahr später veröffentlichten Troosters et al. nach Untersuchung von 51 gesunden Individuen zwischen 50 und 85 Jahren [135] folgende Formel zur Berechnung eines 6MWD-Referenzwertes:

- Gehstrecke =  $218,0 \text{ m} + (5,14 * \text{Größe} - 5,32 * \text{Alter}) - (1,8 * \text{Gewicht} + 51,31 * \text{Geschlecht});$

*Größe in cm, Alter in Jahren, Gewicht in kg, Geschlecht: 0 für Männer bzw. 1 für Frauen*

Basierend auf den Daten von 79 gesunden Probanden im Alter von 20 bis 80 Jahren publizierten Gibbons et al. im Jahre 2001 eine Studie mit besonders großer Altersspanne [136], und berechneten den 6MWD-Referenzwert wie folgt:

- Gehstrecke =  $868,8 \text{ m} - (2,99 * \text{Alter}) - (74,4 * \text{Geschlecht});$

*Alter in Jahren, Geschlecht: 0 für Männer bzw. 1 für Frauen*

#### **1.4 Die Borg-Skala**

Im Rahmen der Psychophysik untersuchten verschiedene Wissenschaftler die Reaktionen des menschlichen Körpers auf vorangehende Reize.

Fechner schlug im Jahre 1860 eine Gleichung bezüglich dieser „Stimulus-Antwort-Funktion“ („stimulus-response-function“, S-R-Funktion) vor [137]. Stevens entwickelte 100 Jahre später erste Schätzskalen zur Bestimmung von S-R-Funktionen [138], die für verschiedene Sinneswahrnehmungen anwendbar waren.

Borg konstruierte auf der Basis der Entdeckungen von Fechner und Stevens in den 70er-Jahren eine Skala, welche die Sinneswahrnehmung „Anstrengungsempfinden“ von Probanden bei ergometrischer Belastung abbilden konnte [137, 139]: Diese „RPE-Skala“ (Ratings of Perceived Exertion) steigt im Rahmen von ergometrischer Maximalbelastung linear mit der Leistung und auch mit der Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme an. Durch Extrapolierung der Herzfrequenz kann somit auch bei submaximalen Belastungen eine Aussage über die maximale Herzfrequenz und somit die maximal mögliche Leistung und Beanspruchungsintensität getroffen werden.

Im Rahmen von klinischen Anwendungen können Patienten auf der intervallskalierten RPE-Skala am Ende von submaximalen Belastungstests (wenn z.B. eine Maximalbelastung nicht möglich ist) eine Angabe über die von ihnen empfundene Anstrengung machen, welche zum Beispiel durch Dyspnoe oder periphere muskuläre

Erschöpfung bestimmt wird. Die RPE-Skala (siehe Tabelle 3) reicht von 6 bis 20, wobei die Zahlen in gleichmäßigen Abständen textverankert sind, ihnen also deskriptive Textbausteine zugeordnet werden, zum Beispiel „überhaupt keine Anstrengung“ für die Zahl 6 oder „maximale Anstrengung“ für die Zahl 20.

In den 80er Jahren postulierte Borg eine weitere Skala [140, 141], die im Gegensatz zur RPE-Skala rationalskaliert ist. Diese niveauperankerte „CR10-Skala“ (siehe Tabelle 3) beginnt bei einem absoluten Nullpunkt (0, „überhaupt keine Anstrengung“) und reicht bis 10 („sehr starke Anstrengung“). Sie ist nicht linearer Art, sondern in Bezug auf die Leistung zum Ende hin leicht beschleunigt. Die zugehörigen Textbausteine sind nicht gleichmäßig über die gesamte Skala verteilt, sondern im Bereich der niedrigen Zahlen stärker gestaffelt. Aufgrund der Rationalskalierung kann der Patient beliebige Abstufungen zwischen den ganzen Zahlen vornehmen. Weiterhin kann für die absolut höchste Belastung auch ein Wert über 10 angegeben werden. Es ist aufgrund des rationalskalierten Designs der CR10-Skala möglich, parametrische statistische Auswertungen durchzuführen [142]. Die CR10-Skala ist heute weit verbreitet, um verschiedenste Empfindungen zu beschreiben. Sie kann der RPE-Skala für starke Sinneswahrnehmungen vorgezogen werden, zum Beispiel bei der Beurteilung von „Schmerz“ oder „Dyspnoe“ [141].

6	Überhaupt keine Anstrengung	0	Überhaupt keine Atemnot
7		0,5	Extrem schwache Atemnot
8		1	
9	Sehr leicht	2	Schwache Atemnot
10		3	
11	Leicht	4	
12		5	Starke Atemnot
13	Etwas schwer	6	
14		7	Sehr starke Atemnot
15	Schwer	8	
16		9	
17	Sehr schwer	10	Extrem starke Atemnot
18		...	
19		...	
20	Maximale Anstrengung	•	Absolut maximale Atemnot

*Tabelle 3: Borg-RPE-Skala (links, nach [139]), Borg-CR10-Skala (rechts, nach [140])*

Borg-Werte (der RPE-Skala bzw. CR10-Skala) als Indikatoren der individuellen körperlichen Beeinträchtigung bzw. Belastbarkeit werden heute u.a. im Rahmen von

RCTs zur spezifischen PAH-Therapie als Messparameter und sekundäre Studienendpunkte genutzt [84, 85, 87, 88, 90, 93-96, 100, 101, 103].

## **1.5 Behandlungsverlauf in der PH-Ambulanz Gießen**

Mit der PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen existiert eines der größten spezialisierten Diagnose- und Therapiezentren für Pulmonale Hypertonie in Europa. Sowohl Patienten mit Verdacht auf Pulmonale Hypertonie als auch mit auswärtig gesicherter Erkrankung werden hier betreut. Am Anfang eines Behandlungsverlaufs steht eine leitliniengerechte Diagnostik (siehe 1.2.11). Nach gesicherter PAH wird unter Berücksichtigung der Anamnese- und Untersuchungsergebnisse ein individuelles konservatives oder medikamentöses Therapieregime erarbeitet. Die medikamentöse Therapie gewinnt seit Erforschung spezifischer Wirkstoffe dabei immer mehr an Bedeutung.

Um nach Beginn der PAH-Therapie eine engmaschige Betreuung und Kontrolle des Krankheitsverlaufs zu gewährleisten wird, sofern möglich, eine zeitlich strukturierte Vorgehensweise eingehalten. Hierbei wird der Patient 3 Monate nach Beginn der Therapie zur Verlaufskontrolle (je nach Zustand des Patienten z.B. mittels Rechtsherzkatheter, Ergometrie, 6MWD, Borg-Skala) einbestellt, um den Therapieerfolg zu bewerten und die Therapie gegebenenfalls an neue Gegebenheiten anzupassen.

Auch danach werden dem Patienten je nach Gesundheitszustand 3- bis 12-monatige Follow-up-Kontrollen empfohlen, die nach gleichem Schema ablaufen.

So wird ein schnelles Erkennen des Krankheitsprogresses und eine angemessene Intervention möglich, zum Beispiel mittels sequenzieller Erweiterung der Mono- auf eine Mehrfachtherapie.

## 2 Fragestellung

Die PAH ist eine schwerwiegende Erkrankung mit raschem Progress und geringer Lebenserwartung. Die Betroffenen sind im Allgemeinen von einer spezifischen medikamentösen Therapie abhängig. Ein großer Teil ist dabei nur mit Hilfe einer Doppel-, Dreifach- oder sogar Vierfachtherapie ausreichend behandelt.

Dabei ist eine initiale Kombinationstherapie noch nicht Standard und war bislang nur schweren Fällen vorbehalten. Aufgrund neuer Daten einer einzelnen Studie ist eine initiale Kombinationstherapie nach neuesten Leitlinien auch für wenige Medikamente schon bei niedrigerem funktionellem Schweregrad (FC II und III) möglich.

Durch ein leitliniengerechtes Konzept mit sequenzieller Therapieerweiterung kann die Krankheit zwar oftmals kontrolliert, und den Betroffenen eine befriedigende Lebensqualität ermöglicht werden. Trotzdem ist es angesichts der bereits bei Diagnosestellung ausgeprägt vorhandenen Symptomatik und im Verlauf oftmals rapiden Verschlechterung des Gesundheitszustandes wünschenswert, schneller und effektiver auf ein Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene, teilweise erhebliche Einschränkung der Lebensqualität zu reagieren.

Der 6MWT und die Borg-Skala stellen leicht durchzuführende, reproduzierbare und valide Mittel zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines Patienten dar. Sie kommen daher im Falle der PAH nicht nur bei vielen Medikamentenstudien zum Einsatz, sondern haben auch bei klinischen und ambulanten Verlaufskontrollen (u.a. als Surrogatparameter) einen hohen prognostischen Wert. Vor allem bei körperlich stark eingeschränkten Patienten können sie gegenüber invasiven Verfahren mit teilweise nicht unerheblichen Nebenwirkungen vorzuziehen sein. Im Rahmen des 6MWT ist zu berücksichtigen, dass Patienten, die beispielsweise eine hohe 6MWD erreichen, jedoch einen hohen Borg-Wert angeben, in einem schlechteren Gesundheitszustand als diejenigen sein könnten, die eine geringere Distanz bei niedrigerem Borg-Wert zurücklegen. Auch der Vergleich der 6MWD von PAH-Patienten mit dem 6MWD-Referenzwert gesunder Personen liefert zusätzliche Informationen über die Leistungsfähigkeit. Somit könnten Borg-Wert und 6MWD-Referenzwert die Aussagekraft des 6MWT sinnvoll ergänzen.

Zusammengefasst soll daher im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden, ob anhand eines neuen Parameters, basierend auf der klinisch einfach zu ermittelnden 6MWD und weiteren Messwerten zur Beschreibung des aktuellen Patientenzustandes (Borg-Wert



und 6MWD-Referenzwert) schon früh im Rahmen einer ersten ambulanten Reevaluation einer neu diagnostizierten und zunächst monotherapeutisch behandelten PAH eine prognostische Aussage über die Notwendigkeit einer frühzeitigen spezifischen Kombinationstherapie („hit hard and early“) getroffen werden kann.

Diese könnte der aktuell üblichen anfänglichen Monotherapie mit sequenzieller Erweiterung bezüglich der Überlebenszeit der Patienten überlegen sein. Den Betroffenen könnte somit bei einer ohnehin schon geringen Lebenserwartung zumindest eine längerfristig höhere Lebensqualität in Aussicht gestellt werden.

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Krankenakten von PAH-Patienten untersucht, welche in einem Zeitraum zwischen 1997 und 2008 erstmalig in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie des Universitätsklinikums Gießen vorstellig wurden.

##### **3.1.1 Einschlusskriterien**

- PAH
- erste spezifische medikamentöse PAH-Therapie in der PH-Ambulanz in Gießen
- Reevaluation des Erkrankungsverlaufs mindestens einmal nach der ersten spezifischen medikamentösen PAH-Therapie in der PH-Ambulanz in Gießen mittels 6MWT und Borg-Skala

##### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

- jegliche PH, welche nicht einer PAH zuzuordnen ist
- COPD
- Lungenfibrose
- schweres Emphysem
- ausgeprägte Linksherzerkrankung
- höhergradig eingeschränkte LVEF
- auswärtiger Beginn und Kontrolle einer spezifischen medikamentösen PAH-Therapie
- Fehlen einer spezifischen medikamentösen PAH-Therapie
- Fehlen eines Kontroll-6MWT nach Therapiebeginn
- Fehlen eines Kontroll-Borg-Wertes nach Therapiebeginn

#### **3.2 Datenerfassung**

Die ursprüngliche Erhebung der einzelnen Parameter (siehe 3.2.1.1) geht bis in das Jahr 1997 zurück, wobei sämtliche Messwerte am Universitätsklinikum Gießen ermittelt wurden.

Die Daten, auf denen diese Arbeit beruht, wurden retrospektiv aus schriftlichen und digitalen Patientenakten der PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen zusammen getragen.

Als ergänzende Datenquelle dienten mit Microsoft® Excel 2002 digitalisierte Rechtsherzkathetermesswerte und die ambulanz-eigene PH-Datenbank „Pulmobase“ auf Basis von Microsoft® Access 2002. Die tabellarische Erfassung, Strukturierung und Aufbereitung der gesammelten Daten erfolgte anhand von Microsoft® Excel 2003-2010.

### 3.2.1 Vorgehensweise

Als Start- und Endpunkt des Beobachtungszeitraumes eines jeden Patienten wurden jeweils der Erstkontakt in der Gießener PH-Ambulanz („*Baseline*“) und das Datum des letzten vorhandenen Arztbriefes bzw. des Lebensendes definiert.

Für jeden Patienten wurden an jeweils zwei Zeitpunkten verschiedene Parameter protokolliert. Als erster Zeitpunkt galt dabei der *Baseline*-Termin, während der zweite Zeitpunkt („*3M*“) dem ersten Kontrolltermin 3 Monate nach Beginn der ersten spezifischen PAH-Therapie („*Event1*“) entsprach. Als „*Event2*“ wurde der Zeitpunkt der Ergänzung der spezifischen PAH-Therapie um ein weiteres spezifisches Medikament bezeichnet.



Abbildung 4: Schematische Darstellung des Beobachtungszeitraumes

#### 3.2.1.1 Parameter

Die jeweils an den Zeitpunkten *Baseline* und *3M* erhobenen, obligatorischen Werte waren:

- Gewicht und Körpergröße
- 6MWD
- Borg-Werte der CR10-Skala bzw. der RPE-Skala (ggfs. mit Transformation, siehe 3.2.1.2)

Sofern vorhanden, wurden zusätzlich folgende Parameter protokolliert:

- Laborwerte (Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff)
- Hämodynamische Messwerte (mPAP, CI, PVR, CVP, SaO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>)

Weiterhin wurden aus den registrierten Parametern folgende Werte berechnet:

- Body-Mass-Index:  $BMI = \text{Körpermasse (in kg)} / \text{Körpergröße (in m)}^2$
- 6MWD-Referenzwerte nach Enright, Troosters und Gibbons (siehe 1.3.4)
- Anteil der erreichten 6MWD am jeweiligen 6MWD-Referenzwert:  
 $a6MWD^{\text{Enright}} = 6MWD \text{ (in m)} / 6MWD\text{-Referenzwert}^{\text{Enright}} \text{ (in m)}$   
 $a6MWD^{\text{Troosters}} = 6MWD \text{ (in m)} / 6MWD\text{-Referenzwert}^{\text{Troosters}} \text{ (in m)}$   
 $a6MWD^{\text{Gibbons}} = 6MWD \text{ (in m)} / 6MWD\text{-Referenzwert}^{\text{Gibbons}} \text{ (in m)}$
- Mittelwert der 6MWD-Referenzwerte sowie der a6MWD-Werte
- 6MWD-Index, welcher den Borg-Wert und die jeweilige a6MWD nach Enright, Troosters bzw. Gibbons enthält (siehe 3.2.1.3)
- Differenzen zwischen *3M* und *Baseline* für alle Parameter (ausgenommen Alter, Gewicht, BMI und Laborwerte)

### 3.2.1.2 Transformation der Borg-Skala

In der PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen wurden bis Anfang 2007 bei der Durchführung des 6MWT größtenteils Werte der älteren intervallskalierten Borg-RPE-Skala erhoben. Im Rahmen der meisten später dokumentierten 6MWT wurde nur noch die neuere, rationalskalierte Borg-CR10-Skala zur Quantifizierung der Atemnot genutzt. Durch das unterschiedliche Design der beiden Skalen ist ein direkter Vergleich der jeweiligen Skalenwerte nicht ohne Weiteres möglich.

Da es für die statistische Auswertung dieser Arbeit nötig war, mit rationalen Zahlen zu arbeiten, mussten alle RPE-Werte in CR10-Werte umgewandelt werden.

Diese Transformation wurde möglich mithilfe der von E. Borg beschriebenen Beziehung zwischen RPE- und CR10-Skalenwerten:

$$RPE = 6 + 2,8 * (CR10 - 0,3)^{0,79} \text{ [143]}.$$

Durch Auflösen erhält man:

$$CR10 = 0,27163 * (RPE - 6)^{1,26582} + 0,3 \text{ (für RPE-Werte } \geq 6 \text{)}.$$

*CR10: Punktwert der Borg-CR10-Skala, RPE: Punktwert der Borg-RPE-Skala*

### 3.2.1.3 Berechnung von Referenzwert-Indizes

Um der Fragestellung nachzugehen, ob 6-Minuten-Gehstrecke und Borg-Skala in Kombination einen besseren Prognoseparameter bezüglich einer notwendigen medikamentösen Therapieerweiterung darstellen als die Werte 6MWD für sich allein genommen, berechneten wir einen Index auf Grundlage der beiden Parameter.

Dabei wurden zur weiteren Objektivierbarkeit der körperlichen Einschränkung zusätzlich die standardisierten 6MWD-Referenzwerte nach Enright, Troosters und Gibbons berücksichtigt, so dass folgende Referenzwert-Indizes entstanden, wobei ein größerer Index eine stärkere körperliche Einschränkung beschreibt:

- $6\text{MWD-Index}^{\text{Enright}} = (\text{CR10} + 1) / a6\text{MWD}^{\text{Enright}}$
- $6\text{MWD-Index}^{\text{Troosters}} = (\text{CR10} + 1) / a6\text{MWD}^{\text{Troosters}}$
- $6\text{MWD-Index}^{\text{Gibbons}} = (\text{CR10} + 1) / a6\text{MWD}^{\text{Gibbons}}$

*CR10: Borg-CR10-Wert, a6MWD: Anteil der erreichten 6MWD am 6MWD-Referenzwert (Anmerkung: Dem Borg-CR10-Wert wurde 1 addiert, um den Term nicht null werden zu lassen)*

## 3.3 Statistische Auswertung

Die deskriptive statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte anhand des Statistikprogramms GraphPad Prism<sup>®</sup> 5 sowie 6 und Microsoft<sup>®</sup> Excel 2010, während die analytische Statistik mit IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics 18 und StataCorp LP STATA<sup>®</sup> 11 durchgeführt wurde.

### 3.3.1 Deskriptive Statistik

Für jeden *Baseline*-Parameter und die jeweilige Differenz zwischen *3M*- und *Baseline*-Wert wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Um sicherzustellen, dass die an beiden Zeitpunkten gemessenen Parameter nicht zufälligerweise voneinander abwichen, sondern ein signifikanter Unterschied bestand, wurden Signifikanztests durchgeführt.

Dazu wurden die Differenzen zunächst mit Hilfe des Omnibus-Tests nach D'Agostino und Pearson auf Normalverteilung kontrolliert.

Im Falle von normalverteilten Parametern wurde daraufhin der parametrische t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Auf Werte ohne Normalverteilung wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (Wilcoxon matched pairs signed rank test) angewandt.

### **3.3.2 Analytische Statistik**

Zunächst wurde pro Parameter eine ROC-Kurve („receiver operating characteristic“-Kurve) berechnet. Mit ROC-Kurven lassen sich Spezifität und Sensitivität eines Tests bzw. Parameters überprüfen. Dies geschieht meist im Hinblick auf Phänomene mit binärem Charakter, in diesem Fall hinsichtlich der An- bzw. Abwesenheit einer zweiten Therapieerweiterung.

In einem kartesischen Koordinatensystem wird 1-Spezifität gegen Sensitivität aufgetragen, so dass eine Kurve entsteht, deren Integral („area under curve“, AUC) für die diagnostische Genauigkeit des Tests bzw. Parameters hinsichtlich des zu überprüfenden Merkmals steht. Je größer die AUC, umso höher sind Spezifität und Sensitivität.

Somit wurde derjenige der untersuchten Parameter ermittelt, welcher retrospektiv gesehen die größte Fähigkeit besitzt, zwischen Patienten zu differenzieren, die entweder eine Mono-, oder eine Mehrfachtherapie erhielten. Ein solcher Parameter hat prospektiv gesehen auch die Fähigkeit, die Notwendigkeit einer Mehrfachtherapie anzuzeigen.

Nach Erstellung einer ROC-Kurve für jeden Parameter und Berechnung seiner jeweiligen AUC wurde für die Parameter mit der größten AUC der jeweilige Youden-Index (Y) berechnet. Dieser berücksichtigt Sensitivität und Spezifität ( $Y = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ ), um denjenigen Wert des überprüften Parameters auf der ROC-Kurve zu berechnen, welcher den optimalen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität erreicht. Dadurch kann ein Trennpunkt (Cut-Off) berechnet werden, welcher am dichtesten sowohl zwischen maximal möglicher Sensitivität als auch Spezifität liegt. Somit kann man davon ausgehen, dass Werte auf einer Seite des Cut-Offs eher bei Patienten mit einer Monotherapie, und Werte auf der anderen Seite eher bei Patienten mit mindestens einer Zweifachtherapie gefunden werden.

Nach der Berechnung des Youden-Index wurde für den geeignetsten Parameter mit größtmöglicher AUC bei ausgewogener Sensitivität und Spezifität das gesamte Patientenkollektiv in zwei Gruppen ober- und unterhalb des berechneten Cut-Offs

aufgeteilt. Zum Vergleich der Zeit bis zu einer Therapieeskalation wurden für beide Gruppen Kaplan Meyer-Überlebenskurven berechnet.

Um den statistischen Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Parameter und der Zeit bis zur Therapieeskalation zu beschreiben, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum lag im Mittel bei 51,3 Monaten. Folgende Grafik veranschaulicht die durchschnittlichen Zeitabstände zwischen Erstvorstellung (*Baseline*), initialer Monotherapie (*Event1*) und Therapieerweiterung (*Event2*) nach Reevaluation (*3M*) im Behandlungsverlauf:

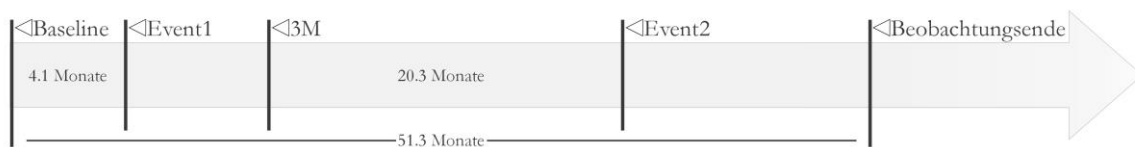


Abbildung 5: Schematische Darstellung einzelner Zeitabschnitte des Beobachtungszeitraumes

#### 4.1.2 Erstvorstellung (*Baseline*)

Das in dieser Arbeit überprüfte Patientenkollektiv besteht aus 145 Patienten, wobei mit einem Anteil von 74 % der Großteil weiblich ist. Das durchschnittliche Alter bei Erstkontakt in der PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen betrug 48 Jahre.

Die Standardabweichung der einzelnen Parameter kann, auch im Folgenden, jeweils den Tabellen entnommen werden.

	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
<b>gesamt</b>	<b>48 ± 15</b>	<b>73 ± 16</b>	<b>167 ± 9</b>	<b>25,9 ± 4,8</b>
Frauen	49 ± 15	69 ± 16	165 ± 8	25,6 ± 5,1
Männer	46 ± 14	83 ± 14	176 ± 7	26,7 ± 3,6

Tabelle 4: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs

	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>gesamt</b>	<b>145</b>	<b>100</b>	<b>Frauen</b>	<b>108</b>	<b>74</b>	<b>Männer</b>	<b>37</b>	<b>26</b>
IPAH	94	65	IPAH	68	47	IPAH	26	18
APAH	48	33	APAH	38	26	APAH	10	7
PVOD	3	2	PVOD	2	1	PVOD	1	1

Tabelle 5: PAH-Subgruppen des Patientenkollektivs und deren Zusammensetzung



Die bei Vorstellung in der PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen erhobene mittlere 6MWD lag bei 365 Metern, was 58 % des Mittelwertes der 6MWD-Referenzwerte von Enright, Troosters und Gibbons entsprach. Das nach dem 6-Minuten-Gehtest angegebene Belastungsempfinden betrug durchschnittlich 3,68 auf der Borg-CR10-Skala, einer mäßigen Atemnot entsprechend.

	6MWD (m)	Ø6MWD-Referenzwert (m)	Øa6MWD	Borg-Wert
<b>gesamt</b>	<b>365 ± 99</b>	<b>640 ± 87</b>	<b>0,58 ± 0,15</b>	<b>3,68 ± 1,75</b>
IPAH	368 ± 100	639 ± 82	0,58 ± 0,15	3,58 ± 1,80
APAH	362 ± 101	649 ± 96	0,56 ± 0,15	3,79 ± 1,69
PVOD	338 ± 23	568 ± 11	0,60 ± 0,03	4,66 ± 0,66

*Tabelle 6: Klinische Parameter zum Baseline-Zeitpunkt*

Die im Rechtsherzkatheterlabor ermittelten hämodynamischen Parameter zeigten im Mittel einen mPAP von 53 mmHg, einen PVR von 1019 dyn x s x cm<sup>-5</sup> und einen Cardiac Index von 2,25 l/min/m<sup>2</sup>.

	mPAP	CVP	PVR	CI	SaO <sub>2</sub>	SvO <sub>2</sub>
<b>gesamt</b>	<b>53 ± 15</b>	<b>7 ± 6</b>	<b>1019 ± 509</b>	<b>2,25 ± 0,69</b>	<b>91,3 ± 5,0</b>	<b>60,7 ± 11,1</b>
IPAH	53 ± 14	8 ± 6	1116 ± 545	2,02 ± 0,57	91,2 ± 5,4	58,4 ± 11,7
APAH	53 ± 17	6 ± 4	837 ± 382	2,70 ± 0,69	91,7 ± 4,2	65,0 ± 8,5
PVOD	52 ± 8	5 ± 5	775 ± 139	2,71 ± 0,71	90,1 ± 2,1	65,9 ± 3,4

*Tabelle 7: Hämodynamische Parameter zum Baseline-Zeitpunkt (mPAP und CVP in mmHg, PVR in dyn x s x cm<sup>-5</sup>, CI in l/min/m<sup>2</sup>, SaO<sub>2</sub> und SvO<sub>2</sub> in %)*

### 4.1.3 Initiale Monotherapie (Event1)

Die primäre spezifische PAH-Monotherapie wurde durchschnittlich 4,1 Monate nach Erstbesuch in unserer Ambulanz begonnen. Dabei wurden 36 % der Patienten mit PDE-5-Inhibitoren und 30 % der Patienten mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten behandelt. 17 % der Patienten erhielten eine Therapie mit Prostanoiden, während 15 % (Responder, siehe 1.2.11) mit Calciumkanalblockern therapiert wurden.

	IPAH (n)	APAH (n)	PVOD (n)	gesamt (n)
PDE5i	32	19	1	52
ERA	21	21	2	44
PGI	17	8	0	25
CCB	22	0	0	22
TRE	2	0	0	2
				145

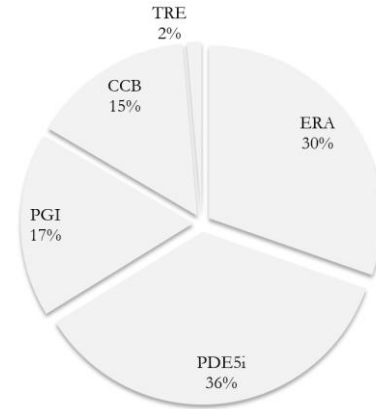


Tabelle 8 (oben), Abbildung 6 (rechts): Medikamentöse Ersttherapie (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis)

### 4.1.4 Reevaluation (3M)

Nach 3-monatiger spezifischer PAH-Monotherapie stieg die 6MWD um durchschnittlich 42 Meter an, während sich der Anteil am 6MWD-Referenz-Mittelwert um rund 7 % erhöhte. Der Borg-Wert verringerte sich um 0,43 Punkte.

	$\Delta 6MWD$ (m)	$\Delta \text{Ø}a6MWD$	$\Delta \text{Borg-Wert}$
gesamt	42 ± 91	0,07 ± 0,14	-0,43 ± 1,65
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
IPAH	47 ± 102	0,08 ± 0,16	-0,46 ± 1,60
APAH	37 ± 66	0,05 ± 0,11	-0,32 ± 1,79
PVOD	-9 ± 38	-0,01 ± 0,07	-1,50 ± 0,44

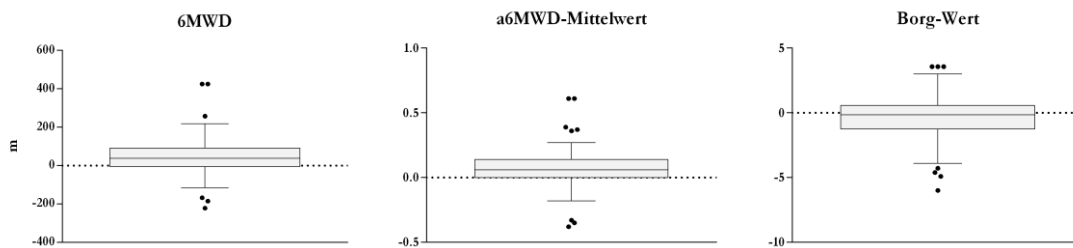


Tabelle 9, Abbildung 7: Veränderung der klinischen Parameter nach 3-monatiger PAH-Monotherapie (Differenzen zwischen 3M- und Baseline-Zeitpunkt, Abbildung als Boxplot mit Median und Interquartilsabstand sowie Whisker mit maximal 1,5-fachem Interquartilsabstand nach Tukey mit Ausreißern)

Die nach 3 Monaten im Rechtsherzkatheterlabor gemessenen Werte veränderten sich im Mittel wie folgt: Der mPAP fiel um 6 mmHg und der PVR um 191 dyn x s x cm<sup>-5</sup>. Der Cardiac Index erhöhte sich um 0,18 l/min/m<sup>2</sup>.

	$\Delta$ mPAP	$\Delta$ CVP	$\Delta$ PVR	$\Delta$ CI	$\Delta$ SaO <sup>2</sup>	$\Delta$ SvO <sup>2</sup>
gesamt	-6 ± 10	-1 ± 6	-191 ± 352	0,18 ± 0,57	0,4 ± 4,6	2,8 ± 7,9
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
IPAH	-6 ± 12	-2 ± 6	-250 ± 392	0,27 ± 0,50	0,4 ± 5,1	3,0 ± 9,1
APAH	-6 ± 8	0 ± 6	-105 ± 203	0,05 ± 0,59	0,4 ± 3,4	2,4 ± 5,3
PVOD	0 ± 3	1 ± 1	348 ± 338	-0,97 ± 0,93	0,2 ± 4,1	-0,1 ± 7,0

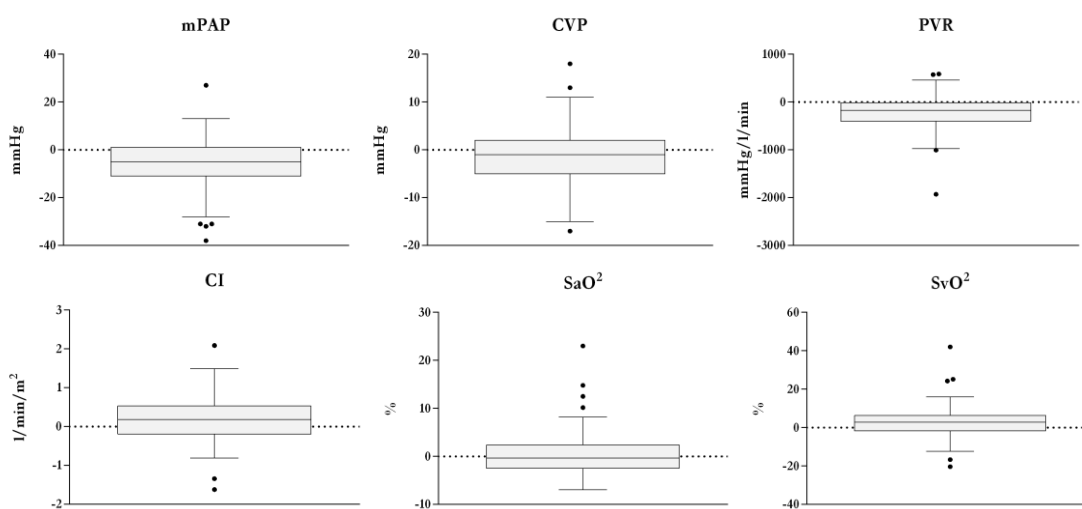


Tabelle 10, Abbildung 8: Veränderung der hämodynamischen Parameter nach 3-monatiger PAH-Monotherapie (Differenzen zwischen 3M- und Baseline-Zeitpunkt, Abbildung als Boxplot mit Median und Interquartilsabstand sowie Whisker mit maximal 1,5-fachem Interquartilsabstand nach Tukey mit Ausreißern, mPAP und CVP in mmHg, PVR in dyn x s x cm<sup>-5</sup>, CI in l/min/m<sup>2</sup>, SaO<sub>2</sub> und SvO<sub>2</sub> in %)

#### 4.1.5 Sequenzielle Therapieerweiterung (Event2)

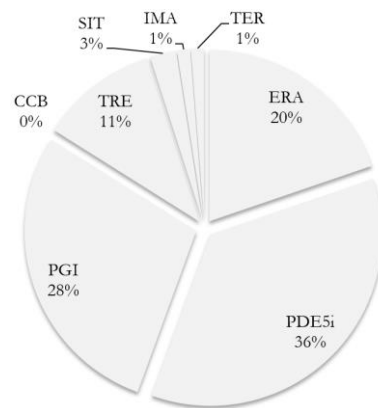
Bei 81 Patienten (rund 56 %) wurde bei unzureichendem Therapieerfolg die Monotherapie im weiteren Verlauf um ein weiteres spezifisches PAH-Medikament ergänzt.

Die durchschnittliche Zeit bis zur sequenziellen Therapieerweiterung betrug rund 20,3 Monate ab Reevaluation. 36 % der Patienten wurde zusätzlich ein PDE-5-Hemmer verschrieben, 28 % erhielten Prostanoiden und 20 % der Patienten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten.

Da, wie bereits beschrieben, die Behandlung mit hochdosierten Calciumkanalblockern nur bei Respondern sinnvoll ist und im Rahmen der Ersttherapie durchgeführt wird, erhielt kein Patient diesen Wirkstoff im Rahmen der Therapieeskalation.

Medikamente wie Sitaxentan, Imatinib oder Terguride wurden im Rahmen von Studien verabreicht.

	IPAH (n)	APAH (n)	PVOD (n)	gesamt (n)
ERA	10	5	1	<b>16</b>
PDE-5i	17	11	1	<b>29</b>
PGI	15	7	1	<b>23</b>
CCB	0	0	0	<b>0</b>
TRE	6	3	0	<b>9</b>
SIT	2	0	0	<b>2</b>
IMA	1	0	0	<b>1</b>
TER	1	0	0	<b>1</b>
				<b>81</b>



*Tabelle 11 (oben), Abbildung 9 (rechts): Medikamentöse Therapieerweiterung im Rahmen der Reevaluation (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis)*

## 4.2 Analytische Statistik

Die statistische Analyse der Daten zielt auf die Fragestellung ab, welcher unter den überprüften Parametern zum Zeitpunkt des ambulanten PAH-Kontrolltermins nach 3 Monaten (3M) als möglicher Prädiktor einer zukünftig notwendigen Therapieeskalation in Frage kommt.

### 4.2.1 Untersuchung der klinischen Parameter auf ihren diagnostischen Wert

#### 4.2.1.1 ROC-Analyse des 6MWD-Wertes

In den Abbildungen 10 und 11 (ROC-Kurven) sind Sensitivität und Spezifität der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) zum 3M-Zeitpunkt sowie ihre Differenz zum *Baseline*-Zeitpunkt bezüglich der Vorhersagekraft für eine Therapieeskalation der PAH-Monotherapie gegeneinander aufgetragen.

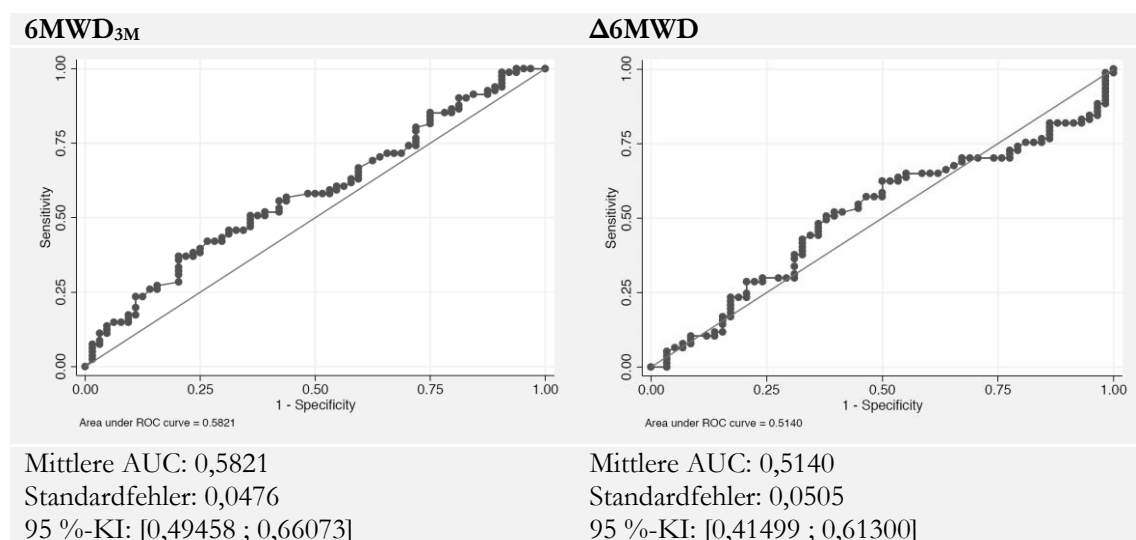


Abbildung 10 (links): Sensitivität und Spezifität der 6MWD zum 3M-Zeitpunkt (6MWD<sub>3M</sub>)

Abbildung 11 (rechts): Sensitivität und Spezifität der 6MWD-Differenz zwischen 3M und Baseline (Δ6MWD)

AUC: Area under curve, 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall (gilt auch im Folgenden)

#### 4.2.1.2 ROC-Analyse der nach Enright et al. berechneten Parameter

Die folgenden ROC-Kurven (Abbildungen 12-15) zeigen Sensitivität und Spezifität des 6-Minuten-Referenzwertes nach Enright ( $a6MWD^{Enright}$ ) und davon abgeleiteter Parameter zum 3M-Zeitpunkt sowie ihrer Differenzen zum Baseline-Zeitpunkt bezüglich der Vorhersagekraft für eine Therapieeskalation der PAH-Monotherapie.

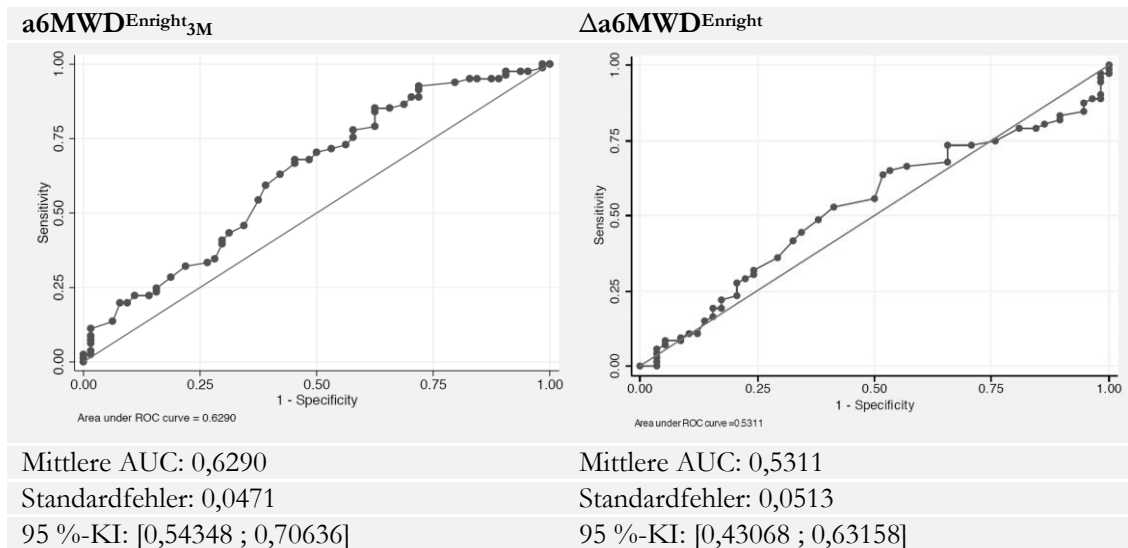


Abbildung 12 (links): Sensitivität und Spezifität des  $a6MWD^{Enright}$  zum 3M-Zeitpunkt ( $a6MWD^{Enright}_{3M}$ )

Abbildung 13 (rechts): Sensitivität und Spezifität der  $a6MWD^{Enright}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta a6MWD^{Enright}$ )

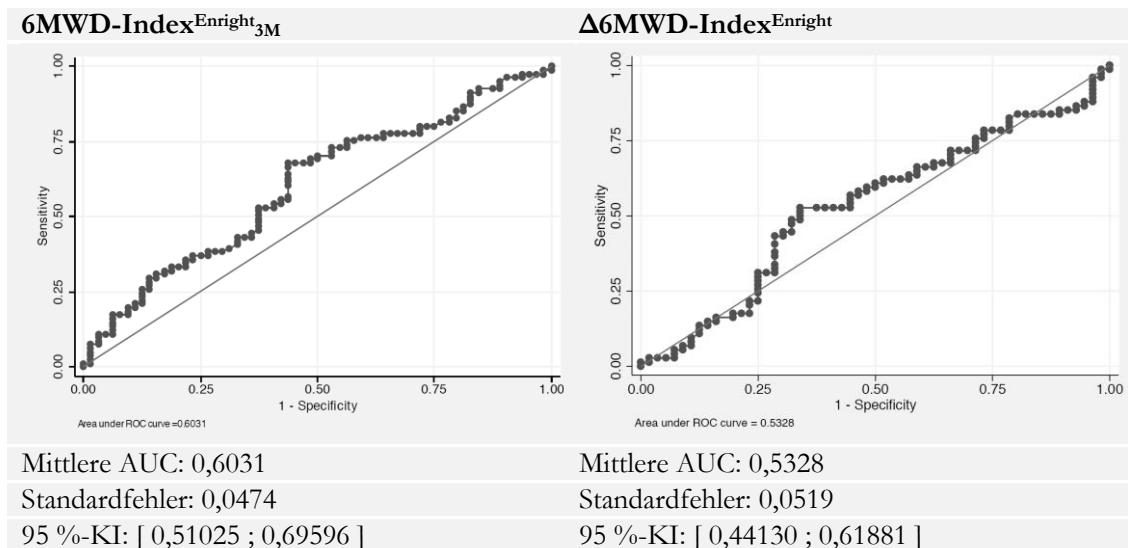


Abbildung 14 (links): Sensitivität und Spezifität des 6MWD-Index $^{Enright}$  zum 3M-Zeitpunkt (6MWD-Index $^{Enright}_{3M}$ )

Abbildung 15 (rechts): Sensitivität und Spezifität der 6MWD-Index $^{Enright}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta 6MWD$ -Index $^{Enright}$ )

#### 4.2.1.3 ROC-Analyse der nach Troosters et al. berechneten Parameter

In den folgenden ROC-Kurven (Abbildungen 16-19) sind Sensitivität und Spezifität des 6-Minuten-Referenzwertes nach Troosters ( $a6MWD^{Troosters}$ ) und davon abgeleiteter Parameter zum 3M-Zeitpunkt sowie ihrer Differenzen zum Baseline-Zeitpunkt bezüglich der Vorhersagekraft für eine Therapieeskalation der PAH-Monotherapie gegeneinander aufgetragen.

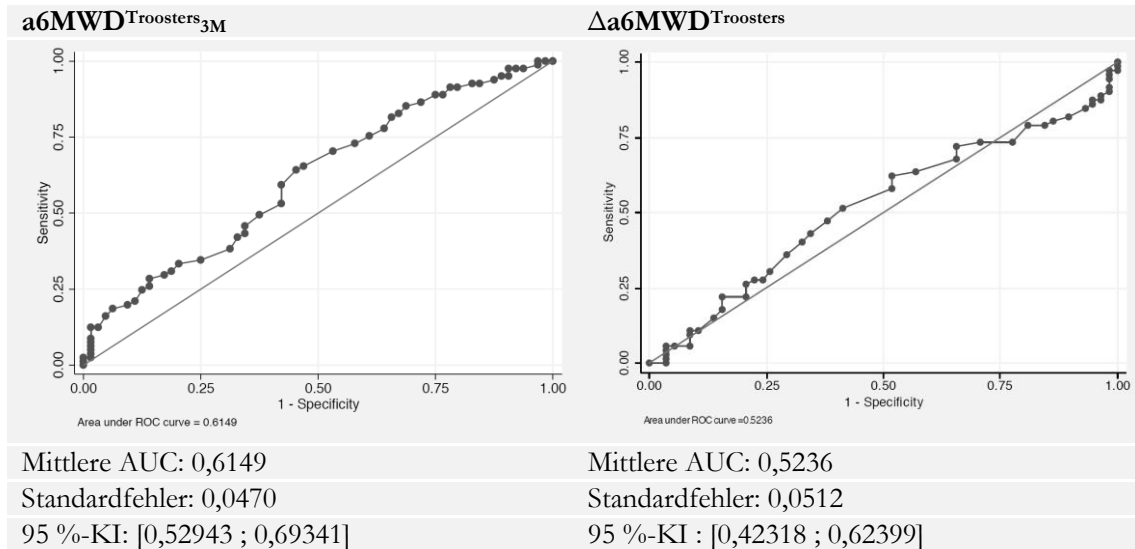


Abbildung 16 (links): Sensitivität und Spezifität des  $a6MWD^{Troosters}$  zum 3M-Zeitpunkt ( $a6MWD^{Troosters}_{3M}$ )

Abbildung 17 (rechts): Sensitivität und Spezifität der  $a6MWD^{Troosters}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta a6MWD^{Troosters}$ )

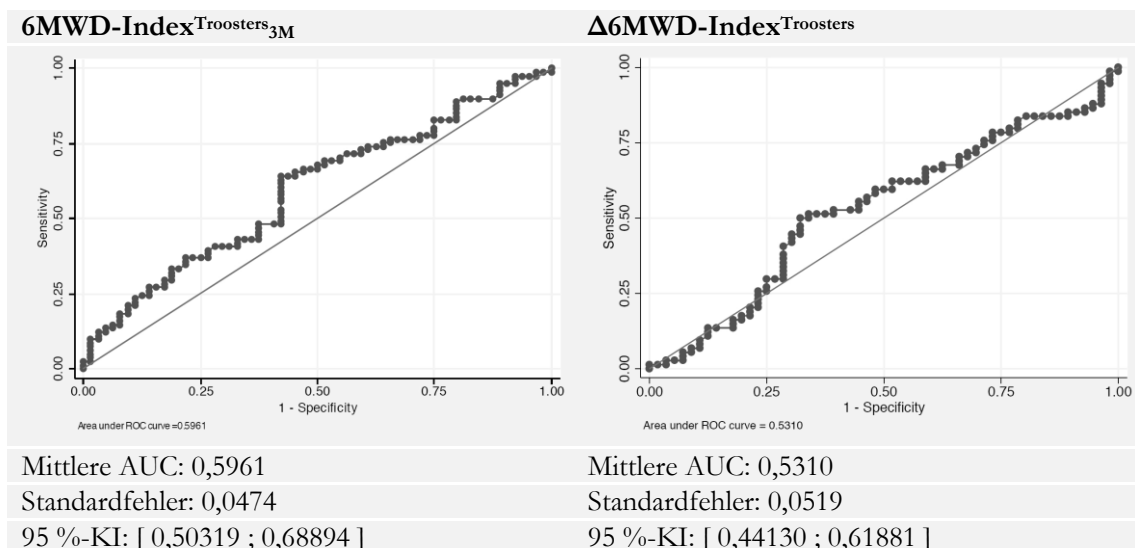


Abbildung 18 (links): Sensitivität und Spezifität des  $6MWD\text{-Index}^{Troosters}$  zum 3M-Zeitpunkt ( $6MWD\text{-Index}^{Troosters}_{3M}$ )

Abbildung 19 (rechts): Sensitivität und Spezifität der  $6MWD\text{-Index}^{Troosters}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta 6MWD\text{-Index}^{Troosters}$ )

#### 4.2.1.4 ROC-Analyse der nach Gibbons et al. berechneten Parameter

Folgende ROC-Kurven (Abbildungen 20-23) zeigen Sensitivität und Spezifität des 6-Minuten-Referenzwertes nach Gibbons ( $a6MWD^{Gibbons}$ ) und davon abgeleiteter Parameter zum 3M-Zeitpunkt sowie ihrer Differenzen zum Baseline-Zeitpunkt bezüglich der Vorhersagekraft für eine Therapieeskalation der PAH-Monotherapie.

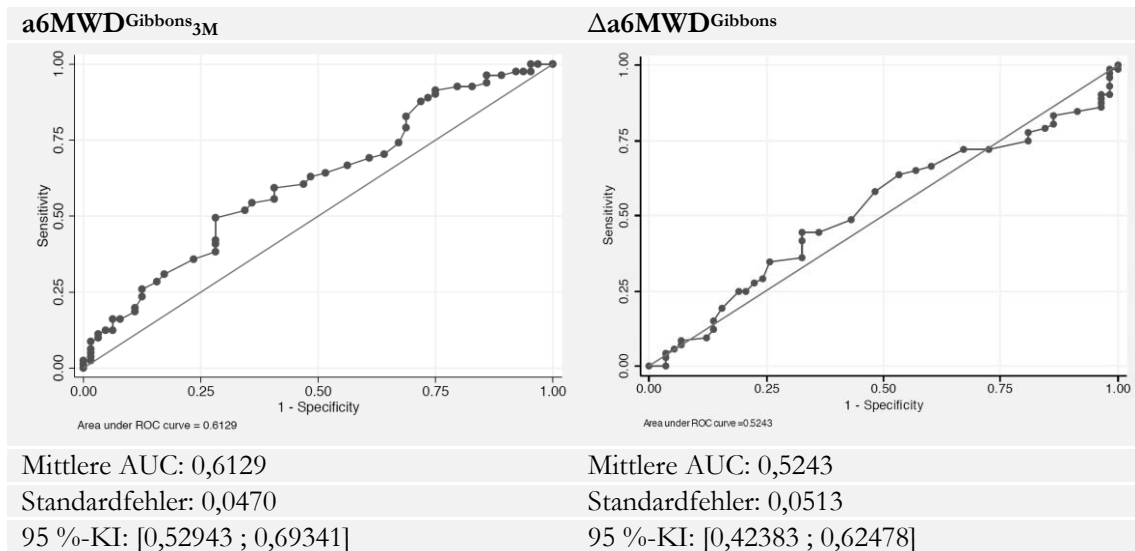


Abbildung 20 (links): Sensitivität und Spezifität des  $a6MWD^{Gibbons}$  zum 3M-Zeitpunkt ( $a6MWD^{Gibbons}_{3M}$ )

Abbildung 21 (rechts): Sensitivität und Spezifität der  $a6MWD^{Gibbons}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta a6MWD^{Gibbons}$ )

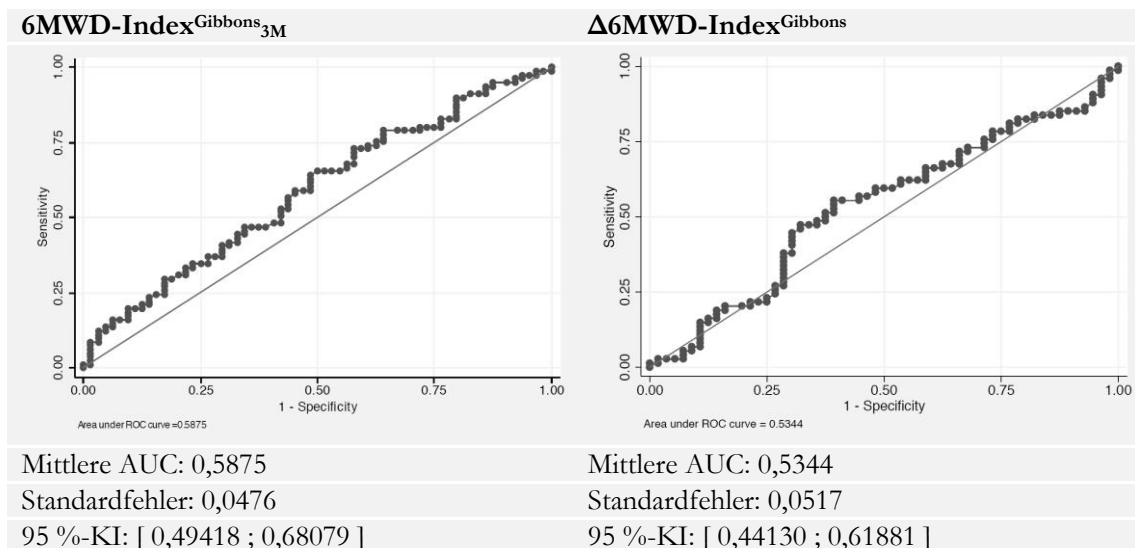


Abbildung 22 (links): Sensitivität und Spezifität des  $6MWD\text{-Index}^{Gibbons}$  zum 3M-Zeitpunkt ( $6MWD\text{-Index}^{Gibbons}_{3M}$ )

Abbildung 23 (rechts): Sensitivität und Spezifität der  $6MWD\text{-Index}^{Gibbons}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta 6MWD\text{-Index}^{Gibbons}$ )



#### 4.2.1.5 Zusammenfassung der AUC-Werte

In Zusammenschau aller überprüften Parameter zeigten die Anteile der von den Patienten erreichten 6MWD am errechneten Referenzwert zum 3M-Zeitpunkt ( $a6MWD_{3M}$ ) die höchste AUC ( $a6MWD_{3M}^{Enright}$ : 0,629,  $a6MWD_{3M}^{Troosters}$ : 0,6149,  $a6MWD_{3M}^{Gibbons}$ : 0,6129), gefolgt vom 6MWD-Index $^{Enright}_{3M}$  mit einem Wert von 0,6031.

Zum Vergleich: Die AUC des 6-Minuten-Gehtests zum 3M-Zeitpunkt ( $6MWD_{3M}$ ) als anerkanntem und weit verbreitetem Verlaufs- und Prognoseparameter wurde mit 0,5821 berechnet.

Eine Übersicht aller berechneten AUC-Werte zeigt folgende Abbildung:

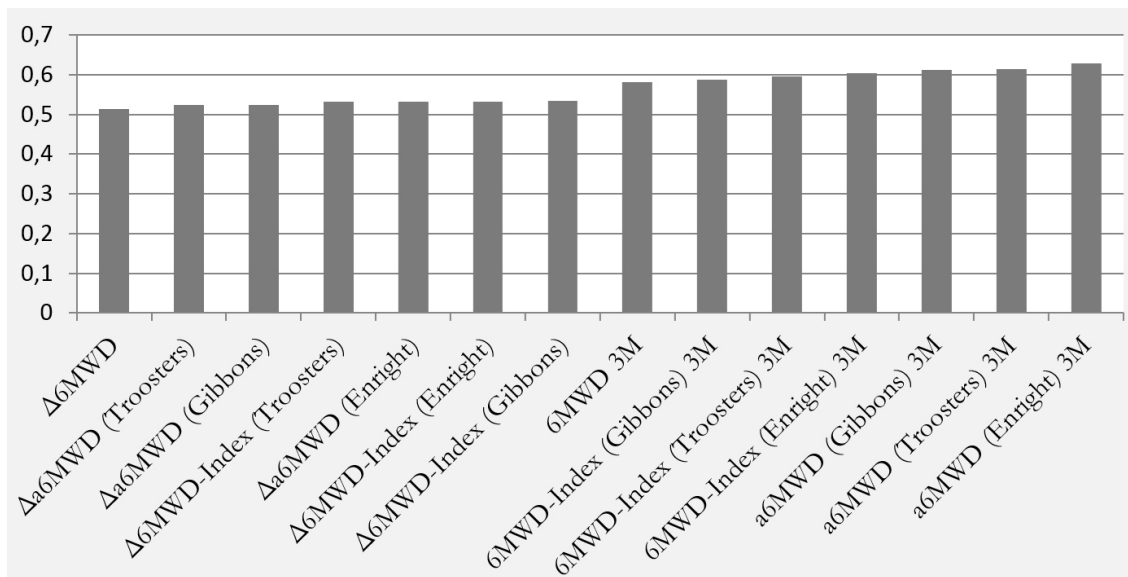


Abbildung 24: Übersicht aller in der ROC-Analyse berechneten AUC-Werte

#### 4.2.1.6 Berechnung des Youden-Index

Als Parameter mit der größten AUC in der ROC-Analyse wurde für  $a6MWD_{3M}^{Enright}$ ,  $a6MWD_{3M}^{Troosters}$ ,  $a6MWD_{3M}^{Gibbons}$  und  $6MWD\text{-Index}_{3M}^{Enright}$  der optimale Cut-Off nach Youden berechnet.

Sensitivität und Spezifität bezüglich einer Therapieerweiterung lagen am optimalen Cut-Off für  $a6MWD_{3M}^{Enright}$  bei 85%/38% (Cut-Off: 0,79), für  $a6MWD_{3M}^{Troosters}$  bei 64%/54% (Cut-Off: 0,64) und  $a6MWD_{3M}^{Gibbons}$  bei 49%/72% (Cut-Off: 0,57). Der  $6MWD\text{-Index}_{3M}^{Enright}$  erreichte eine Sensitivität/Spezifität von 68%/57% bei einem Cut-Off von 5,74.

Die Sensitivität/Spezifität für die  $6MWD_{3M}$  belief sich vergleichsweise auf 37%/80% bei einem Cut-Off von 344 m.

Aufgrund des ausgewogensten Verhältnisses zwischen Sensitivität und Spezifität entschieden wir uns für den  $6MWD\text{-Index}^{Enright}_{3M}$  als Grundlage folgender weiterer Berechnungen dieser Arbeit.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Cut-Off
$a6MWD^{Enright}_{3M}$	85	38	0,79
$a6MWD^{Troosters}_{3M}$	64	54	0,64
$a6MWD^{Gibbons}_{3M}$	49	72	0,57
$6MWD\text{-Index}^{Enright}_{3M}$	68	57	5,74
$6MWD_{3M}$	37	80	344 m

*Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität und Cut-Off ausgewählter Parameter nach Berechnung des Youden-Index*

#### 4.2.1.7 Cox-Regressionsanalyse

Im univariaten Cox-Regressionsmodell zeigte sich, dass sich für einen Patienten mit einem  $6MWD\text{-Index}^{Enright}_{3M}$  über dem Cut-Off von 5,74 die Wahrscheinlichkeit für eine nötige Therapieeskalation mehr als verdoppelt (Hazardrate 2,3 (95% KI: 1,4 - 3,78;  $p=0,001$ )).

Für den  $6MWD_{3M}$  als Vergleichsparameter zeigte sich am Cut-Off von 344 m eine Verdopplung der Wahrscheinlichkeit für eine Therapieeskalation bei niedrigerer Hazardrate von 2,0 (95% KI: 1,25 - 3,28;  $p=0,004$ ).

#### 4.2.1.8 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Kaplan Meier-Überlebenskurven für den 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> wurden sowohl für Patienten unter, als auch über dem ermittelten Cut-Off gezeichnet (in diesem Fall ist nicht das Überleben, sondern die Zeit bis zur Therapieeskalation die zugrunde liegende Variable):

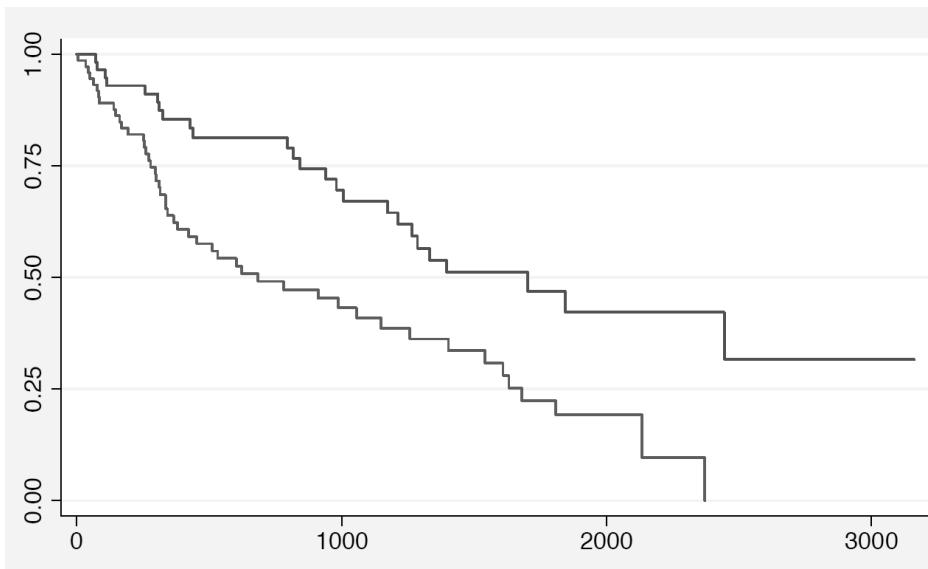


Abbildung 25: Kaplan Meier-Überlebenskurven für den 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> und Cut-Off-Werte unter sowie über 5,74 (X-Achse: Zeit in Tagen bis zur Therapieeskalation; Y-Achse: Anteil der Patienten ohne Therapieeskalation; untere Kurve: Patienten mit einem 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> > 5,74; obere Kurve: Patienten mit einem 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> < 5,74)

Für 83 der 145 untersuchten Individuen berechnete sich ein 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> über dem Cut-Off von 5,74 (untere Kurve). Patienten dieser Gruppe bedurften einer Therapieeskalation im Mittel nach 906 Tagen (706 - 1105 95% KI).

Für die andere Gruppe der Patienten mit einem 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> unter dem Cut-Off (obere Kurve) betrug die mittlere Dauer bis zur Therapieeskalation 1767 Tage (1412 - 2122 95% KI). Der Log-Rang-Test ergab ein p=0,0001.

Innerhalb der ersten Gruppe (6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> > 5,74) waren 55 der Patienten (66%) im Verlauf auf eine Eskalation ihrer spezifischen PAH-Therapie angewiesen, während 26 der 62 Patienten (42%) der zweiten Gruppe (6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> < 5,74) eine Therapieeskalation benötigten.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Methodenkritik**

#### **5.1.1 Datenerhebung**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden keinerlei Daten selbst erhoben, sondern bereits vorhandene Werte zusammengetragen, welche über einen längeren Zeitraum von Mitarbeitern des Universitätsklinikums Gießen, unter Berücksichtigung der Struktur- und Qualitätsanforderungen des Hauses, in diversen Untersuchungen gemessen wurden. Die Daten reflektieren somit reale Krankheitsverläufe und Therapieentscheidungen in einem spezialisierten Zentrum. Diese können, aufgrund der Heterogenität der Patienten, von den Krankheitsverläufen, die aus randomisierten Studien zu dieser Erkrankung stammen, welche immer restriktive Einschlusskriterien aufweisen, abweichen.

Weitere beeinflussende Faktoren können der lange Erfassungszeitraum, zwischenzeitliche Änderungen von Untersuchungsstandards sowie verschiedene Untersucher mit Unterschieden in der Durchführung ihrer Diagnostik sein.

Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests sind zusätzlich von der Mitarbeit der Patienten abhängig. Zwar existieren Leitlinien zur Durchführung (siehe 1.3.3), dennoch kann eine Verfälschung der Ergebnisse, z.B. durch unterschiedliche Motivation oder Tagesform der Patienten, nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass die Patienten im Verlauf ihrer Behandlung am Universitätsklinikum Gießen differente Therapieerweiterungen in Form von verschiedenartigen Wirkstoffen bzw. deren Konzentrationen erhielten, wobei die Responseraten auf spezifische PAH-Medikamente generell interindividuellen Schwankungen unterliegen.

Die insgesamt durch die erwähnten Faktoren hervorgerufene Limitierung der Aussagekraft dieser Arbeit kann jedoch rückblickend durch die vorliegenden Daten in ihrem Ausmaß nicht erfasst werden.

#### **5.1.2 Datensammlung**

Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeit konnte nur im Falle von Studienprobanden auf chronologisch konsequent organisierte und komplette Datensätze zurückgegriffen werden. Der Großteil der Fälle erforderte gründliche Recherche in schriftlichen und digitalen Dokumenten. So ließ sich beispielsweise das erwähnte Zeitschema der *Baseline*- und *3M*-Termine nicht immer exakt auf die Patientenbesuche

anwenden, da aus individuellen Gründen die für 3 Monate nach Erstbesuch geplante Wiedervorstellung der Patienten teilweise vorgezogen wurde oder verspätet erfolgte. Gleichmaßen variierte auch der Messzeitpunkt von klinischen und hämodynamischen Parametern.

Aufgrund dieser geringen, nachträglich nicht beeinflussbaren Ungenauigkeiten ist eine leichte Verzerrung der Ergebnisse möglich.

### **5.1.3 Medikamentöse Therapie**

Das Kollektiv dieser Arbeit setzt sich zusammen aus Patienten, die mit einer initialen Monotherapie im weiteren Krankheitsverlauf ausreichend therapiert waren und einer weiteren Gruppe, die zur Stabilisierung ihrer Erkrankung zusätzlich mindestens ein weiteres spezifisches PAH-Medikament erhalten musste.

Wie bereits erwähnt, ist die leitliniengerechte Beurteilung einer medikamentös unzureichend eingestellten PAH und folglich die Einleitung und Dosisfindung einer notwendigen Therapieerweiterung unter Berücksichtigung von klinischen und hämodynamischen Parametern auch von der individuellen Einschätzung des behandelnden Arztes abhängig. Zudem werden die den ärztlichen Entscheidungen zugrunde liegenden Leitlinien und Empfehlungen zur PAH-Therapie auf den im Intervall mehrerer Jahre stattfindenden PH-Weltkonferenzen regelmäßig modifiziert. Die medikamentösen Behandlungen von Patienten durch verschiedene Ärzte und basierend auf der jeweils aktuellen Leitlinie wären daher unter Umständen in Details voneinander abgewichen und hätten somit einen potenziell differenten Krankheitsverlauf nach sich gezogen.

### **5.1.4 Zensierte Daten**

Bei einem Beobachtungszeitraum von im Mittel 4 Jahren und einem Gesamtkollektiv von 145 Patienten erhielt mit einer Anzahl von 81 Patienten mehr als die Hälfte des Kollektivs zusätzlich zu der ersten spezifischen medikamentösen Therapie im Verlauf mindestens ein weiteres Medikament.

Die Gruppe von 64 Patienten, welche lediglich eine Monotherapie erhielten, setzt sich notwendigerweise aus Individuen zusammen, die entweder aufgrund ihrer klinischen Stabilität keiner Therapieeskalation bedurften, oder aber deren Krankheitsprogress lediglich im erwähnten Beobachtungszeitraum noch nicht so weit fortgeschritten war,

dass eine Therapieerweiterung nötig gewesen wäre. Bei einer längeren Follow-up-Zeit hätten womöglich auch diese Patienten eine Zwei- oder Mehrfachtherapie erhalten. Sofern ein Patient dieser Gruppe keinem weiteren Event wie einer Operation (z.B. einer Lungentransplantation) oder einem Krankheitsprogress mit tödlicher Folge ausgesetzt war, kann die Monotherapie also nur unter Vorbehalt als endgültig bezeichnet werden. Somit ergaben sich bei den Berechnungen trotz hoher Fallzahlen und des relativ großen Beobachtungszeitraumes viele zensierte Daten, welche sowohl Kaplan Meier-Überlebenskurven als auch ROC-Analysen in ihrer Aussagekraft beeinträchtigt haben könnten.

## 5.2 Patientenkollektiv

Bedenkt man, dass die Pulmonal-arterielle Hypertonie als sehr seltene Erkrankung gilt, ist das zugrunde liegende Patientenkollektiv dieser Arbeit mit einer Anzahl von 145 Patienten recht umfangreich.

Um die Konsistenz dieses Patientenkollektivs zu überprüfen, werden die unter 1.2.1 genannten Nationalregister herangezogen, welche auf noch wesentlich größeren Fallzahlen basieren.

REVEAL-Register [16]:

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, an welchem für den Großteil der Patienten die Diagnose der PAH schon bestand, betrug das mittlere Alter der Patienten 53 Jahre. Dabei waren 79,5 % der Patienten weiblich. Als IPAH wurde die Pulmonal-arterielle Hypertonie bei 46,2 % klassifiziert. Die mittlere 6-Minuten-Gehstrecke betrug 366 Meter, der mPAP 50,7 mmHg. Der CVP wurde durchschnittlich mit 9,1 mmHg gemessen und der CI lag im Mittel bei 2,4 l/min/m<sup>2</sup>.

Französisches PAH-Nationalregister [20]:

Bei Diagnosestellung der Erkrankung, vergleichbar mit dem *Baseline*-Zeitpunkt dieser Arbeit, bestand das Kollektiv aus 65,3 % weiblichen Patienten. In 39,2 % der Fälle wurde eine isolierte IPAH diagnostiziert. Das mittlere Alter betrug 50 Jahre, die erreichte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest lag bei 329 Metern. Die hämodynamischen Messwerte setzten sich wie folgt zusammen: Der mPAP lag im Mittel bei 55 mmHg und der CVP bei 8 mmHg. Der CI betrug durchschnittlich 2,5 l/min/m<sup>2</sup> bei einer mittleren SvO<sub>2</sub> von 63 %.

	Alter (Jahre)	weiblich (%)	IPAH (%)	6MWD (m)	mPAP (mmHg)
PH-Ambulanz Gießen	48 ± 15	74,5	64,8	365 ± 99	53 ± 15
REVEAL-Register	53 ± 17	79,5	46,2	366 ± 126	50,7 ± 13,6
Franz. PAH-Register	50 ± 15	65,3	39,2	329 ± 109	55 ± 15

*Tabelle 13: Patientenkollektive der Gießener PH-Ambulanz, des REVEAL-Registers und des französischen PAH-Nationalregisters*

Im Vergleich lassen sich die von uns erhobenen Werte in ihrer Gesamtheit mit denen beider Nationalregister in Einklang bringen, was auf eine repräsentative Datenlage hinweist.

Ein größerer Unterschied ist bezüglich der ätiologischen Zusammensetzung der Pulmonal-arteriellen Hypertonie auszumachen. So ist die an den US-amerikanischen und französischen PAH-Zentren ermittelte IPAH-Subgruppe anteilig wesentlich kleiner als am Universitätsklinikum Gießen.

Der vergleichsweise leicht niedrigere mPAP der Patienten des REVEAL-Registers lässt sich möglicherweise mit der Tatsache erklären, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits viele Patienten eine spezifische PAH-Therapie erhielten, mit 40% ein großer Teil sogar eine Kombinationstherapie.

Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass die in dieser Arbeit und den genannten Studien gesammelten klinischen und hämodynamischen Parameter miteinander in Einklang stehen, und das Kollektiv dieser Arbeit insgesamt als für die PAH-Erkrankung repräsentativ angesehen werden kann.

### **5.3 Klinische und hämodynamische Daten**

Die zum *Baseline*-Zeitpunkt erhobenen klinischen Parameter (siehe 4.1.2) machen die körperliche Einschränkung der Patienten aufgrund der PAH deutlich. So wurden bei mäßiger Atemnot mit einer 6MWD von 365 Metern nur 58% des Mittelwertes der 6MWD-Referenzwerte nach Enright, Troosters und Gibbons erreicht. Auch die bei Rechtsherzkathetermessungen ermittelten Parameter zeigten mit einem stark erhöhtem mPAP, einem erhöhtem PVR und einem erniedrigtem CI die für eine PAH typische Einschränkung der Hämodynamik.

Nach 3-monatiger spezifischer Therapie wurde zum *3M*-Zeitpunkt (siehe 4.1.4) bei signifikanten Differenzen zu den *Baseline*-Parametern eine erfreuliche Tendenz bei den

klinischen Messungen deutlich: Der  $\Delta$ 6MWD-Mittelwert stieg bei einer durchschnittlichen 6MWD von 407 Metern auf rund 65% an. Auch der um 0,43 Punkte verringerte Borg-Wert spricht für eine geringere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gleichsam bedeuten die verringerten Werte für mPAP, PVR und CVP sowie der erhöhte CI eine Verbesserung der Hämodynamik.

## **5.4 Prognose**

Mit einer positiven Prognose verbunden ist nach aktueller Meinung (ESC-Leitlinie von 2015, [68]) unter anderem eine 6-Minuten-Gehstrecke von mindestens 440 Metern, ein RAP unter 8 mmHg und ein CI von mindestens 2,5 l/min/m<sup>2</sup> (siehe 1.2.12). Bei dem untersuchten Patientenkollektiv entsprach zum 3M-Zeitpunkt nur der CVP den Kriterien, 6MWD und CI lagen unter den Empfehlungen.

Trotz insgesamt positivem Trend des Krankheitsgeschehens (siehe 5.3) muss somit festgestellt werden, dass die klinische Entwicklung (sichtbar an der 6MWD) nach 3-monatiger spezifischer PAH-Monotherapie nicht die Empfehlungen für einen prognostisch guten Verlauf erreichte.

Diese Tatsache kann darauf hindeuten, dass eine initiale PAH-Monotherapie in vielen Fällen nicht ausreichend ist.

## **5.5 Medikamentöse Therapie**

Die PAH als nicht kurativ therapierbare Erkrankung erfordert den Einsatz spezifischer Medikamente, um die zugrunde liegende endotheliale Dysfunktion und deren Folgen in ihrer Ausprägung zu mindern (siehe 1.2.14) und den Patienten, deren Lebenserwartung stark eingeschränkt ist, möglichst lange eine akzeptable Lebensqualität zu erhalten und ihre Prognose zu verbessern.

Die Zeitspanne zwischen Erstbesuch und Verabreichung eines ersten spezifischen PAH-Medikaments betrug im Mittel bei dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv rund 4 Monate.

### **5.5.1 Therapiebeginn**

In Anbetracht der langen Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung von 2 bis 3 Jahren sowie dem raschen Progress der PAH, verbunden mit einer generell



schlechten Prognose, stellt sich die Frage, ob eine Verkürzung der Zeit bis zur erstmaligen Gabe spezifischer Medikamente gewinnbringend ist.

In einer randomisierten kontrollierten Studie bezüglich der spezifischen PAH-Monotherapie mit Bosentan bei Patienten mit leichter körperlicher Einschränkung entsprechend dem funktionellen Schweregrad II (EARLY-Studie von 2008 [98]) wurde ein klarer Nachteil der Placebo-behandelten Patienten in Bezug auf die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung im Vergleich zu den mit Verum behandelten Patienten beobachtet (Beobachtungszeitraum 6 Monate).

Es ist daher davon auszugehen, dass sich eine möglichst frühe spezifische medikamentöse Therapie vorteilhaft auf die Lebensqualität von PAH-Patienten auswirkt, auch schon bei nur leicht körperlich eingeschränkten Patienten.

### **5.5.2 Monotherapie und Kombinationstherapie**

Trotz des pharmakologischen Fortschrittes in der nahen Vergangenheit führt eine Monotherapie oft nicht zu einem stabilen Krankheitsverlauf (siehe 1.2.14.4).

Entsprechend konnte eine Monotherapie bei rund 56% der Patienten unseres Kollektivs im Verlauf kein zufriedenstellendes Resultat erbringen, so dass diese mit einer Kombinationstherapie, bestehend aus 2 oder mehr spezifischen PAH-Medikamenten, behandelt werden mussten (siehe 4.1.5). Die Zeitspanne zwischen Beginn der Monotherapie und der Erweiterung auf eine Zweifachtherapie betrug dabei rund 20 Monate.

### **5.5.3 Initiale Kombinationstherapie**

In Zusammenschau der Ergebnisse unter 1.2.14.4 und 5.5.1 genannter Studien scheint einerseits der frühzeitige Beginn einer spezifischen medikamentösen Therapie, und andererseits eine initiale Kombinationstherapie auch in frühen Stadien der PAH-Erkrankung von Vorteil für die Patienten zu sein. Dabei würden die langen Zeitspannen zwischen Diagnose und Therapiebeginn sowie der Erweiterung einer Mono- zur Mehrfachtherapie entfallen. Den Patienten, die zum großen Teil bei Diagnosestellung bereits deutlich körperlich eingeschränkt sind (siehe 1.2.10), würde für längere Zeit ihre Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben.

Eine initiale Kombinationstherapie kam bis zum Erscheinen der AMBITION-Studie nur für Patienten mit höherem funktionellem Schweregrad (FC-Gruppen III und IV) in Frage und wird erst nach den neuesten Leitlinien auch bei Patienten niedrigerer FC-

Gruppen für wenige Medikamente empfohlen (siehe 1.2.14.4). Zuvor wurde zur Kombination spezifischer PAH-Medikamente erst bei unzureichendem Ansprechen im Sinne einer sequenziellen Therapieescalation geraten [81].

Aufgrund dieser erst kürzlich erfolgten Aktualisierung ist eine initiale Kombinationstherapie noch nicht Standard.

## 5.6 Statistische Analyse

Die Durchführung der analytischen Statistik erfolgte unter der Vorgabe, risikobehaftete Patienten anhand eines nicht-invasiven diagnostischen Kriteriums zu identifizieren, um in Frage kommenden Betroffenen eine frühere kombinierte PAH-Therapie zu ermöglichen.

### 5.6.1 Youden-Index und ROC-Analyse

Bezüglich Spezifität und Sensitivität eines Parameters, zwischen ausreichender Mono- oder notwendiger Mehrfachtherapie bei PAH zu unterscheiden, konnte für die meisten untersuchten Werte am 3M-Zeitpunkt lediglich eine AUC knapp über 0,5 errechnet werden, was einem Münzwurf gleichkommt. Für die  $6MWD_{3M}$  als Einzelparameter und anerkanntem Kriterium für Schweregrad und Prognose der PAH errechnete sich mit einer AUC von 0,5821 schon ein aussagekräftigerer Wert.

Wurde sie zusätzlich in Indizes zusammen mit  $6MWD$ -Referenzwerten und Borg-Skala verknüpft ( $6MWD\text{-Index}^{\text{Enright}}_{3M}$ ,  $6MWD\text{-Index}^{\text{Troosters}}_{3M}$ ,  $6MWD\text{-Index}^{\text{Gibbons}}_{3M}$ ), errechnete sich mit einer noch höheren AUC eine vergleichsweise höhere Aussagekraft bezüglich der Therapieerweiterung (siehe 4.2.1.5).

Die größten AUC-Werte errechneten sich für die Anteile der von den Patienten erreichten Gehstrecken zum 3M-Zeitpunkt am errechneten Referenzwert ( $a6MWD^{\text{Enright}}_{3M}$ ,  $a6MWD^{\text{Troosters}}_{3M}$ ,  $a6MWD^{\text{Gibbons}}_{3M}$ ), welche jedoch bei anschließender Ermittlung des Youden-Index durchweg ungünstige Verhältnisse von Sensitivität und Spezifität am jeweiligen optimalen Cut-Off-Trennpunkt aufwiesen und somit als Parameter zur Vorhersage einer notwendigen Therapieescalation ungeeignet waren.

Als brauchbarster Wert zeigte sich der  $6MWD\text{-Index}^{\text{Enright}}_{3M}$  mit zwar leicht niedrigerer AUC von 0,6031, jedoch deutlich ausgewogenerem Verhältnis von Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-Off von 5,74, wenngleich auch hierbei mit 68% bzw. 57% keine allzu hohe Trennschärfe erreicht wurde.

Interessant hierbei ist, dass nicht der 6-Minuten-Gehtest als etablierter und diagnostisch wie auch prognostisch relevanter klinischer Test die höchste Aussagekraft bezüglich dem Vorhandensein einer Therapieerweiterung erreichte.

### **5.6.2 Cox-Regression und Kaplan-Meier-Überlebenskurven**

Die Cox-Regressionsanalyse unserer Daten ergab mit einer Hazardrate von 2,3 eine mehr als verdoppelte, signifikante Wahrscheinlichkeit für eine Therapieeskalation ( $p=0,001$ ) bei Patienten mit einem 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> über dem errechneten optimalen Cut-Off von 5,74.

Trennte man das Patientenkollektiv im Rahmen von Kaplan-Meier-Überlebenskurven am errechneten Cut-Off auf, zeigten sich zwischen den beiden entstandenen Gruppen deutliche Unterschiede bezüglich der Eskalation ihrer spezifischen PAH-Therapie.

So erhielten 42% der Patienten in der Gruppe mit einem 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> unter 5,74 eine Erweiterung ihrer spezifischen PAH-Therapie, während in der anderen Gruppe 66% der Betroffenen eine Therapieeskalation zuteil wurde.

Auch bezüglich der Zeit bis zu einer Therapieeskalation ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p=0,0001$ ): Patienten der Gruppe mit einem Index über 5,74 benötigten, verglichen mit der anderen Gruppe, im Mittel doppelt so schnell eine Therapieeskalation (906 Tage gegenüber 1716 Tagen).

Verglichen mit dem 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> errechnete sich für den 6MWD<sub>3M</sub> eine etwas niedrigere Hazardrate von 2,0 bei einem Cut-Off von 344 m ( $p=0,004$ ). Für Patienten, welche eine geringere 6-Minuten-Gehstrecke erreichen, besteht demnach eine Verdopplung der Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Therapieeskalation, was sich tendenziell auch mit den geläufigen Prognoseeinschätzungen und Therapieempfehlungen deckt: Ab einer 6MWD unter 440 m wird die Prognose als verschlechtert eingeschätzt (siehe 1.2.12), für eine 6MWD unter 332 m wurde eine signifikant reduzierte Überlebenszeit publiziert (siehe 1.3.2).

Dennoch zeigt sich in dieser Arbeit für den 6MWD<sub>3M</sub> als Einzelkriterium für die Vorhersagekraft einer notwendigen Therapieeskalation sowohl ein deutlich unausgewogeneres Verhältnis von Spezifität und Sensitivität als auch eine niedrigere Hazardrate im Vergleich mit dem 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub>.

## **6 Zusammenfassung**

### **6.1 Zusammenfassung**

Die Pulmonal-arterielle Hypertonie ist eine seltene, schwere und unheilbare Erkrankung der Lungenstrombahn mit geringer Lebenserwartung und regelhaft progredientem Verlauf trotz Therapie. Meist sind die Erkrankten in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit bereits zu Beginn der Diagnostik stark eingeschränkt und leiden zusätzlich unter einer reduzierten Lebensqualität bei im Mittel relativ kurzer Überlebenszeit nach Diagnosestellung.

Eine spezifische medikamentöse PAH-Monotherapie durch spezialisierte Zentren verbessert den klinischen Zustand der Patienten und somit die Prognose oft nur unzureichend. Bei Follow-up-Kontrollen muss daher die Medikation im Sinne einer sequenziellen Mehrfachtherapie um zusätzliche Medikamente erweitert werden. Die Indikation zur Therapieerweiterung orientiert sich an publizierten Erfolgskriterien der Therapie. Die angestrebten Therapieziele wurden in den letzten Jahren deutlich angehoben, weshalb Kombinationstherapien favorisiert werden. Eine initiale Kombinationstherapie ist dabei noch nicht Standard und war bislang nur schweren Fällen vorbehalten. Basierend auf neuen Daten einer Studie, die während Erstellung dieser Arbeit durchgeführt wurde, kann eine initiale Kombinationstherapie auch bei funktionellem Schweregrad II und III in Betracht gezogen werden. Die Zeitspanne zwischen Beginn der Mono-, und Erweiterung auf eine Mehrfachtherapie betrug in unserer Arbeit durchschnittlich fast 2 Jahre.

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen neuen Parameter auf Basis der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) als weltweit verbreitetem und anerkanntem Verlaufs- und Prognosekriterium im Rahmen der PAH-Reevaluation und weiterer klinisch erhobener bzw. berechneter Parameter zu finden, der am besten die Notwendigkeit einer frühzeitigen Kombinationstherapie bei risikobehafteten Patienten vorhersagen kann. Anhand eines solchen Parameters könnte durch eine einfache Untersuchung, die auch körperlich eingeschränkte Patienten durchführen können, bereits im Rahmen der frühen Reevaluation einer neu diagnostizierten und bis dahin monotherapeutisch behandelten PAH-Erkrankung (nach 3 Monaten) eine Kombinationstherapie erwogen werden. Dabei würde die Zeitspanne zwischen Monotherapie und Therapieeskalation für die Patienten mit schlechterer Prognose verkürzt, was diesen Patienten für längere Zeit eine mildere

klinische Symptomatik und bessere Lebensqualität ermöglichen könnte. Auch würde den Erkrankten möglicherweise eine längere Überlebenszeit in Aussicht gestellt. Solcherlei Daten liegen bislang aus randomisierten, Placebo-kontrollierten Therapiestudien nicht vor.

Wir untersuchten retrospektiv 14 klinisch erhobene bzw. aus klinischen Werten errechnete Parameter von 145 Patienten auf ihre Eignung als Vorhersagewert für eine zukünftige Therapieerweiterung.

Dabei wurden die Parameter sowohl bei Erstvorstellung in unserer PH-Ambulanz als auch während der Follow-up-Kontrolle 3 Monate nach Beginn der ersten spezifischen PAH-Monotherapie dokumentiert.

Klinisch erhobene Parameter waren 6MWD und die Borg-Skala, errechnet wurden die 6MWD-Referenzwerte nach Enright, Troosters und Gibbons sowie die jeweils anteilig erreichte 6MWD. Zusätzlich wurde ein auf dem Borg-Wert, dem 6MWD-Referenzwert und der erreichten 6-Minuten-Gehstrecke basierender 6MWD-Index erstellt. Weiterhin wurde die Differenz der jeweiligen Parameter zwischen Erstvorstellung und Follow-up-Kontrolle berechnet und die Zeit bis zur Notwendigkeit einer Therapieeskalation dokumentiert.

Für jeden Parameter wurde eine ROC-Kurve erstellt und die jeweilige AUC, sowie für ausgewählte Parameter der optimale Cut-Off nach Youden kalkuliert. Anschließend wurde für den geeignetsten Parameter (größtmögliche AUC und bester Kompromiss aus Spezifität und Sensitivität am Cut-Off) das gesamte Patientenkollektiv in zwei Gruppen ober- und unterhalb des berechneten Cut-Offs aufgeteilt. Zum Vergleich der Zeit bis zu einer Therapieeskalation wurden für beide Gruppen eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und Kaplan Meyer-Überlebenskurven erstellt.

Unter den von uns analysierten Parametern besitzt der von uns neu erstellte, auf dem Borg-Wert, dem 6MWD-Referenzwert nach Enright und der tatsächlich erreichten 6MWD basierende 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> im Rahmen der ersten Verlaufskontrolle drei Monate nach Beginn der ersten spezifischen PAH-Monotherapie insgesamt die höchste prognostische Relevanz bezüglich der Notwendigkeit einer Therapieeskalation bei einer AUC von 0,6031.

Als Cut-Off berechnete sich dabei ein 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> von 5,74 (Sensitivität: 68%, Spezifität 57%). Für Patienten mit einem höheren 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> ergab sich in

der Cox-Regressionsanalyse eine mehr als verdoppelte signifikante Wahrscheinlichkeit für eine Therapieeskalation (Hazardrate 2,3 [95% KI: 1,4 - 3,78, p=0,001]) und im Rahmen der Kaplan-Meier-Kurven eine hochsignifikante, um nahezu 50% verringerte Zeit bis zur Therapieeskalation im Vergleich mit Patienten, deren Index sich unter 5,74 befand (906 Tage [95% KI: 706 - 1105] vs. 1767 Tage [95% KI: 1412 - 2122], p=0,0001).

Somit kann der 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> schon früh die Notwendigkeit einer initialen spezifischen PAH-Kombinationstherapie anzeigen, welche den betroffenen Patienten über längere Zeit eine bessere Lebensqualität ermöglichen kann.

Die computergestützte Berechnung des 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> gestaltet sich angesichts der zugrunde liegenden Formeln und Variablen etwas aufwändiger als die alleinige Ermittlung der 6-Minuten-Gehstrecke.

Ob die leicht höhere AUC des 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub>, das ausgewogenere Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität sowie die etwas höhere Hazardrate bezüglich der Vorhersagekraft einer notwendigen Kombinationstherapie im klinischen Alltag die komplexere Berechnung rechtfertigen, oder der solitäre 6-Minuten-Gehtest weiterhin die praktikabelste Lösung im Rahmen der PAH-Reevaluation und Therapiefindung ist, sollte in Fachkreisen diskutiert werden.

Eine prospektive Validierung der in dieser Arbeit generierten Daten in randomisierten Studien wäre wünschenswert.

## 6.2 Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe and incurable orphan disease of the pulmonary circulation. Even under therapy the disease is generally of progressive nature. Already at time of diagnosis the patient's functional capacity, quality of life, and life expectancy are generally significantly reduced. PAH centers provide specific medical therapies which, however, are often not sufficient to improve the condition and prognosis of patients satisfactorily. Hence, at follow-up visits the PAH-specific drug therapy often must be expanded sequentially according to current guideline recommendations. As a result, combination therapy has been favoured. Initial combination therapy has been recommended only in severe cases, based upon a single new study (performed in parallel to this thesis) upfront combination therapy may be used as well for functional class II and III.

In this thesis, the period of time between the beginning of a monotherapy and extension to a combination therapy was two years on average.

The goal of this survey was to identify a parameter based on the six minute walking distance (6MWD) that is able to predict the necessity of therapy escalation in case of patients at risk. The 6MWD is a widespread and acknowledged tool to assess progression as well as prognosis in PAH evaluation. It is a simple examination, which is applicable even to patients with very limited functional capacity, already in the state of early follow-up visits. Based on this parameter an initial combination therapy could be deliberated. Thereby, time between initiation of a monotherapy and addition of a second compound for those in need could be reduced. Thus, symptom control of the disease could be optimized, possibly resulting in a higher overall quality of life and maybe higher life expectancy.

We analyzed 14 measured or computed parameters of 145 patients collected at our PAH center through the time of 11 years.

Parameters were assessed at two different time points: i) at initial contact in our center, ii) three months after the beginning of a specific PAH monotherapy. Accordingly, in every case the time until extension of therapy with a second compound was documented.

Parameters measured were the actual 6MWD attained by every patient and the corresponding individual's rating of dyspnea using the Borg Scale. Parameters

computed were reference equations for 6MWD according to Troosters, Enright and Gibbons, and the percentage of 6MWD related to reference equations. Additionally, we introduced an index, which incorporates the values of 6MWD and Borg Scale related to reference equations (6MWD-Index).

For every parameter we also computed the difference between baseline and three months follow-up measurements. All parameters were included in the statistical analysis to identify the most accurate parameter for the prediction of therapy escalation.

We computed ROC (receiver operating characteristics) curves including areas under the curve (AUC) and cut-off values according to Youden's criterion, respectively, in order to determine the diagnostic value of the different parameters. For the most appropriate parameter (highest possible AUC and best compromise between sensitivity and specificity for cut-off value) the study group was divided into two categories above and under the selected cut off value to derive Kaplan-Meier estimator and Cox regression analysis.

Among all parameters, our newly introduced index based on Enright's reference equations at the follow up measurement three months after the beginning of a specific PAH monotherapy (6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub>) was found to have the highest prognostic relevance concerning the prediction of therapy escalation (AUC of 0.6031) showing an optimal cut-off of 5.74 which yields a sensitivity of 68% and a specificity of 57% (patients above the cut off are less severely limited).

The Univariate Cox proportional hazards model showed that the likelihood of need for therapy escalation more than doubles, if the patient's index is located above the cut-off (hazard ratio 2.3 [1.4 - 3.78 95% CI, p=0.001]). Moreover, mean therapy escalation free survival was 1767 days (1412 - 2122 95% CI) in the group of patients below the cut-off and 906 days (706 - 1105 95% CI) in the group of patients above the cut-off. The Log Rank Test revealed a p-value of 0.0001.

In summary, the 6MWD-Index<sup>Enright</sup><sub>3M</sub> is able to indicate the necessity of an initial specific combination therapy at an early stage in PAH. This may possibly lead to a better quality of life and a higher life expectancy for PAH patients. To determine the latter, further research is required.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Hoeper, M.M., et al., *Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S85-96.
2. Badesch, D.B., et al., *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
3. Hatano, S. and T. Strasser, *Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973*. 1975, Geneva: World Health Organization. 45 p.
4. Olschewski, H., [*Dana Point: what is new in the diagnosis of pulmonary hypertension?*]. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133** Suppl 6: p. S180-2.
5. Hoeper, M.M., et al., *Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(25\_S).
6. Romberg, E., *Über Sklerose der Lungenarterie*. Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1891. **48**: p. 197-206.
7. 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.
8. 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.
9. Fishman, A.P., *Primary pulmonary arterial hypertension: a look back*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 2S-4S.
10. Wagenvoort, C.A. and N. Wagenvoort, *Primary Pulmonary Hypertension. A Pathologic Study of the Lung Vessels in 156 Clinically Diagnosed Cases*. Circulation, 1970. **42**: p. 1163-1184.
11. Rich, S., et al., *Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, 6-10 September 1998*. 1998, Geneva: World Health Organization.
12. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
13. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S43-54.
14. Simonneau, G., et al., *Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(25\_S).
15. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. Ann Intern Med, 1987. **107**(2): p. 216-23.
16. Badesch, D.B., et al., *Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the reveal registry*. Chest, 2010. **137**(2): p. 376-387.
17. Benza, R.L., et al., *Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)*. Circulation, 2010. **122**(2): p. 164-72.
18. Benza, R.L., et al., *An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry*. Chest, 2012. **142**(2): p. 448-56.
19. 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, 2011. **139**(1): p. 128-137.

20. 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.
21. Humbert, M., et al., *Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2010. **36**(3): p. 549-55.
22. 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.
23. Soubrier, F., et al., *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D13-21.
24. Yu, P.B., et al., *Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor is required for BMP-mediated growth arrest and differentiation in pulmonary artery smooth muscle cells*. J Biol Chem, 2008. **283**(7): p. 3877-88.
25. Harrison, R.E., et al., *Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia*. J Med Genet, 2003. **40**(12): p. 865-71.
26. Chaouat, A., et al., *Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension*. Thorax, 2004. **59**(5): p. 446-8.
27. Nasim, M.T., et al., *Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension*. Hum Mutat, 2011. **32**(12): p. 1385-9.
28. Austin, E.D., et al., *Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension*. Circ Cardiovasc Genet, 2012. **5**(3): p. 336-43.
29. Ma, L., et al., *A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2013. **369**(4): p. 351-61.
30. Olschewski, H., et al., *[Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]*. Clin Res Cardiol, 2007. **96**(5): p. 301-30.
31. Humbert, M., et al., *BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives*. Eur Respir J, 2002. **20**(3): p. 518-23.
32. Savale, L., et al., *Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure*. Eur Respir J, 2012. **40**(5): p. 1164-72.
33. Kieler, H., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries*. BMJ, 2012. **344**: p. d8012.
34. Bandres Gimeno, R., et al., *[Pulmonary capillary hemangiomas: a rare cause of pulmonary hypertension]*. Arch Bronconeumol, 2002. **38**(6): p. 291-4.
35. Lantuejoul, S., et al., *Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomas: a clinicopathologic study of 35 cases*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(7): p. 850-7.
36. Mandel, J., E.J. Mark, and C.A. Hales, *Pulmonary veno-occlusive disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(5): p. 1964-73.
37. Wagenvoort, C.A., A. Beetstra, and J. Spijker, *Capillary haemangiomas of the lungs*. Histopathology, 1978. **2**(6): p. 401-6.
38. 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.

39. Ito, K., et al., *Pulmonary capillary hemangiomas with severe pulmonary hypertension*. *Circ J*, 2003. **67**(9): p. 793-5.
40. Pietra, G.G., et al., *Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 25S-32S.
41. Pietra, G.G., et al., *Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry*. *Circulation*, 1989. **80**(5): p. 1198-206.
42. Cool, C.D., et al., *Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth*. *Am J Pathol*, 1999. **155**(2): p. 411-9.
43. Budhiraja, R., R.M. Tuder, and P.M. Hassoun, *Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2004. **109**(2): p. 159-65.
44. Aird, W.C., *Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms*. *Circ Res*, 2007. **100**(2): p. 158-73.
45. Giaid, A., et al., *Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(24): p. 1732-9.
46. Christman, B.W., et al., *An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 1992. **327**(2): p. 70-5.
47. Tuder, R.M., et al., *Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(6): p. 1925-32.
48. Vane, J.R., E.E. Anggard, and R.M. Botting, *Regulatory functions of the vascular endothelium*. *N Engl J Med*, 1990. **323**(1): p. 27-36.
49. Hanasaki, K., T. Nakano, and H. Arita, *Receptor-mediated mitogenic effect of thromboxane A2 in vascular smooth muscle cells*. *Biochem Pharmacol*, 1990. **40**(11): p. 2535-42.
50. Jagroop, I.A., S.S. Daskalopoulou, and D.P. Mikhailidis, *Endothelin-1 and human platelets*. *Curr Vasc Pharmacol*, 2005. **3**(4): p. 393-9.
51. Cooper, C.J., et al., *Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans*. *Circulation*, 1996. **93**(2): p. 266-71.
52. Perrella, M.A., et al., *Endothelium-derived relaxing factor in pulmonary and renal circulations during hypoxia*. *Am J Physiol*, 1992. **263**(1 Pt 2): p. R45-50.
53. Smith, A.P., E.A. Demoncheaux, and T.W. Higenbottam, *Nitric oxide gas decreases endothelin-1 mRNA in cultured pulmonary artery endothelial cells*. *Nitric Oxide*, 2002. **6**(2): p. 153-9.
54. Dinh-Xuan, A.T., *Endothelial modulation of pulmonary vascular tone*. *Eur Respir J*, 1992. **5**(6): p. 757-62.
55. Giaid, A. and D. Saleh, *Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(4): p. 214-21.
56. Mason, N.A., et al., *High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension*. *J Pathol*, 1998. **185**(3): p. 313-8.
57. He, H., et al., *Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src*. *J Biol Chem*, 1999. **274**(35): p. 25130-5.

58. Voelkel, N.F., R.W. Vandivier, and R.M. Tuder, *Vascular endothelial growth factor in the lung*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006. **290**(2): p. L209-21.
59. Ferrara, N., *Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress*. Endocr Rev, 2004. **25**(4): p. 581-611.
60. Partovian, C., et al., *Adenovirus-mediated lung vascular endothelial growth factor overexpression protects against hypoxic pulmonary hypertension in rats*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000. **23**(6): p. 762-71.
61. Le Cras, T.D., et al., *Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002. **283**(3): p. L555-62.
62. Dorfmueller, P., et al., *Inflammation in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2003. **22**(2): p. 358-63.
63. Wright, L., et al., *5-Lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) immunoreactivity in lungs from patients with primary pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 219-29.
64. Friedman, R., J.G. Mears, and R.J. Barst, *Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension*. Circulation, 1997. **96**(9): p. 2782-4.
65. Chan, S.Y. and J. Loscalzo, *Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension*. J Mol Cell Cardiol, 2008. **44**(1): p. 14-30.
66. Hassell, K.L., *Altered hemostasis in pulmonary hypertension*. Blood Coagul Fibrinolysis, 1998. **9**(2): p. 107-17.
67. Galie, N., et al., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. **25**(24): p. 2243-78.
68. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2015.
69. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 1998. **352**(9129): p. 719-25.
70. de Man, F.S., et al., *Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2009. **34**(3): p. 669-75.
71. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.
72. McLaughlin, V.V., et al., *Treatment goals of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D73-81.
73. 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.
74. 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.
75. Groepenhoff, H., et al., *Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(10): p. 1725-32.

76. Deboeck, G., et al., *Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2012. **40**(6): p. 1410-9.
77. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension*. Circulation, 2000. **102**(8): p. 865-70.
78. Mereles, D., et al., *Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension*. Circulation, 2006. **114**(14): p. 1482-9.
79. Chan, L., et al., *Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension*. Chest, 2013. **143**(2): p. 333-43.
80. Weinstein, A.A., et al., *Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension*. Respir Med, 2013. **107**(5): p. 778-84.
81. Galiè, N., et al., *Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D60-72.
82. Rubin, L.J., et al., *Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial*. Ann Intern Med, 1990. **112**(7): p. 485-91.
83. Barst, R.J., et al., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group*. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 296-302.
84. Badesch, D.B., et al., *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 2000. **132**(6): p. 425-34.
85. 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.
86. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 322-9.
87. Galiè, N., et al., *Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(9): p. 1496-502.
88. Barst, R.J., et al., *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2119-25.
89. Sastry, B.K., et al., *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(7): p. 1149-53.
90. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. **353**(20): p. 2148-57.
91. Singh, T.P., et al., *A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension*. Am Heart J, 2006. **151**(4): p. 851.e1-5.
92. Galiè, N., et al., *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2894-903.
93. Ghofrani, H.A., et al., *Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2013. **369**(4): p. 330-40.

94. Galie, N., et al., *Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2*. *Circulation*, 2008. **117**(23): p. 3010-9.
95. Channick, R.N., et al., *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study*. *Lancet*, 2001. **358**(9288): p. 1119-23.
96. Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(12): p. 896-903.
97. Galiè, N., et al., *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *Circulation*, 2006. **114**(1): p. 48-54.
98. Galiè, 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.
99. Pulido, T., et al., *Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(9): p. 809-18.
100. 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.
101. 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.
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. 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.
104. Olschewski, H., et al., *Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension*. *Pharmacol Ther*, 2004. **102**(2): p. 139-53.
105. Walmrath, D., et al., *Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **151**(3 Pt 1): p. 724-30.
106. Lucas, K.A., et al., *Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP*. *Pharmacol Rev*, 2000. **52**(3): p. 375-414.
107. Lincoln, T.M., et al., *Guanosine 3':5'-cyclic monophosphate binding proteins in rat tissues*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976. **73**(8): p. 2559-63.
108. Corbin, J.D. and S.H. Francis, *Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil*. *J Biol Chem*, 1999. **274**(20): p. 13729-32.
109. Manes, A., B. Tantini, and N. Galie, *Effects of sildenafil on growth and viability of cultured human pulmonary artery smooth muscle cells*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**: p. 223 A.
110. Evgenov, O.V., et al., *NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential*. *Nat Rev Drug Discov*, 2006. **5**(9): p. 755-68.
111. Vachery, J.L., et al., *Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension*. *Br J Clin Pharmacol*, 2011. **71**(2): p. 289-92.
112. Iwamuro, Y., et al., *Activation of three types of voltage-independent Ca<sup>2+</sup> channel in A7r5 cells by endothelin-1 as revealed by a novel Ca<sup>2+</sup> channel blocker LOE 908*. *Br J Pharmacol*, 1999. **126**(5): p. 1107-14.

113. Takuwa, Y., et al., *Endothelin receptor is coupled to phospholipase C via a pertussis toxin-insensitive guanine nucleotide-binding regulatory protein in vascular smooth muscle cells*. J Clin Invest, 1990. **85**(3): p. 653-8.
114. Zhang, X.F., et al., *Pharmacological characterization of Ca<sup>2+</sup> entry channels in endothelin-1-induced contraction of rat aorta using LOE 908 and SK&F 96365*. Br J Pharmacol, 1999. **127**(6): p. 1388-98.
115. de Nucci, G., et al., *Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(24): p. 9797-800.
116. Dupuis, J., C.A. Goresky, and A. Fournier, *Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ETB receptors*. J Appl Physiol, 1996. **81**(4): p. 1510-5.
117. Dupuis, J., et al., *Importance of local production of endothelin-1 and of the ET(B)Receptor in the regulation of pulmonary vascular tone*. Pulm Pharmacol Ther, 2000. **13**(3): p. 135-40.
118. Hirata, Y., et al., *Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells*. J Clin Invest, 1993. **91**(4): p. 1367-73.
119. Pollock, D.M., T.L. Keith, and R.F. Highsmith, *Endothelin receptors and calcium signaling*. Faseb J, 1995. **9**(12): p. 1196-204.
120. Wagner, O.F., et al., *Regional effects and clearance of endothelin-1 across pulmonary and splanchnic circulation*. Eur J Clin Invest, 1992. **22**(4): p. 277-82.
121. Garin, M.C., et al., *Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model*. Clin Drug Investig, 2009. **29**(10): p. 635-46.
122. Angalakuditi, M., et al., *Treatment patterns and resource utilization and costs among patients with pulmonary arterial hypertension in the United States*. J Med Econ, 2010. **13**(3): p. 393-402.
123. Wilkens, H., et al., *Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany*. Respir Med, 2010. **104**(6): p. 902-10.
124. Grünig, E., *[Costs vs. benefit: How much combination therapy of pulmonary arterial hypertension can we afford to pay?]*. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134 Suppl 5**: p. S176.
125. Fischler, M., et al., *Pulmonary hypertension in Switzerland: treatment and clinical course*. Swiss Med Wkly, 2008. **138**(25-26): p. 371-8.
126. Kemp, K., et al., *Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study*. J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(2): p. 150-8.
127. Galiè, N., et al., *Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med, 2015. **373**(9): p. 834-44.
128. McGavin, C.R., S.P. Gupta, and G.J. McHardy, *Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis*. Br Med J, 1976. **1**(6013): p. 822-3.
129. Mungall, I.P. and R. Hainsworth, *Assessment of respiratory function in patients with chronic obstructive airways disease*. Thorax, 1979. **34**(2): p. 254-8.
130. Butland, R.J., et al., *Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease*. Br Med J (Clin Res Ed), 1982. **284**(6329): p. 1607-8.
131. 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.

132. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 111-7.
133. Lee, W.T., A.J. Peacock, and M.K. Johnson, *The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J, 2010. **36**(6): p. 1294-301.
134. Enright, P.L. and D.L. Sherrill, *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1384-7.
135. Troosters, T., R. Gosselink, and M. Decramer, *Six minute walking distance in healthy elderly subjects.* Eur Respir J, 1999. **14**(2): p. 270-4.
136. Gibbons, W.J., et al., *Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years.* J Cardiopulm Rehabil, 2001. **21**(2): p. 87-93.
137. Borg, G., *Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität.* Dtsch Arztebl, 2004. **101**(15): p. 1016-21.
138. Stevens, S.S., *Psychophysics: Introduction to its perceptual, neural, and social prospects.* 1975, Wiley: New York.
139. Borg, G., *Perceived exertion as an indicator of somatic stress.* Scand J Rehabil Med, 1970. **2**(2): p. 92-8.
140. Borg, G., *A category scale with ratio properties for intermodal and interindividual comparisons,* in *Psychophysical Judgment and the Process of Perception*, H.-G. Geissler and P. Petzold, Editors. 1982, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin. p. 25-34.
141. Borg, G., *The Borg CR10 Scale Folder. A method for measuring intensity of experience.* 2004, Borg Perception: Hasselby, Sweden.
142. Borg, G. and E. Borg, *A new generation of scaling methods: Level-anchored ratio scaling.* Psychologica, 2001. **28**: p. 15-45.
143. Borg, E., *A Comparison between two rating scales for perceived exertion,* in *Fechner Day 2001*, E. Sommerfeld, R. Kompass, and T. Lachmann, Editors. 2001, Pabst Science Publishers: Lengerich, Germany. p. 298-302.



## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

5-HTT	5-hydroxy-tryptamine transporter
5-LO	Leukotrien-produzierende 5-Lipoxygenase
6MWD	6-Minuten-Gehstrecke
6MWT	6-Minuten-Gehtest
a6MWD	Anteil der 6MWD am 6MWD-Referenzwert
ALK1	activin-like kinase-type 1
ANA	antinukleäre Antikörper
APAH	mit anderen Erkrankungen assoziierte Pulmonal-arterielle Hypertonie
ATS	American Thoracic Society
AUC	area under curve
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor 2
BNP	brain natriuretic peptide
CAV1	Caveolin-1
CCB	Calciumkanalblocker
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index (Herzindex)
cm	Zentimeter
CO	Kohlenmonoxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPS	carbamoyl phosphate synthetase
CR	category ratio
CR10	Borg-CR10-Wert
CT	Computertomographie
CTEPH	chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie
CVP	central venous pressure (zentraler Venendruck)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
DLCO	CO-Diffusionskapazität
dyn	Kraft (CGS-Einheit)
ESC	European Society of Cardiology
EKG	Elektrokardiogramm
ENG	Endoglin
ecNOS	endothelial constitutive nitric oxide synthase
eNOS	NO-produzierende Synthase
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist

ET-1	Endothelin-1
ETa	Endothelin-Rezeptor A
ETb	Endothelin-Rezeptor B
FC	functional class
FEV1	forcierte expiratorische Vitalkapazität
FLAP	5-LO-aktivierendes Protein
FPAH	familiäre Pulmonale Hypertonie
HF	Herzfrequenz
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HPAH	erbliche Pulmonal-arterielle Hypertonie
HR-CT	High-Resolution-Computertomographie
IMA	Imatinib
IPAH	idiopathische Pulmonal-arterielle Hypertonie
KCNK3	KCNK3-Gen (potassium channel, subfamily K, member 3)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
min	Minute
mPAP	pulmonal-arterieller Mitteldruck
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PASP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
PCH	pulmonal-kapilläre Hämangiomatose
PCWP	pulmonal-arterieller Wedge-Druck
PDE5	Phosphodiesterase-5
PDE5i	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PGI	Prostacyclinanaloga
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PH	Pulmonale Hypertonie
PPH	primäre Pulmonale Hypertonie
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP	right atrial pressure (rechtsatrialer Druck)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
ROC	receiver operating characteristic
RPE	Ratings of Perceived Exertion

RV	rechter Ventrikel
s	Sekunde
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
sGC	lösliche Guanylatzyklase
sGCS	lösliche Guanylatzyklase-Stimulatoren
SIT	Sitaxentan
SMAD9	mothers against decapentaplegic homolog 9 (Drosophila)
SpO <sub>2</sub>	partielle Sauerstoffsättigung
SvO <sub>2</sub>	venöse Sauerstoffsättigung
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TAPSE	systolische Exkursion des Trikuspidal-Anulus
TER	Terguride
TGF	transforming growth factor
TRE	Treprostinil
TRG	trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit
TTE	transthorakale Echokardiographie
TxA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
VEGF	vascular endothelial growth factor
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme
vWF	von Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organization
WU	Wood unit
Y	Youden-Index

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der PAH.....	10
Abbildung 2: Grundzüge der PAH-Diagnostik.....	12
Abbildung 3: Evidenzbasierter Therapiealgorithmus bei PAH.....	19
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Beobachtungszeitraumes.....	31
Abbildung 5: Schematische Darstellung einzelner Zeitabschnitte des Beobachtungszeitraumes.....	36
Abbildung 6: Medikamentöse Ersttherapie.....	38
Abbildung 7: Veränderung der klinischen Parameter nach 3-monatiger PAH-Monotherapie.....	38
Abbildung 8: Veränderung der hämodynamischen Parameter nach 3-monatiger PAH-Monotherapie.....	39
Abbildung 9: Medikamentöse Therapieerweiterung im Rahmen der Reevaluation.....	40
Abbildung 10: Sensitivität und Spezifität der 6MWD zum 3M-Zeitpunkt ( $6MWD_{3M}$ ).....	41
Abbildung 11: Sensitivität und Spezifität der 6MWD-Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta 6MWD$ ).....	41
Abbildung 12: Sensitivität und Spezifität des $a6MWD^{Enright}$ zum 3M-Zeitpunkt ( $a6MWD^{Enright}_{3M}$ ).....	42
Abbildung 13: Sensitivität und Spezifität der $a6MWD^{Enright}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta a6MWD^{Enright}$ ).....	42
Abbildung 14: Sensitivität und Spezifität des 6MWD-Index <sup>Enright</sup> zum 3M-Zeitpunkt ( $6MWD\text{-Index}^{Enright}_{3M}$ ).....	42
Abbildung 15: Sensitivität und Spezifität der 6MWD-Index <sup>Enright</sup> -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta 6MWD\text{-Index}^{Enright}$ ).....	42
Abbildung 16: Sensitivität und Spezifität des $a6MWD^{Troosters}$ zum 3M-Zeitpunkt ( $a6MWD^{Troosters}_{3M}$ ).....	43
Abbildung 17: Sensitivität und Spezifität der $a6MWD^{Troosters}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta a6MWD^{Troosters}$ ).....	43
Abbildung 18: Sensitivität und Spezifität des 6MWD-Index <sup>Troosters</sup> zum 3M-Zeitpunkt ( $6MWD\text{-Index}^{Troosters}_{3M}$ ).....	43
Abbildung 19: Sensitivität und Spezifität der 6MWD-Index <sup>Troosters</sup> -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta 6MWD\text{-Index}^{Troosters}$ ).....	43
Abbildung 20: Sensitivität und Spezifität des $a6MWD^{Gibbons}$ zum 3M-Zeitpunkt ( $a6MWD^{Gibbons}_{3M}$ ).....	44
Abbildung 21: Sensitivität und Spezifität der $a6MWD^{Gibbons}$ -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta a6MWD^{Gibbons}$ ).....	44
Abbildung 22: Sensitivität und Spezifität des 6MWD-Index <sup>Gibbons</sup> zum 3M-Zeitpunkt ( $6MWD\text{-Index}^{Gibbons}_{3M}$ ).....	44
Abbildung 23: Sensitivität und Spezifität der 6MWD-Index <sup>Gibbons</sup> -Differenz zwischen 3M und Baseline ( $\Delta 6MWD\text{-Index}^{Gibbons}$ ).....	44
Abbildung 24: Übersicht aller in der ROC-Analyse berechneten AUC-Werte.....	45
Abbildung 25: Kaplan Meier-Überlebenskurven für den $6MWD\text{-Index}^{Enright}_{3M}$ und Cut-Off-Werte unter sowie über 5,74.....	47

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PH-Klassifikation (Nizza, 2013).....	2
Tabelle 2: Modifizierte NYHA-Klassifikation bei Pulmonaler Hypertonie. ....	11
Tabelle 3: Borg-RPE-Skala, Borg-CR10-Skala .....	26
Tabelle 4: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs .....	36
Tabelle 5: PAH-Subgruppen des Patientenkollektivs und deren Zusammensetzung .....	36
Tabelle 6: Klinische Parameter zum Baseline-Zeitpunkt.....	37
Tabelle 7: Hämodynamische Parameter zum Baseline-Zeitpunkt .....	37
Tabelle 8: Medikamentöse Ersttherapie .....	38
Tabelle 9: Veränderung der klinischen Parameter n. 3-monatiger PAH-Monotherapie.	38
Tabelle 10: Veränderung der hämodynamischen Parameter n. 3-monatiger PAH-Monotherapie .....	39
Tabelle 11: Medikamentöse Therapieerweiterung im Rahmen der Reevaluation .....	40
Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität und Cut-Off ausgewählter Parameter nach Berechnung des Youden-Index .....	46
Tabelle 13: Patientenkollektive der Gießener PH-Ambulanz, des REVEAL-Registers und des französischen PAH-Nationalregisters .....	51

### 8.4 Evidenzgrade

- I Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
  - Ia Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
  - Iib Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
- III Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist.

### 8.5 Empfehlungsgrade

- A Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
- B Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
- C Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

## 9 Erklärung zur Dissertation

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

Gießen, 17.5.2016

---

Ort, Datum



---

Unterschrift

## 10 Danksagung

Ohne das Mitwirken einer Reihe von Personen wäre diese Doktorarbeit nie zu Stande gekommen.

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Werner Seeger danken, der durch die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der erforderlichen Strukturen diese Arbeit erst ermöglicht hat.

Im Weiteren zu nennen sind mein Betreuer Herr Prof. Dr. med. Robert Voswinckel, der mir während des gesamten Prozesses mit Rat und Tat zur Seite stand und Herr Dr. med. Andreas Rolf, der durch seine Mithilfe im Rahmen der analytischen Statistik große Unterstützung geleistet hat.

Auch die PH-Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen mit ihrem gesamten Personal soll hier Erwähnung finden: Während meiner dortigen Tätigkeit als Doktorand habe ich mich sehr wohl gefühlt und die Freundlichkeit und Kollegialität unter Pflegepersonal und Ärzten schätzen gelernt.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinen Mit-Doktoranden für ihre Hilfe bei der Datensammlung und der Erstellung der elektronischen PH-Datenbank des Uniklinikums.

Nicht zu vergessen sind meine Mutter und meine Schwägerin Astrid, vielen Dank Euch Beiden für die gründliche Korrektur dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an meine Frau Ruth, die mir während des gesamten Schreibens immer wieder Anregungen und Tipps gegeben, und mich auch in entnervtem Zustand ausgehalten und motiviert hat.

Zuletzt möchte ich auch meine Eltern nennen - vielen Dank für Eure lebenslange Unterstützung, ohne Euch wären meine Ausbildung und das Medizinstudium nicht möglich gewesen.