

Relevanz klinischer Studienendpunkte bei pulmonaler Hypertonie – Vorhersage des Langzeitüberlebens

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

vorgelegt von Raubach, Christina Manuela
aus Augsburg

Gießen 2021

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Zentrums für Innere Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Henning Gall

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

Tag der Disputation: 03. November 2021

1	Pulmonale Hypertonie.....	1
1.1	Definition	1
1.2	Klassifikation	1
1.3	Klinik und Symptome der Patienten.....	1
1.4	Diagnostik	2
1.5	Zugelassene Medikamente	4
1.5.1	Prostanoide.....	4
1.5.2	Prostazyklin-IP-Rezeptor-Agonist.....	5
1.5.3	Phosphodiesterase-5 (PDE-5) -Inhibitoren	5
1.5.4	Endothelinrezeptorantagonisten (ERA)	5
1.5.5	Lösliche Guanylatzyklase Stimulator (sGC).....	6
1.6	Therapiealgorithmus bei PAH und CTEPH.....	6
1.7	Überleben von PAH- und CTEPH-Patienten.....	8
2	Klinische Studien und ihre Endpunkte bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie... 9	9
2.1	Design der Studien.....	9
2.2	Definition, Differenzierung und Verwendung klinischer Studienendpunkte	10
2.3	Sechsminutengehstrecke als Studienendpunkt	10
2.4	Zeit bis zur klinischen Verschlechterung als kombinierter Endpunkt.....	12
2.5	Drei Vergleichsstudien mit dem Endpunkt „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“	16
2.5.1	AMBITION-Studie	16
2.5.2	GRIPHON-Studie	17
2.5.3	SERAPHIN-Studie	19
3	Erläuterung des Themas der Forschungsarbeit	21
4	Methoden und statistische Auswertung	22
4.1	Datenbank.....	22
4.2	Auswahl der Patienten und Einschlusskriterien	22
4.3	Datensammlung zum Zeitpunkt der Baseline-Visite und der Verlaufsvisiten.....	23
4.4	Ereignisse Tod und Therapieeskalation.....	23
4.5	Erreichen der Endpunkte der drei Medikamentenstudien	23

4.6	Methoden der statistischen Datenauswertung	25
5	Ergebnisse.....	26
5.1	Daten der Baseline-Visite und der Verlaufsbesuche	26
5.2	Therapie vor Einschluss in die Datenanalyse	31
5.3	Therapieänderung oder -erweiterung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	31
5.4	Therapieeskalation im weiteren Verlauf der Studie.....	32
5.5	Überleben des Patientenkollektivs.....	33
5.6	Erreichen der Endpunkte der drei Vergleichsstudien.....	35
5.6.1	Anwendung des AMBITION-Endpunkts auf das Gießener Patientenkollektiv	35
5.6.2	Anwendung des GRIPHON-Endpunkts auf das Patientenkollektiv	41
5.6.3	Anwendung des SERAPHIN-Endpunkts auf das Patientenkollektiv	48
5.6.4	Multivariate Cox-Regressions-Analyse	54
6	Diskussion.....	55
6.1	Patientenkollektiv und Baseline-Visite	55
6.2	Überleben des Patientenkollektivs.....	57
6.3	Einschlusskriterien der drei Zulassungsstudien und die daraus resultierenden Patientenkollektive	58
6.4	Überlebensanalysen des Gießener Patientenkollektivs bei Anwendung der TTCW- Endpunkte.....	61
6.4.1	Sensitivität und Spezifität des 3-Jahresüberlebens	61
6.4.2	Vergleich des Überlebens bei Erfüllen und Nicht-Erfüllen der TTCW-Endpunkte	62
6.4.3	Überleben in den einzelnen Nizza-Gruppen bei Anwendung der TTCW- Endpunkte.....	63
6.5	Die genauen TTCW-Definitionen der AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie	65
6.6	Rückschlüsse aus vorliegender Analyse	68
6.7	Limitationen der Studie.....	70
7	Zusammenfassungen.....	72
7.1	Deutsche Zusammenfassung.....	72
7.2	Englischer Abstract	73

8	Abkürzungsverzeichnis	74
9	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	76
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	76
9.2	Tabellenverzeichnis.....	78
10	Literaturverzeichnis	79
11	Ethikvotum.....	96
12	Publikationsverzeichnis, Auflistung Kongressbeitrag	97
13	Ehrenwörtliche Erklärung.....	97
14	Danksagung.....	98

1 Pulmonale Hypertonie

1.1 Definition

Das Erkrankungsbild der pulmonalen Hypertonie (PH) definiert sich als chronische Lungengefäßerkrankung mit einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf. Bei gesunden Menschen liegt der mittlere pulmonal-arterielle Druck (PAPm) bei 14 ± 3 mmHg bis zu einer normwertigen oberen Grenze von 20,6 mmHg und ist hierbei unabhängig von Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit [78]. Für die Diagnose einer PH muss der PAPm aber trotzdem den Wert von 24 mmHg in Ruhe während der Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK-Untersuchung) überschreiten. Ebenso spielen bei der Diagnosesicherung invasiv erhobene Messwerte wie das Herzzeitvolumen (CO) oder der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PAWP) eine wichtige Rolle. Der PAWP lässt eine Unterscheidung zwischen präkapillärer (PAWP < 15 mmHg) und postkapillärer (PAWP \geq 15 mmHg) PH zu [4, 69].

1.2 Klassifikation

Unterteilt wird der Lungenhochdruck in fünf große Gruppen. Die erste Gruppe umfasst die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), die mit einer Prävalenz von 15 pro Million Einwohner auftritt. Hierzu gehören unter anderem idiopathische (IPAH), als auch hereditäre Formen (HPAH) [48, 70].

In den weiteren Gruppen wird der Lungenhochdruck aufgrund von Linksherzerkrankungen im Zusammenhang mit anderen chronisch pulmonalen Krankheiten, bei thromboembolischen Ereignissen (CTEPH) in der Lunge (unter anderem bei 4 % der Patienten nach einer Lungenembolie), als auch bei unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen beschrieben (Abbildung 1) [48, 134, 142, 147].

1.3 Klinik und Symptome der Patienten

Zu Beginn verläuft die PH meist asymptomatisch oder in einem wenig spezifischen Erscheinungsbild. Deshalb vergehen auch heute oftmals noch mehr als zwei Jahre von Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung [17]. Typische Anzeichen sind Dyspnoe, anfangs vor allem unter Belastung, allgemeine Erschöpfung, Angina pectoris und Tachykardien. Diese lassen aber ebenso auf weitaus häufigere Erkrankungen schließen. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, einhergehend mit gestauten Halsvenen, Aszites, peripheren Ödemen oder auch einer Stauungsleber. Je nach PH-Gruppe können weitere Symptome hinzukommen [48, 64, 118].

1.4 Diagnostik

Bei ausreichendem Verdacht einer PH gilt die Echokardiographie als geeignetes Screening-Verfahren [127]. Sie hat sich als wichtige nicht-invasive Methode etabliert und ist zudem für die Verlaufskontrolle geeignet [79, 128]. Erhärtet sich hier der Verdacht einer PH folgen weitere Untersuchungen.

Neben der Bestimmung der Diffusionskapazität (D_{LCO}) durch eine Bodyplethysmographie kann auch eine Röntgenthoraxaufnahme oder bildgebende Verfahren wie eine hochauflösende Computertomographie (HR-CT) zur weiteren Diagnoseeingrenzung beitragen [69].

Eine Computertomographie (CT) ermöglicht beispielsweise parenchymatöse Lungenerkrankungen, wie eine Lungenfibrose oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), zu erkennen [33]. Diese Krankheitsbilder können, wie oben in der Klassifikation erwähnt, ebenfalls mit einer PH einhergehen.

Zum Ausschluss oder zur weiteren Sicherung einer CTEPH dient die Ventilations-Perfusionsszintigraphie, die Auskunft über eine vorliegende Diskrepanz zwischen Belüftung und Durchblutung der Lunge gibt [151]. Sollte sich das Bild einer CTEPH abzeichnen, ist die Pulmonalisangiographie weiterhin der Goldstandard zur Bestätigung der Diagnose und zur Klärung einer Operabilität geeignet [75].

Bei ausreichendem Verdacht durch nicht-invasive und bildgebende Methoden muss für die Sicherung der Diagnose eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Dies stellt den Goldstandard dar und ist in den ESC/ERS-Guidelines 2015 verankert [48].

Hinweise auf eine Rechtsherzbelastung können auch Biomarker im Blut geben und sollten ergänzend zur Diagnostik bestimmt werden. Aktuell bedeutsam sind hier das „brain natriuretic peptide“ (BNP) oder das „N-terminal pro-brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP). Die Freisetzung erfolgt vor allem in den Ventrikeln des Herzens bei erhöhter Volumen- und Druckbelastung und der damit einhergehenden Wanddehnung [21, 86]. BNP und NT-proBNP werden bei einer Herzinsuffizienz und PH vermehrt ausgeschüttet [86]. Die NT-proBNP-Plasmaspiegel steigen signifikant bei zunehmender Schwere der WHO-Funktionsklasse [2, 6, 86].

Ein detaillierter diagnostischer Algorithmus findet sich in den aktuellen Leitlinien der ERS/ESC-Guidelines [48].

Abbildung 1: Aktualisierte klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie [51, 63, 86]

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

1.1 Idiopathische PAH (IPAH)

1.2 Hereditäre PAH (HPAH)

1.2.1. BMPR2-Mutationen

1.2.2. ALK1, Endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3-Mutationen

1.2.3 Unbekannte Mutationen

1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht

1.4 Assoziiert mit (APAH)

1.4.1. Bindegewbserkrankungen (CTD)

1.4.2 Humanes Immundefizienz Virus (HIV) - Infektion

1.4.3 Portale Hypertension

1.4.4 Angeborene Herzfehler (CHD)

1.4.5 Schistosomiasis

1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

1'' Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie infolge chronischer Linksherzerkrankung

2.1 Systolische Dysfunktion

2.2 Diastolische Dysfunktion

2.3 Valvuläre Erkrankungen

2.4 Angeborene/erworbene Linksherzeinfluss-, Linksherzausflussobstruktionen und angeborene Kardiomyopathien

2.5 Angeborene/erworbene Pulmonalvenenstenose

3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)

3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten

3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster

3.4 Schlafbezogene Atemstörungen

3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome

3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe

3.7 Fehlentwicklungen

4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus

5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie

5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose

5.3 Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen

5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen, segmentale PH

BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor 2; ALK1 = activin receptor-like Kinase 1, SMAD9 = mothers against decapentaplegic homolog 9, CAV1 = caveolin 1, KCNK3 = potassium channel, subfamily K, member 3

1.5 Zugelassene Medikamente

Die Entwicklung von spezifischen Medikamenten für den Lungenhochdruck, insbesondere für die Nizza-Klasse I, wird seit den 1990er Jahren vorangetrieben. Mittlerweile sind Substanzen aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen für bestimmte Formen der Erkrankung zugelassen und verbessern die Situation der Patienten zunehmend [40, 77].

Bisherige Forschungsergebnisse konnten die der PAH zu Grunde liegende Pathogenese noch nicht abschließend klären. Eine Vielzahl verschiedener molekularer Prozesse führen in allen Gefäßschichten (Intima, Media, Adventitia) zum Umbau. Es kommt neben entzündlichen Veränderungen auch zu Vasokonstriktion, endothelialer Dysfunktion, fibrotischem Umbau und damit einhergehender Einsteifung der Gefäße. Weiterhin zeigen sich apoptoseresistente glatte Muskelzellen der Lunge hyperproliferativ und tragen zur Verengung der Gefäße bei [20, 97, 117, 146]. Die drei Hauptreaktionswege, die nach aktuellem Kenntnisstand in die Entstehung der Erkrankung mit eingebunden sind, umfassen den Endothelin-, Stickstoffmonoxid- (NO) und den Prostazyklinweg [52]. Sie stellen die zentralen Angriffspunkte der aktuell zugelassen Medikamentengruppen dar. Dort erzielen die Wirkstoffe im Wesentlichen vasodilatierende und antiproliferative Effekte [43].

1.5.1 Prostanoid

In den 80er Jahren wird erstmals von einem erfolgreichen Einzelfall berichtet, nachdem einer jungen Frau mit Lungenhochdruck Epoprostenol (Prostanoid) intravenös (i.v.) verabreicht wird und dies zu einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung führt [65]. Weitere Untersuchungen folgen und intravenös verabreichtes Epoprostenol zeigt in drei Studien deutlich positive Behandlungseffekte. Es verbessert neben den Symptomen auch die Hämodynamik [122], ebenso nimmt die Sechsminutengehstrecke (6MWD) [5, 9] und die Überlebenszeit der Patienten zu [9]. Durch die kurze Halbwertszeit von drei bis fünf Minuten muss das Medikament über einen Dauerkatheter verabreicht werden, der zu Komplikationen wie Infektionen und einer Sepsis führen kann [9, 44].

Weitere verwendete Prostanoid sind das subkutan (s.c.) verabreichte Treptostinil [129] oder Inhalationen mit Iloprost [66, 108]. Iloprost zeigt eine gute Wirksamkeit als Inhalativum in den Dosen 2,5 µg und 5 µg (sechs bis neun Inhalationen pro Tag) in einer randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie. In dieser verbessern sich die hämodynamischen Werte und die körperliche Belastbarkeit unter Therapie [108]. Dies bestätigen die von Hoeper et al. veröffentlichten Ergebnisse [66].

1.5.2 Prostazyklin-IP-Rezeptor-Agonist

Selexipag, ein selektiver Prostazyklin-IP-Rezeptor-Agonist [133], setzt am Prostazyklin-Reaktionsweg an, weist eine bedeutend längere Halbwertszeit ($t_{1/2} = 7,9$ h) als bisherige Prostanoiden auf und kann in Tablettenform oral verabreicht werden [82]. Der Wirkstoff ist seit Juni 2016 für die Behandlung der PAH zugelassen [58, 126]. In der GRIPHON-Studie, die unter Punkt 2.6.2 ausführlich beschrieben wird, kann unter der Behandlung mit dem Wirkstoff eine signifikant längere Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung festgestellt werden; die Gesamtsterblichkeit wird hingegen nicht gesenkt. Bisher bekannte Nebenwirkungen, die mit Selexipag in Verbindung stehen, sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe [135].

1.5.3 Phosphodiesterase-5 (PDE-5) -Inhibitoren

Sildenafil und Tadalafil sind zwei zugelassene Wirkstoffe, die in den NO-Reaktionsweg eingreifen [120]. Sie können in ihren Zulassungsstudien SUPER-1 [38] und PHIRST-1 [41] eine signifikante Erhöhung der 6MWD um durchschnittlich 45 bis 50 Meter bzw. 33 Meter erreichen. Außerdem senkt Sildenafil die hämodynamischen Werte signifikant und die WHO-Funktionsklasse wird verbessert. Tadalafil verzeichnet bei der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (TTCW) und der Lebensqualität signifikante Erfolge. Häufige Nebenwirkungen der PDE-5-Inhibitoren äußern sich als Gesichtsrötung, Diarrhoe, Verdauungsstörungen, Kopf- und Muskelschmerzen [38, 41]. In der Anschlussstudie SUPER-2 stellt sich heraus, dass die WHO-Funktionsklasse und 6MWD unter Sildenafiltherapie längerfristig stabil oder im verbesserten Zustand bleiben [124]. Zu dem gleichen Schluss kommt die PHIRST-2 Studie. Auch hier können die Patienten unter Langzeittherapie mit Tadalafil die Verbesserung der 6MWD halten [109].

1.5.4 Endothelinrezeptorantagonisten (ERA)

Die ERA Bosentan, Ambrisentan und Macitentan nutzen den Angriffspunkt am Endothelinreaktionsweg [81].

Bosentan, ein dualer Endothelin-A/B-Rezeptor-Antagonist [16], wurde von den drei Wirkstoffen als erstes zugelassen und wirkt sich positiv auf die 6MWD (durchschnittliche Zunahme: 44 m [95 % KI, 21 bis 67 m, $p < 0,001$]), somit auf die Belastungsfähigkeit und zusätzlich auf die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung aus [123]. Das Medikament kann auch bei Patienten mit nur leichten Symptomen zu einer Verbesserung führen und zeigt in dieser Patientengruppe eine signifikante Reduktion des pulmonal vaskulären

Widerstands (PVR) [49]. Eine häufig auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkung von Bosentan ist eine relevante Leberenzymerrhöhung [123].

Der selektive Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist Ambrisentan führt zu einer Steigerung der 6MWD, einem guten Effekt auf die WHO-Klasse und Zunahme der Lebensqualität [39]. Es kommt zu keinen vermehrten medikamenteninduzierten Erhöhungen der Aminotransferasen [148], jedoch können periphere Ödeme und Kopfschmerzen unter der Therapie auftreten [39].

In der zusätzlich unten beschriebenen SERAPHIN-Studie von 2013 wird die Wirksamkeit des dualen Endothelin-A/B-Rezeptor Antagonisten Macitentan belegt [116]. Das Medikament reduziert signifikant das Risiko den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ zu erreichen. Einen wesentlichen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit zeigt Macitentan aber nicht [116]. Unter Therapie treten häufiger Anämien, obere Atemwegsinfekte und Nasopharyngitiden auf [103].

1.5.5 Lösliche Guanylatzyklase Stimulator (sGC)

Der sGC-Stimulator (NO-Reaktionsweg) Riociguat ist sowohl für die Behandlung der PAH-, als auch für CTEPH-Patienten zugelassen. Die Grundlage dafür findet sich in der PATENT- [55] und CHEST-Studie [53]. Es kann jeweils eine dauerhafte signifikante Zunahme der 6MWD, Verbesserung der WHO-Klasse, Senkung des PVR und der NT-pro-BNP-Werte belegt werden [53, 55, 73]. Die am häufigsten registrierten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Ödeme und vermehrt auftretende Hämoptysen [57]. Die Kombination von Riociguat und Sildenafil ist aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse durch die PATENT-PLUS-Studie kontraindiziert [47].

1.6 Therapiealgorithmus bei PAH und CTEPH

Bei ausreichendem Verdacht wird wie oben beschrieben eine RHK-Untersuchung zur Sicherung der Diagnose durchgeführt. Während dieser ist es möglich die akute Vasoreaktivität des Patienten zu testen. Werden bestimmte Responderkriterien erfüllt, kann eine hochdosierte Therapie mit Calciumkanalinhhibitoren begonnen werden.

Bei fehlendem Ansprechen stehen Medikamente aus den verschiedenen Gruppen zur Verfügung. Nach den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, die Patienten nach Tabelle 1 in eine niedrige, mittlere oder hohe Risikogruppe einzuordnen. Je nach Zugehörigkeit und unter zusätzlicher Berücksichtigung der PAH-Untergruppe sowie der Individualität (z.B. gegeben durch Komorbiditäten) empfiehlt es sich eine orale Mono- oder Kombinationstherapie zu beginnen. In der hohen Risikogruppe wird auch die intravenöse

Epoprostenolgabe in Kombination empfohlen. Der Therapieerfolg soll nach drei bis sechs Monaten durch einen Follow-Up überprüft werden. Ziel ist es die niedrige Risikogruppe zu erreichen. Bei unzureichender Wirkung der Medikation muss weiter eskaliert werden. Bei schlechtem Therapieansprechen oder auch direkt vorliegender hoher Risikogruppe gilt es eine Lungentransplantation in Erwägung zu ziehen [48, 50, 84].

Bei CTEPH-Patienten hingegen wird nach Diagnosestellung zunächst überprüft, ob der operative Eingriff einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) möglich ist [24]. Falls nicht oder bei postoperativ weiterhin bestehendem Lungenhochdruck ist Riociguat das bisher einzig zugelassene Medikament [68].

Tabelle 1: Tabelle der Risikoeinschätzung bei pulmonaler Hypertonie aus den ESC/ERS-Richtlinien 2015 übersetzt ins Deutsche [48].

Prognose (geschätzte 1-Jahresmortalität)	Niedriges Risiko < 5 %	Mittleres Risiko 5 – 10 %	Hohes Risiko > 10 %
Klinische Zeichen eines Rechtsherzversagens	Nicht vorhanden	Nicht vorhanden	Vorhanden
Symptomprogression	Nein	Langsam	Schnell
Synkope	Nein	Gelegentlich	Rezidivierend
WHO-Funktionsklasse	I, II	III	IV
6MWD	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
Spiroergometrie	VO ₂ peak > 15ml/min/kg (>65% Soll) VE/VCO ₂ slope < 36	VO ₂ peak 11-15 ml/min/kg (35-65% Soll) VE/VCO ₂ slope 36-44.9	VO ₂ peak < 11ml/min/kg (<35% Soll) VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP-Wert	< 50 ng/l	50 – 300 ng/l	> 300 ng/l
Bildgebung (Echokardiographie, Cardio-MRT)	RA-Fläche < 18 cm ² Kein Perikarderguss	RA-Fläche 18-26 cm ² Kein oder minimaler Perikarderguss	RA-Fläche > 26 cm ² Perikarderguss
Hämodynamik	CVP < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65 %	CVP 8 – 14 mmHg CI 2,0 – 2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60 – 65 %	CVP > 14 mmHg CI ≤ 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 %

1.7 Überleben von PAH- und CTEPH-Patienten

Bislang ist es nicht möglich die PAH bis auf wenige Ausnahmen (Patienten mit CTEPH) trotz intensiver Forschungen und neuer Therapiemöglichkeiten kurativ zu behandeln [76, 92, 94]. Die Prognose hat sich seit den 80er Jahren deutlich verbessert. Damals überlebten Patienten unbehandelt durchschnittlich 2,8 Jahre [25, 106]. Heute kann eine mittlere Überlebenszeit von mehr als sieben Jahren unter Therapie erwartet werden [15]. Das spanische Register untersucht PAH- und CTEPH-Patienten. Zwischen beiden Diagnosegruppen können keine relevanten Unterschiede des Überlebens gefunden werden und so zeigt sich das 1-, 3- und 5-Jahresüberleben mit 87 %, 75 % und 65 % [29]. Ähnliche Prognosen stellen auch andere Register und Studien für das Krankheitsbild der PAH fest [71, 72, 105, 145]. Jedoch hat ein CTEPH-Patient, der den ersten Monat nach der PEA überlebt, gegenüber den PAH- und inoperablen CTEPH-Patienten eine deutlich bessere Prognose (3-Jahresüberleben: 87,3 %) [26, 150]. Eine prognostisch schlechtere Ausgangssituation tritt auch bei neu diagnostizierten („incident“) gegenüber den prävalenten Patienten auf [71, 91], ebenso ergeben Subgruppenanalysen, dass CTD-Patienten gegenüber CHD-Patienten ein deutlich schlechteres Outcome haben [12].

2 Klinische Studien und ihre Endpunkte bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

2.1 Design der Studien

Den Weg bis zur Zulassung, den potenzielle Wirkstoffe durchlaufen müssen, setzt sich aus einer Phase I- bis III-Studie zusammen. In den Phase I- und II-Studien werden die Sicherheit, Dosierung, pharmakologische und biologische Eigenschaften, als auch erste Hinweise auf ihre Effektivität überprüft. Es schließt sich eine Phase III-Studie an. Der hierfür am häufigsten verwendete Aufbau ist randomisiert, doppel-blind und placebo-kontrolliert mit dem Ziel, den Nutzen des neuen Wirkstoffs zu zeigen. Bei positiven und signifikanten Ergebnissen kann das Medikament im Anschluss zugelassen und in einer Phase-IV-Studie auf seltenere Nebenwirkungen untersucht werden [60].

Die seit den 90er Jahren veröffentlichten PAH-Medikamentenstudien folgen fast ausschließlich diesem Prinzip mit einer festen Studiendauer von zwölf bis 24 Wochen. Jedoch können sie durch den kurzen Beobachtungszeitraum und die geringe Teilnehmerzahl nur unzureichend Aussagen in Bezug auf die Langzeitsicherheit und -effektivität der Wirkstoffe treffen [19, 42].

Neue Möglichkeiten bietet mit einem ereignisgesteuerten (event-driven) Studiendesign mit einer deutlich längeren Beobachtungszeit und größeren Teilnehmerzahlen als erstes die Zulassungsstudie SERAPHIN mit dem Wirkstoff Macitentan [116]. Die COMPASS-2- [90], AMBITION- [46] und GRIPHON- [135] Studien folgen kurz darauf mit der gleichen Strategie. Durch die deutlich längere Dauer der Studien (64 bis 164 Wochen) werden die Patienten der Therapie länger zugeführt und somit können mehr Informationen gewonnen und ausgewertet werden [19].

Bei der Wahl eines Studiendesigns müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden. Da Lungenhochdruck eine seltene Erkrankung mit multiplen Ursachen ist [134], stehen nur wenige potenzielle Teilnehmer mit zusätzlich heterogenem Erscheinungsbild zur Verfügung [62]. Das placebo-kontrollierte Studienmodell wird vor allem bei therapienaiven Patienten zunehmend kritisch gesehen, da es während der Studienteilnahme zu einer klinisch relevanten Verschlechterung kommen kann und dies aus ethischen Gründen schwer zu vertreten ist [111]. In den letzten Jahren zeichnet sich in immer mehr Studien die Tendenz ab, nicht nur therapienaive, sondern auch Patienten mit einer aktiven Hintergrundtherapie einzuschließen [41, 55, 96, 144].

Aus den genannten Gründen stellt die Entwicklung eines Studienkonzepts für zukünftige PH-Medikamentenstudien, welches weiterhin die Effekte der neuen Wirkstoffe zeigt, eine Herausforderung dar [19].

2.2 Definition, Differenzierung und Verwendung klinischer Studienendpunkte

Klinische Studienendpunkte sind Merkmale oder Variablen, die zeigen wie sich ein Patient fühlt, sich belasten kann und überlebt. Sie spiegeln als verschiedene Mess- und Analyseparameter von Krankheitseigenschaften einer klinischen Studie den Effekt einer therapeutischen Maßnahme wider [3].

Differenziert wird zwischen primären und sekundären Endpunkten. Primäre Endpunkte müssen Kriterien wie klinische Relevanz, Sensitivität, Validität, Messbarkeit und Interpretierbarkeit erfüllen [95, 149]. Sekundäre Endpunkte sollen klinisch relevante Parameter betrachten oder sich auf das vom Patienten berichtete Wohlbefinden konzentrieren [95].

Weiterhin wird unterschieden zwischen direkten Endpunkten, die sich vor allem für längere Untersuchungen eignen, und indirekten oder auch Ersatzvariablen, die wiederum für kürzere Studien verwendet werden [60, 83]. Ersatzvariablen müssen wichtige Änderungen der Intervention oder Therapie auf den endgültigen Endpunkt zuverlässig erfassen. Zusätzlich müssen sie eine direkte Abhängigkeit zwischen Intervention und dem klinisch relevanten Ergebnis abbilden oder mit einem ursächlichen Faktor in engem Zusammenhang stehen [1, 138]. Durch Verwendung eines indirekten Endpunkts verkleinert sich der notwendige Stichprobenumfang und die Studiendauer [138].

Bisherige PH-Studien verwenden nur wenige direkte Endpunkte wie das Überleben oder den Tod. Die meisten setzen als primären Ersatzendpunkt die Differenz der 6MWD zwischen der Baseline-Visite und den Verlaufswerten ein [110].

2.3 Sechsminutengehstrecke als Studienendpunkt

In die Entscheidung, die 6MWD als klinischen Studienendpunkt einzusetzen, ist unter anderem ein Kompromiss aus einer Untersuchung von 1982 zwischen dem 2-, 6- und 12-Minuten-Test eingeflossen [18]. Zudem ist in den 90er Jahren auf einem Kardiologen- und Pneumologen-Ausschuss per Handzeichen mehrheitlich für die 6MWD anstelle des Laufbandtests als Belastungsendpunkt für eine Studie mit intravenösem Epoprostenol gestimmt worden [9, 119].

Vorteile dieser Messung liegen in der Einfachheit der Durchführung, der Reproduzierbarkeit, der guten Tolerierung durch den Patienten und in den geringen Kosten [83]. Die 6MWD kommt dem alltäglichen Leben nahe und ist patientenorientiert, ist aber unter anderem auch abhängig von Geschlecht, Alter, Größe, Komorbiditäten und der Motivation des Patienten [19, 22, 23, 89].

In Studien bewährt sich anfangs die 6MWD, bzw. die Änderung (Δ 6MWD), da sie mit dem Überleben, der Mortalität, der WHO-Funktionsklasse und der Lebensqualität in Zusammenhang steht [9, 34, 102, 140]. Jedoch kristallisieren sich im Verlauf auch Schwächen des Endpunkts heraus. Bei Verwendung der Δ 6MWD als primärem Endpunkt in klinischen Medikamentenstudien überwiegt der Anteil der IPAH-Patienten und die WHO-Funktionsklassen III und IV [88].

Bei Patienten mit Lungenhochdruck im Rahmen einer systemischen Sklerose kann die 6MWD nur eingeschränkt Aussagen treffen, denn oftmals wird die Belastungsfähigkeit durch zusätzliche muskuloskelettale Symptome oder auch eine begleitende Lungenfibrose reduziert [27, 107].

Für Patienten mit hohen 6MWD-Werten und milden Krankheitssymptomen existiert ein sogenannter „Ceiling-Effekt“. Diese Patienten können ohne Änderung der Gangart die zurückgelegte Strecke nicht weiter erhöhen, wodurch der Endpunkt Δ 6MWD dann nur unwesentlich den Behandlungseffekt erfassen kann [35, 112]. Durch die wiederholte Durchführung der 6MWD kommt es zudem zu einem Lerneffekt, sodass Patienten unabhängig von der Medikamentenwirkung längere Strecken zurücklegen können [153]. Mitunter unterstützt dies Diskussionen über den kleinsten relevanten Unterschied (MID) [89], damit der Patient einen Benefit verspürt und eine Therapieentscheidung gerechtfertigt ist [74]. Untersuchungen geben Werte für den MID von + 33 Metern [87], + 41 Metern [59] und + 42 Metern [37] an. Betrachtet man die Ergebnisse der PH-Studien, so bewegen sich die Ergebnisse häufig um diese Werte. Der messbare Unterschied verkleinert sich aber vor allem bei Studien mit einer sequenziellen Kombinationstherapie. Hier werden im Vergleich zur Monotherapie nur kleinere Werte für das „Delta“ erreicht [138].

Neben der ganzen Diskussion, welchen kleinsten relevanten Unterschied es bei der 6MWD für eine Therapieentscheidung braucht, ist sicherlich auch von Bedeutung ob die Änderung der 6MWD überhaupt mit einem verbesserten Überleben oder geringeren Anzahl klinischer Ereignisse wie Hospitalisierung einhergeht und somit das Outcome der PH-Patienten verbessert.

Bereits 2007 finden Macchia et al. in ihrer Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen der Änderung der 6MWD und einem verbesserten Überleben der Patienten. Lediglich die erfasste Distanz zum Zeitpunkt der Baseline-Visite hängt mit dem Überleben des Patienten zusammen [85].

Savarese et al. halten 2012 in ihrer Metaanalyse von 22 randomisierten klinischen Studien mit über 3000 Patienten weiterhin fest, dass zwischen Δ 6MWD und einem kombinierten Endpunkt (Tod jeglicher Ursache, Hospitalisierung aufgrund der PAH, Lungen-/Herztransplantation, Rettungstherapie im Sinne von Aufhebung der

Verblindung aufgrund einer PAH-Verschlechterung) kein Zusammenhang besteht. Die Änderung der Gehstrecke kann die Anzahl der klinisch relevanten Ereignisse nicht reduzieren. Auch bei Analyse der einzelnen Unterpunkte des Endpunkts ergibt sich keine signifikante Korrelation zu Δ 6MWD [125].

Ergänzend stellen Farber et al. 2015 in ihrer Arbeit „Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance“ fest, dass das 1-Jahres-Überleben für Patienten über einer unklaren Grenze der 6MWD besser ist als unterhalb dieser Grenze. Weiterhin sehen sie eine Verbesserung der 6MWD ebenso nicht mit einem verbesserten Überleben einhergehend. Ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben zeigt sich aber bei jedweder Verschlechterung der Gehstrecke. Wichtig sei ein stabiler Wert oder eine Verbesserung. Für beides ergab sich in dieser Studie ein gleich gutes 1-Jahres-Überleben [30].

Zusammenfassend scheint es zwischen einer Verbesserung der 6MWD und dem Überleben keinen signifikanten Zusammenhang zu geben. Ebenso kann keine signifikante Reduktion klinischer Ereignisse beobachtet werden. Farber et al. [30] unterstreichen aber ein geringes 1-Jahres-Überleben bei einer Verschlechterung der 6MWD und plädieren für die Verwendung der 15%igen Reduktion der Gehstrecke in klinischen Studien.

Einigkeit herrscht, dass die 6MWD zum Zeitpunkt der Baseline-Visite prognostische Relevanz hat. Dies findet sich auch in den Leitlinien 2015 bei der Risikoeinschätzung Berücksichtigung (Tabelle 1) [48].

Aktuell und wahrscheinlich auch zukünftig übernimmt die 6MWD in Studien vor allem die Aufgabe eines sekundären Endpunkts und wird abgelöst von der „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ [37, 83].

2.4 Zeit bis zur klinischen Verschlechterung als kombinierter Endpunkt

Die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung („Time To Clinical Worsening“ (TTCW)) ist ein für Mortalität und Morbidität verwendeter Ersatzmarker. Es ist ein zusammengesetzter Endpunkt („Composite Endpoint“), der unterschiedliche Aspekte berücksichtigt und auf eine klinisch relevante Verschlechterung reagiert [114]. Durch die Verwendung dieser Art steigt die Anzahl der detektierten Ereignisse und so verkleinert sich mitunter der notwendige Stichprobenumfang für signifikante Ergebnisse [89]. Von Vorteil ist auch die sensible Reaktion auf Veränderungen in verschiedenen Bereichen, wodurch sich eine frühere Wahrnehmung der Verschlechterung ergibt und der Patient gesamtheitlich erfasst wird [89]. Jedoch kann die Interpretierbarkeit sinken, wenn den Unterpunkten

klinisch unterschiedliche Gewichtungen zukommen [32]. Wesentliche und häufig verwendete Parameter des TTCW-Endpunkts sind:

- a) Tod
- b) atriale Septostomie
- c) Herz-/Lungentransplantation
- d) Hospitalisierung
- e) klinische Verschlechterung, die erfasst wird durch eine schlechtere Einstufung der WHO-Funktionsklasse und/oder eine Abnahme der 6MWD
- f) Therapieeskalation [63].

Kritik am TTCW-Endpunkt entsteht durch die fehlende standardisierte Definition, wie die Übersichtstabelle 2 darstellt. Dies führt zu Resultaten, die nicht sicher miteinander verglichen werden können [121]. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der bisher veröffentlichten TTCW-Studien. Zu beachten ist, dass Kriterien für eine Krankenhauseinweisung und -behandlung zwischen den Ländern differieren, ebenso können Therapieentscheidungen und WHO-Funktionsklassen-Einstufungen variieren [42, 80]. Für die Sicherstellung von einheitlichen Entscheidungen bei diesen Aspekten ist der Einsatz von unabhängigen Entscheidungsgremien ein wesentlicher Bestandteil in der Verbesserung dieses Endpunkts [95]. Die oben erwähnte Metaanalyse von 22 randomisierten Studien zeigt, dass alle Komponenten des Endpunkts durch die Behandlung mit spezifischen Wirkstoffen signifikant seltener auftreten [125].

Tabelle 2: Berücksichtigte Aspekte des Studienendpunkts "Klinische Verschlechterung" in PH-Studien

Studienakronym	Erstautor	Tod		Atriale Septostomie	Transplantation	Hospitalisierung aufgrund von PAH	Krankheitsprogression	Behandlungsabbruch wegen mangelndem Erfolg/ klinischer Verschlechterung	WHO-FC Verschlechterung	Abnahme der 6MWD	Therapieeskalation	
		Unabhängig von Ursache	PAH als Ursache								Spezifisches PH-Medikament	Parenterale Prostanotide
BREATHE-1	Rubin [123]	x		x	x	x		x				x
STRIDE-1	Barst [10]	x		x	x							x
SUPER-1	Galiè [38]	x			x	x					x	
STRIDE-2	Barst [11]	x		x	x	x	x		x	x	x	
STEP	McLaughlin [93]		x	x	x	x		x			x	
COMBI	Hooper [67]	x				x			x	x		
PACES	Simonneau [131]	x			x	x	x				x	x / Steigerung*
ARIES-1/-2	Galiè [39]	x		x	x	x					x	
EARLY	Galiè [49]	x				x	x			x		
PHIRST-1	Galiè [41]	x		x	x	x			x		x	
TRIUMPH-1	McLaughlin [96]	x			x	x					x	
FREEDOM-C	Tapson [143]	x		x	x	x	x		x	x	x	
FREEDOM-C2	Tapson [144]	x		x	x	x				x	x	
CHEST-1	Ghofrani [54]	x		PEA+	x	x	x		x	x	x	
PATENT-1	Ghofrani [56]	x		x	x	x	x		x	x	x / Änderung#	x
COMPASS-2	McLaughlin [90]	x		x	x	x	x					x

WHO-FC: World Health functional classification (WHO-Funktionsklasse); **6MWD:** Sechszwanzigstrecke; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; parenteral: intravenös, subkutan
Neubeginn mit einem spezifischen Medikament oder Dosissteigerung
* Neubeginn mit parenteralem Prostanoid oder Steigerung der Dosis um mehr als 10%
+ Pulmonalarterektomie bei Einschluss von CTEPH-Patienten anstelle der atrialen Septostomie

Tabelle 3: PH-Studien mit der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung als primärem oder sekundären Endpunkt im Überblick*

Studienakronym	Autoren [§]	Jahr	Patientenzahl	WHO-FC	Studien-dauer (Wochen)	Diagnosen	Hintergrundtherapie	Studien-medikament	Vergleichsbasis	Primärer Endpunkt (Ergebnis)	Sekundärer Endpunkt (Ergebnis)
BREATHE-1	Rubin [123]	2002	213	III/IV	16	IPAH, APAH		Bosentan	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (s)
STRIDE-1	Barst [10]	2004	178	II-IV	12	IPAH, APAH		Sitaxsentan	Placebo	ΔVO2max (s), aber klinisch irrelevant	TTCW (ns)
SUPER-1	Galiè [38]	2005	278	I-IV	12	IPAH, APAH		Sildenafil	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (ns)
STRIDE-2	Barst [11]	2006	185	II-IV	18	IPAH, APAH		Sitaxsentan	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (ns)
STEP	McLaughlin [93]	2006	67	II-IV	12	IPAH, APAH	Bosentan	Iloprost	Placebo	Δ6MW (ns)	TTCW (s)
COMBI	Hooper [67]	2006	40	III	12	IPAH	Bosentan	Iloprost	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (ns)
PACES	Simonneau [131]	2008	267	I-IV	16	IPAH, APAH	Epoprostenol	Sildenafil	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (s)
ARIES-1/2	Galiè [39]	2008	394	I-IV	12	IPAH, APAH		Ambrisentan	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (ns/s) [§]
EARLY	Galiè [49]	2008	185	II	24	IPAH, APAH	Sildenafil	Bosentan	Placebo	ΔPVR* (ns)	TTCW (s)
PHIRST-1	Galiè [41]	2009	405	I-IV	16	IPAH, APAH	Bosentan	Tadalafil	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (s)
TRIUMPH-1	McLaughlin [96]	2010	235	III/IV	12	IPAH, APAH	Bosentan/ Sildenafil	Iloprost	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (ns)
FREEDOM-C	Tapson [143]	2012	350	I-IV	16	IPAH, APAH	Bosentan u./o. Sildenafil	Treprostinil	Placebo	Δ6MW (ns)	TTCW (ns)
FREEDOM-C2	Tapson [144]	2013	310	I-IV	16	IPAH, APAH	Bosentan u./o. Sildenafil	Treprostinil	Placebo	Δ6MW (ns)	CW (ns)
CHEST-1	Ghofrani [54]	2013	261	I-IV	16	CTEPH		Riociguat	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (ns)
PATENT-1	Ghofrani [56]	2013	443	I-IV	12	IPAH, APAH	Therapienaiv/ Bosentan/ Prostanoid	Riociguat	Placebo	Δ6MW (s)	TTCW (s)
SERAPHIN	Pulido [116]	2013	742	I-IV	event-driven	IPAH, APAH	Therapienaiv/ PDE5/ Prostanoid/ Ca ²⁺ -Blocker/ L-Arginin	Macitentan	Placebo	TTCW (s)	
COMPASS-2	McLaughlin [90]	2014	334	II-IV	event-driven	IPAH, APAH	Sildenafil	Bosentan	Placebo	TTCW (ns)	
GRIPHON	Sitbon [135]	2015	1156	I-IV	event-driven	IPAH, APAH	Therapienaiv/ ERA u./o. PDE5	Selexipag	Placebo	TTCW (s)	
AMBITION	Galiè [46]	2015	500	II/III	event-driven	IPAH, APAH		Ambrisentan u. Tadalafil ⁺⁺	Ambrisentan o. Tadalafil ⁺⁺	TTCW (s)	

WHO-FC: angepasste NYHA-Klassifizierung, **TTCW:** Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, **CW:** klinische Verschlechterung, **ns:** nicht signifikant, **s:** signifikant, **ns:** nicht signifikant, **Δ6MW:** Änderung der Sechsminutengehstrecke, **ΔVO₂max:** maximale Sauerstoffaufnahme unter kardiopulmonalem Belastungstest, **event-driven:** ereignisgesteuertes Studienmodell, **PDES:** PDE-5-Inhibitoren, **ERA:** Endothelinrezeptorantagonisten, **Ca²⁺-Blocker:** Calciumkanalantagonisten, **u.:** und, **o.:** oder
[§] genannt wird jeweils nur der erste Autor
^{*} **APVR:** Prozentsatz des pulmonal-vaskulären Widerstands am Baselinevisits und der Änderung des Werts zum Wert des sechsten Monats, ausgedrückt als Sechsminutengehstrecke
[#] aufgeführt werden bei sekundärem Endpunkt nur (TTCW, nicht dargestellt sind andere sekundäre Endpunkte
⁺⁺ Vergleich der Kombinationstherapie zu den jeweiligen Monotherapien und Placebo
[§] **ARIES-1-Studie:** TTCW nicht signifikant, **ARIES-2-Studie:** TTCW signifikant

2.5 Drei Vergleichsstudien mit dem Endpunkt „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“

2.5.1 AMBITION-Studie

Die AMBITION-Studie [46] gehört zu den wenigen Medikamentenstudien, die den direkten Start mit zwei Medikamenten zu den jeweiligen Monotherapien vergleicht und stellt eine wichtige Forschungsarbeit auf dem Gebiet der „Upfront combination therapy“ dar [8]. Die Kombinationstherapie wird mit Tadalafil (PDE-5-Inhibitor) und Ambrisentan (ERA) durchgeführt und den jeweiligen Monotherapien gegenübergestellt. Sie umfasst 500 Teilnehmer und gehört zu den randomisierten, doppelblinden, ereignisgesteuerten Langzeitmedikamentenstudien. Für den Einschluss in die Studie müssen Patienten mit der Diagnose PAH mit einem PAPm von oder über 25 mmHg, der WHO-Funktionsklasse II oder III angehören, zwischen 18 und 75 Jahren alt und zudem therapienaiv sein oder keine Therapie länger als 14 Tage erhalten haben. Sie sind in einem 2:1:1 Verhältnis in die Kombinationsgruppe (Ambrisentan und Tadalafil n = 253) und Monotherapiegruppen (Ambrisentan n = 126, Tadalafil n = 121) aufgeteilt worden. Der primäre kombinierte Endpunkt umfasst die Ereignisse „Tod“, „Hospitalisierung aufgrund von PH-Verschlechterung“, „Krankheitsprogression“ und „ungenügender klinischer Langzeiterfolg“. Die genauere Ausführung des primären Endpunkts der AMBITION-Studie findet sich in Tabelle 4.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten haben, ein um 50 % geringeres Risiko gegenüber den monotherapierten Teilnehmern für das erste Ereignis klinischen Versagens aufweisen [Hazard Ratio [HR] 0,50; 95 % Konfidenzintervall [KI]; 0,35 bis 0,72; p < 0,001]. Einen deutlichen Unterschied weisen Hospitalisierungszahlen der verschiedenen Studiengruppen auf. Sie liegen bei den Patienten mit der Kombinationstherapie bei 10 von 253 Teilnehmern (4 %) und bei den Monotherapierten zusammengefasst bei 20 von 247 (12 %) [46].

Tabelle 4: Definition des primären Endpunkts der AMBITION-Studie [46]

AMBITION – Definition primärer Studienendpunkt TTCW	
Tod jeglicher Ursache	Sterbeurkunde
Hospitalisierung aufgrund von PH-Verschlechterung	Jeglicher Krankenhausaufenthalt aufgrund einer PH-Verschlechterung oder Herz-/Lungentransplantation, atrialer Septostomie, Initiation von parenteralen Prostanoiden
Krankheitsprogression	Abnahme um mehr als 15 % der 6MWD gemessen am Baseline-Wert zusammen mit WHO-Funktionsklasse III oder IV an zwei aufeinanderfolgenden Besuchen mit mindestens 14 Tagen Abstand
Ungenügender klinischer Langzeiterfolg	Jegliche Abnahme der 6MWD an zwei aufeinanderfolgenden Besuchen im Vergleich zum Ausgangswert bei der Baseline-Visite mit mindestens 14 Tagen Abstand und WHO-Funktionsklasse III an zwei Klinikbesuchen mit mindestens sechs Monaten Abstand; nur festgestellt bei Teilnehmern, die mindestens sechs Monate an der Studie teilgenommen haben.

2.5.2 GRIPHON-Studie

Der Prostazyklin-IP-Rezeptor-Antagonist Selexipag wird auf seine Wirksamkeit in der GRIPHON-Studie untersucht. Es handelt sich hier ebenso um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte und ereignisgesteuerte Studie. Eingeschlossen werden konnten 1156 Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit der durch einen Rechtsherzkatheter gesicherten Diagnose PAH und einer 6MWD von mindestens 50 Meter bis maximal 450 Meter. Neben therapienaiven Patienten dürfen auch prävalente Patienten, welche einen ERA und/oder einen PDE-5-Hemmer erhalten, an der Studie teilnehmen (die Medikamentendosis muss dabei seit drei Monaten stabil eingestellt sein). Von dem Kollektiv sind 582 der Placebogruppe und 574 Teilnehmer der Selexipag-Gruppe zugeteilt. „Tod“, „Krankheitsprogression“, „Hospitalisierung aufgrund von PH-Verschlechterung“, Beginn einer intravenösen / subkutanen Prostanoidtherapie oder Beginn einer Sauerstofflangzeittherapie (LTOT)“, „Erfordernis einer Lungentransplantation (LTX)“ oder „Notwendigkeit einer Ballonatrioseptostomie“ zählen zum kombinierten primären Endpunkt dieser Studie. Eine ausführliche Definition für den primären Endpunkt kann der Tabelle 5 entnommen werden. Die Studie zeigt, dass

Teilnehmer unter der aktiven Selexipag-Medikation eine 40%ige Risikoreduktion haben, den primären Endpunkt zu erreichen (HR 0,60; 99 % KI; 0,46 bis 0,79; p < 0,001). Bei der Hospitalisierungsrate und der Krankheitsprogression lassen sich in der Selexipag-Gruppe weniger Fälle feststellen als in der Placebogruppe. Bei der Anzahl der Todesfälle hingegen zeigen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede [135].

Tabelle 5: Definition des primären Endpunkts der GRIPHON-Studie [135]

GRIPHON – Definition primärer Studienendpunkt TTCW	
Tod jeglicher Ursache	
Hospitalisierung aufgrund einer PH-Verschlechterung	
Initiation von parenteralen Prostanoiden oder einer Sauerstofflangzeittherapie	
Bedarf einer Lungentransplantation oder einer Ballonatrioseptostomie	
Krankheitsprogression	Patienten der WHO-Funktionsklasse II und III: Abnahme der 6MWD im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 15 % mit Bestätigung durch einen zweiten Test mit mindestens 14 Tagen Abstand zusammen mit einer Verschlechterung der WHO-Funktionsklasse
	ODER
	Patienten der WHO-Funktionsklasse III und IV: Abnahme der 6MWD im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 15 % mit Bestätigung durch einen zweiten Test mit mindestens 14 Tagen Abstand einhergehend mit der Notwendigkeit einer neuen PAH-spezifischen Therapie

2.5.3 SERAPHIN-Studie

Die SERAPHIN-Studie untersucht die Wirksamkeit von Macitentan, einem ERA. Sie ist randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind und ereignisgesteuert strukturiert. Zu den wichtigsten Einschlusskriterien zählen, dass die Diagnose der PAH mittels einer RHK-Untersuchung gesichert sein muss, die Patienten älter als zwölf Jahre sind, mehr als 50 Meter innerhalb von sechs Minuten laufen können und sich den WHO-Funktionsklassen II bis IV zuordnen lassen. Teilnehmer dürfen bereits mit einem spezifischen PH-Medikament (PDE-5-Inhibitoren, orale oder inhalative Prostanoiden, Calciumkanalblocker) vortherapiert sein, vorausgesetzt die Dosis ist seit drei Monaten stabil. Es sind 742 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 in drei Gruppen eingeteilt worden (Placebo n = 250; Macitentan 3 mg, n = 250; Macitentan 10 mg, n = 242). Die SERAPHIN-Studie hat als erste Studie die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung als primären Endpunkt verwendet [141]. Es werden die Ereignisse „Tod“, „Verschlechterung der PH“, „Notwendigkeit einer zusätzlichen intravenösen oder subkutanen Prostanoidtherapie“, „Lungentransplantation“ oder „Atriale Septostomie“ für den primären Endpunkt erfasst. Die genaue Definition des TTCW-Endpunktes lässt sich der Tabelle 6 entnehmen. Die Ergebnisse lassen auf eine gute Wirksamkeit von Macitentan in beiden Dosierungen schließen, wobei die höhere Dosierung zu deutlicheren Therapieeffekten führt (Macitentan 3 mg versus Placebo: HR 0,70; 97,5 % KI; 0,52 bis 0,96; p = 0,01 mit Log-Rank-Test; Macitentan 10mg versus Placebo: HR 0,55; 97,5 % KI; 0,39 bis 0,76; p < 0,001 mit Log-Rank-Test). Kein relevanter Unterschied wird unterdessen in den Mortalitätsraten zwischen der Placebothherapie und der aktiven Therapie mit Macitentan detektiert [116].

Tabelle 6: Definition des primären Endpunkts der SERAPHIN-Studie [116]

SERAPHIN – Definition primärer Studienendpunkt TTCW	
Tod jeglicher Ursache	
Lungentransplantation	
Atriale Septostomie	
Initiation von parenteralen Prostanoiden	
PH-Verschlechterung	Abnahme der 6MWD um mehr als 15 % im Vergleich zur Baseline-Visite mit Bestätigung durch einen zweiten Test mit mindestens 14 Tagen Abstand
	+
	Verschlechterung der PH-Symptome: höhere WHO-Funktionsklasse oder keine Änderung bei WHO-Funktionsklasse IV oder Erscheinung von Rechtsherzinsuffizienzsymptomen, die nicht auf orale Diuretikagabe ansprechen
	+
	Neue PH-Therapie erforderlich: orale oder inhalative Prostanoiden, orale PDE-5-Inhibitoren, ERA (nach Ende der Studie), intravenöse Diuretika

3 Erläuterung des Themas der Forschungsarbeit

Eine medikamentöse Therapie für PH-Patienten sollte verträglich sein, Symptome des Patienten verbessern, die Belastungsfähigkeit erhöhen und nach Möglichkeit die Prognose bzw. das Überleben der Patienten verbessern.

Die AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie greifen jeweils auf den zusammengesetzten Endpunkt TTCW zurück, definieren diesen aber unterschiedlich. Offen ist aktuell mit welcher TTCW-Definition das Langzeitüberleben der Patienten am besten abgebildet werden kann.

In dieser Forschungsarbeit wenden wir die drei TTCW-Endpunkte auf das Gießener P(A)H-Patientenkollektiv an und analysieren, welche der drei Definitionen das Langzeitüberleben am besten vorhersagen kann. Zudem analysieren wir die TTCW-Endpunkte in der multivariaten Cox-Analyse, um den Einfluss von Alter, der WHO-Funktionsklasse oder hämodynamischen Parametern (CI, PVR) zu berücksichtigen.

4 Methoden und statistische Auswertung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische und retrospektive Datenanalyse am Universitätsklinikum Gießen und Marburg in der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung in Gießen.

Die ansässige und zuständige Ethikkommission hat vor Beginn der Datensammlung und -analyse nach Vorstellung des Vorhabens in einer Plenumsitzung keine Bedenken geäußert und schriftlich zugestimmt (Aktenzeichen 126/26).

4.1 Datenbank

Die der Arbeit zugrundeliegenden Daten stammen aus den Jahren von 2011 bis 2016 aus der Gießener Datenbank (Microsoft Access™ Datenbank) für pulmonale Hypertonie. Sie hat Anfang Juni 2016 insgesamt circa 4700 Patienten enthalten. Die Patienten werden unabhängig von den Untersuchungsergebnissen eingetragen. Verlaufsdaten enthält die Datenbank von Patienten mit manifester PH aller Klassifikationsgruppen [51].

4.2 Auswahl der Patienten und Einschlusskriterien

Die Studie enthält prävalente und inzidente Patienten ab 18 Jahren mit den Diagnosen PAH (Nizza-Klasse I) und CTEPH (Nizza-Klasse IV). Ausgeschlossen werden Patienten mit einer PVOD. Die Diagnose wird jeweils anhand der aktuellen Kriterien der Leitlinie gestellt [48, 130, 132].

Unter den von 2011 bis 2014 durchgeführten RHK-Untersuchungen befinden sich 434 mit der Diagnose PAH und CTEPH.

Zusätzlich muss innerhalb von drei Monaten nach der RHK-Untersuchung eine Therapieänderung oder Therapieerweiterung mit einem spezifischen PH-Medikament erfolgen. Weiterhin sind Verlaufsdaten von mindestens zwölf Monaten notwendig. Limitationen bei der WHO-Funktionsklasse, der 6MWD oder Vortherapie gibt es keine. Die Einschlusskriterien erfüllen 141 Patienten. Die Erfassung der Patientendaten erfolgt bis einschließlich 01. Juni 2016 (Abbildung 2).

4.3 Datensammlung zum Zeitpunkt der Baseline-Visite und der Verlaufsvisiten

Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite, also zum Zeitpunkt des therapieentscheidenden Katheters, werden von allen Patienten Geburtsjahr, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI), Alter, Vortherapie, LTOT-Status, PAPm, CVP, PAWP, CI, PVR und SvO₂ erfasst. Außerdem werden nach Verfügbarkeit Daten zur WHO-Funktionsklasse, 6MWD und BNP-Werte gesammelt.

Daten für den „Follow-Up“ werden im Abstand von drei Monaten und länger nach Einschluss in die Studie erhoben, sofern diese vorliegen.

Weiterhin wird eine erneute Therapieeskalation (zweite Erweiterung) und der letzte Kontakt bzw. der Tod des Patienten erfasst.

Verlaufsdaten des Patienten müssen über zwölf Monate verfügbar sein (Ausnahme bildet das Ereignis Tod), sonst werden sie von der Studie ausgeschlossen.

Ist es dem Patienten aufgrund seiner Erkrankung nicht möglich die 6MWD durchzuführen, so wird eine Gehstrecke von 0 m dokumentiert.

Falls die WHO-Funktionsklasse nicht in der Gießener Datenbank bekannt ist, können die Angaben aus dem Arztbrief zur Belastung genutzt werden, um die WHO-Funktionsklasse standardisiert festzulegen [28]. Sind keine oder nur unzureichende Daten dazu dokumentiert, so wird die WHO-Stufe dieser Patienten als fehlend eingetragen und nicht in die Analyse mit einbezogen.

4.4 Ereignisse Tod und Therapieeskalation

Als entscheidendes Ereignis für die Analyse gilt der Tod, welcher unabhängig von der Todesursache erfasst wird. Eine Herz-/Lungentransplantation wird dem Tod gleichgesetzt.

Erfasst wird auch eine weitere Therapieeskalation nach Einschluss der Patienten in die Studie. Definiert ist diese als Hinzunahme eines oder mehrerer spezifischer PH-Medikamente innerhalb des Beobachtungszeitraums.

4.5 Erreichen der Endpunkte der drei Medikamentenstudien

Der wesentliche Bestandteil bei der Ergebniserfassung ist die Anwendung der primären TTCW-Endpunkte der Studien AMBITION, GRIPHON und SERAPHIN auf unser Patientenkollektiv. Diese sind im Abschnitt 2.6 ausführlich dargestellt.

Bei den drei Studienendpunkten wird jeweils der Unterpunkt „Tod jeglicher Ursache“ aus den Endpunktkriterien für die Langzeitüberlebensanalyse herausgenommen.

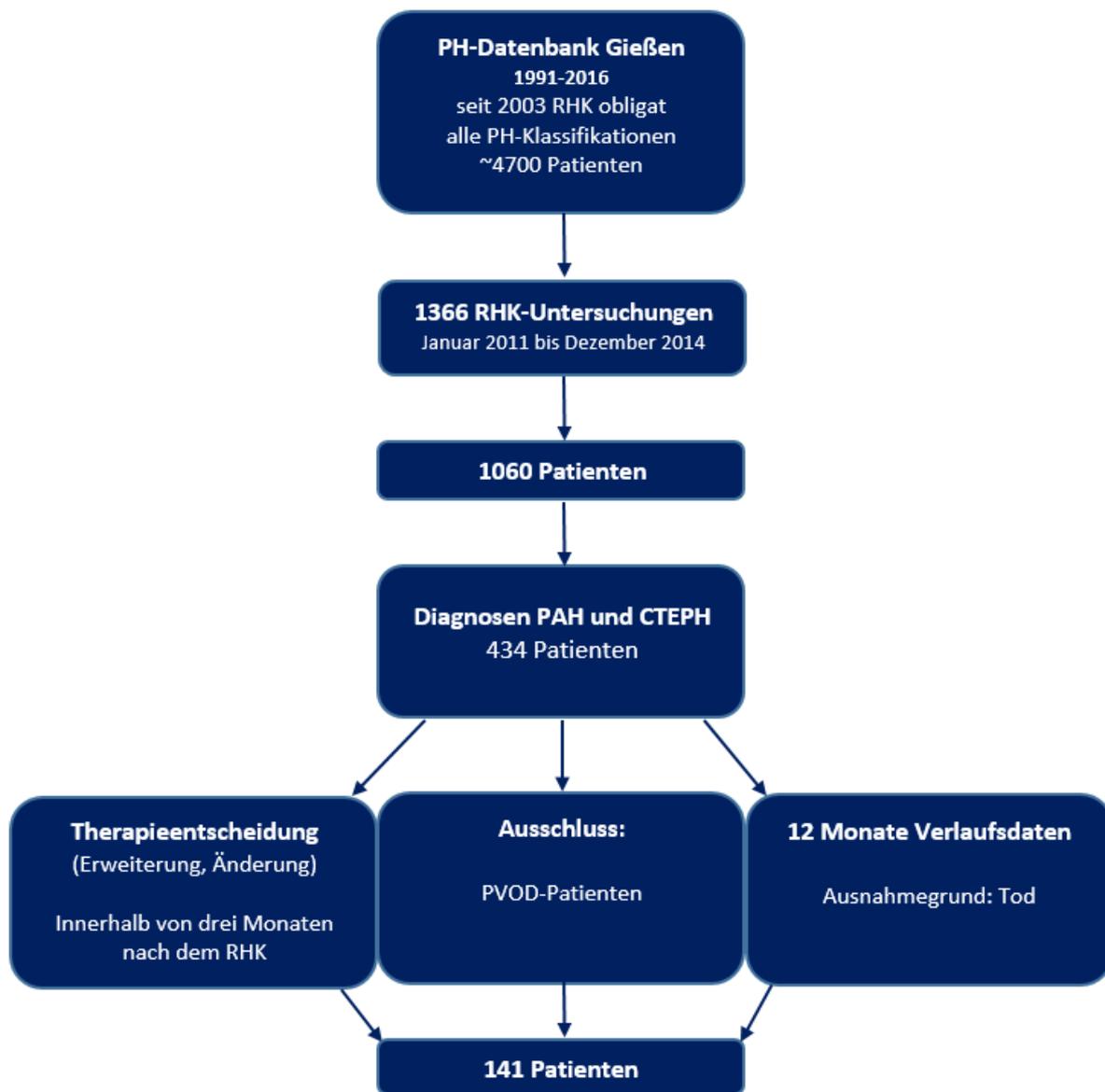


Abbildung 2: Auswahl des Patientenkollektivs bei der Datensammlung

Hospitalisierung aufgrund der PH als Endpunkt wird erreicht, wenn Patienten notfallmäßig in die Klinik eingewiesen werden, sofern die Einlieferung mit Symptomen und Dekompensationszeichen einer PH einhergeht (Kardiale Dekompensation, starke periphere Ödeme, (Prä-)Synkope, Erweiterung mit parenteralen Prostanoiden, LTX-Listung).

Die LTOT-Versorgung zählt als erfülltes Endpunktkriterium, wenn diese Maßnahme nach der anfänglichen Therapieerweiterung im Verlauf zu Hause oder bei den folgenden Klinikterminen stattfindet.

Relevante Rechtsherzinsuffizienzzeichen werden als diese gewertet, wenn der Patient in der Klinik intravenöse Diuretika erhält.

Bei der Abnahme der 6MWD ist bei allen drei Vergleichsstudien die Abnahme um mindestens 15 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Studieneinschluss als Kriterium angegeben. In dieser Analyse wird entsprechend der 85 %-Wert als Grenze verwendet. Eine Bestätigung mit mindestens 14 Tagen Abstand durch eine zweite 6MWD muss hier ebenso erfüllt werden, um den Vergleichsendpunkt zu erreichen.

Patienten können im Beobachtungszeitraum mehr als einen Unterpunkt der zusammengesetzten Endpunkte erreichen. Für die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung wird aber jeweils das Datum des ersten Ereignisses verwendet.

4.6 Methoden der statistischen Datenauswertung

Die Daten sind in einer Excel-Tabelle (Microsoft® Office, Excel 2010) gesammelt und anschließend mit dem statistischen Programm IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ausgewertet worden.

Rein deskriptive Daten der Baseline- und Verlaufsvisiten werden bei Normalverteilung als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), bei nicht normalverteilten Werten als Median [Interquartilsabstand (IQR)] angegeben.

Für die Überlebensanalyse sind die Kaplan-Meier-Methode, Log-Rank-Test als auch die Cox-Regression-Methode verwendet worden. Außerdem ist der Chi-Quadrat-Test (Fisher-Test) angewendet worden, um verschiedene Gruppen auch mit geringer Zahl von Ereignissen untereinander vergleichen zu können. Als signifikant gilt das Ergebnis, wenn $p < 0,05$.

5 Ergebnisse

5.1 Daten der Baseline-Visite und der Verlaufsbesuche

Diagnosen, Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht

Die 141 eingeschlossenen Patienten verteilen sich zu unten genannten Anteilen auf die drei Diagnosegruppen IPAH, APAH und CTEPH. Insgesamt sind knapp zwei Drittel des Kollektivs weiblich. Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei 66 [22] Jahren. Die therapienaiven Patienten sind etwas älter als die vorherapierten Patienten. Der jüngste Patient ist hierbei 24 Jahre alt und der älteste 86 Jahre. Bei Differenzierung in die Nizza-Klassen lassen sich keine wesentlichen Unterschiede in Größe und Gewicht in den einzelnen Gruppen finden.

Tabelle 7: Diagnosen des Patientenkollektivs und Zuteilung zu den Analysegruppen

Diagnosen	Häufigkeit	Prozent
IPAH_{gesamt}*	50	35,5
IPAH	49	34,8
HPAH	1	0,7
APAH	33	23,4
CTD	18	12,8
CHD	10	7,1
Portale Hypertension	4	2,8
HIV	1	0,7
CTEPH	58	41,1
Gesamt	141	100

IPAH: Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie; **HPAH:** hereditäre PAH; **APAH:** Assoziiert mit PAH; **CTD:** PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen; **CHD:** PAH assoziiert mit angeborenen Herzfehlern (operiert/nicht-operiert); **portale Hypertension:** PAH assoziiert mit portaler Hypertonie; **HIV:** PAH assoziiert mit Immundefizienz Virus; **CTEPH:** chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie

***IPAH_{gesamt}:** für die Subgruppenanalyse Zusammenfassung der IPAH- und HPAH-Patienten

WHO-Funktionsklasse/ NYHA-Klasse

Bei 135 Patienten ist die WHO-Funktionsklasse zum Zeitpunkt der Baseline-Visite dokumentiert. Die Mehrheit der Patienten kann zu Beginn der Studie der WHO-Funktionsklasse III zugeordnet werden. Bei Einschluss gibt es keinen Patienten mit der WHO-Stufe I. Bei 137 Patienten ist im Verlauf eine WHO-Klasse dokumentiert. Hier befinden sich ebenfalls die meisten Patienten in Stufe III.

Tabelle 8: Daten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline-Visite) und den Verlaufsbesuchen

Variable	Patientenzahl Baseline- Visite	Baseline- Werte	Minimum/ Maximum	Patienten- zahl Verlaufs- besuch	Verlaufs- werte	Minimum/ Maximum
Geschlecht [%]	141 [100%]					
<i>Weiblich</i>	92 [65%]					
IPAH	34 [37%]					
APAH	25 [27%]					
CTEPH	33 [36%]					
<i>Männlich</i>	49 [35%]					
IPAH	16 [33%]					
APAH	8 [16%]					
CTEPH	25 [51%]					
Alter Patienten [Jahre]	141	66 [22]	24 / 86			
IPAH	50	58 [28]	24 / 83			
APAH	33	56 [19]	28 / 79			
CTEPH	58	73 [14]	31 / 86			
Größe [cm]	141	167 ± 10	147 / 196			
IPAH	50	166 ± 9	147 / 186			
APAH	33	167 ± 10	152 / 184			
CTEPH	58	169 ± 10	149 / 196			
Gewicht [kg]	141	75 ± 17	40 / 128			
IPAH	50	72 ± 16	47 / 117			
APAH	33	73 ± 14	49 / 110			
CTEPH	58	77 ± 18	40 / 128			
BMI [kg×m⁻²]	141	26,7 ± 5,5	16,9 / 49,3			
IPAH	50	26,3 ± 5,8	18,0 / 49,3			
APAH	33	26,3 ± 4,5	17,7 / 36,9			
CTEPH	58	27,1 ± 5,7	16,9 / 44,4			
NYHA [%]	135	96 %		137	97 %	
I	0	0 %		3	2 %	
II	24	17 %	II / IV	33	23 %	I / IV
III	98	70 %		92	65 %	
IV	13	9 %		9	6 %	
6MWD [m]	112	330 ± 137	0 / 635	114	348 ± 135	5 / 642
IPAH	50	351 ± 131	100 / 635	43	353 ± 133	59 / 642
APAH	33	342 ± 152	5 / 570	24	374 ± 135	90 / 617
CTEPH	58	308 ± 132	0 / 597	47	331 ± 137	5 / 578
BORG [%]	109	77 %		112	79 %	
0	9	6 %		9	6 %	
1	8	6 %		12	9 %	
2	19	14 %		25	18 %	
3	20	14 %		22	16 %	
4	30	21 %		19	14 %	
5	11	8 %	0 / 8	13	9 %	0 / 9
6	4	3 %		7	5 %	
7	6	4 %		3	2 %	
8	2	1 %		1	1 %	
9	0	0 %		1	1 %	
10	0	0 %		0	0 %	
BNP [pg/ml]	118	197 [397]	5 / 2547	127	161 [296]	2 / 1527
IPAH	45	236 [410]	17 / 2399	48	142 [238]	2 / 1421
APAH	31	173 [362]	5 / 1311	29	144 [242]	5 / 1314
CTEPH	42	204 [398]	7 / 2547	50	188 [364]	11 / 1527

Gehstrecke

Bei 112 Patienten ist eine Baseline-6MWD vorhanden. Die mittlere Gehstrecke beträgt 330 ± 137 m mit einem Minimum von 0 m und einem Maximum von 635 m. Bei der Analyse der Untergruppen legen die CTEPH-Patienten etwas weniger Gehstrecke zurück als die IPAH- und APAH-Patienten.

Im Abstand von drei bis 30 Monaten wurde bei 114 Patienten im Verlauf eine „Follow-Up“-6MWD durchgeführt. Bei den meisten Patienten liegt die zweite 6MWD in einem Abstand von 7 ± 2 Monaten. 97 Patienten mit einer Folge-6MWD haben auch einen Baseline-Wert der Gehstrecke. Die Gehstrecke beträgt bei den Verlaufsbesuchen 348 ± 135 m und variiert zwischen 5 und 642 m. Bei Betrachtung der absoluten Differenz zwischen dem ersten und zweiten Lauf der 97 Patienten wird insgesamt eine Zunahme der Gehstrecke nachgewiesen. 57 Patienten können unter Therapie die Gehstrecke verbessern. Hierbei liegen 37 (38%) Patienten sogar über dem in der Einleitung erwähnten MID von + 42 Metern. 40 Patienten wiederum laufen entweder gleich weit oder weniger im Verlauf bei der 6MWD (Abbildung 3). Weitere Daten zur Baseline- und Verlaufsvisite finden sich in Tabelle 8.

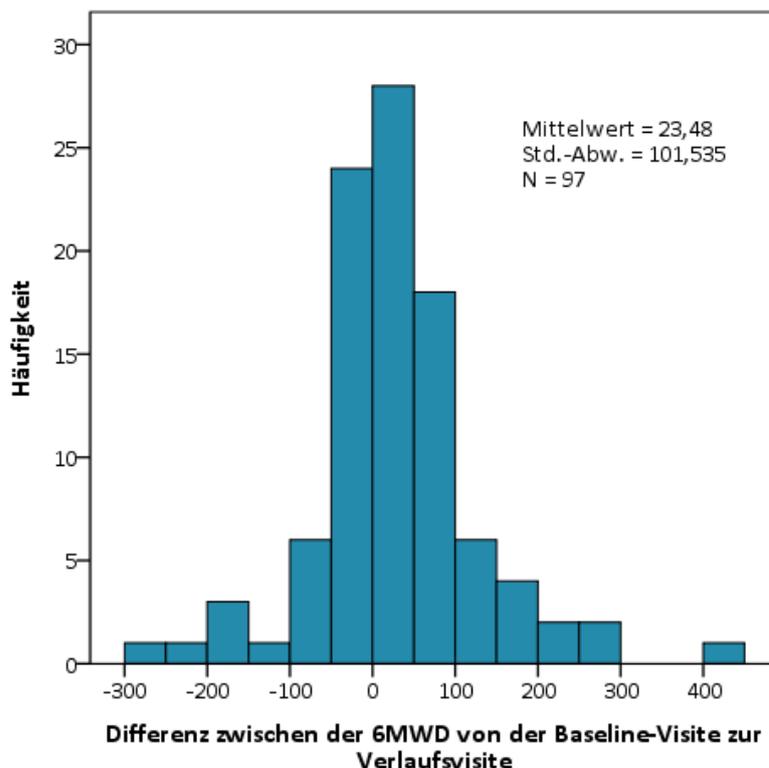


Abbildung 3: Darstellung der Differenz zwischen der 6MWD zum Zeitpunkt der Baseline-Visite und der Verlaufsvisite. Dargestellt sind 97 Patienten, von welchen an beiden Besuchen Daten der Gehstrecke vorliegen.

Rechtsherzkatheteruntersuchung

Das Patientenkollektiv zeigt im RHK einen deutlich erhöhten PAPm ($47 \pm 12\text{mmHg}$), einen niedrigen CI ($2,30 \pm 0,66 \text{ l}\times\text{min}\times\text{m}^{-2}$) und einen relevant erhöhten PVR ($751 [521] \text{ dyn}\times\text{sec}\times\text{cm}^{-5}$). Der PAWP ($8 [4] \text{ mmHg}$) liegt im Median unter 15 mmHg . Die PAPm-Werte liegen bei den drei Nizza-Gruppen eng beieinander. Bei den PVR-Werten erreichen die IPAH-Patienten mit $846 [599] \text{ dyn}\times\text{sec}\times\text{cm}^{-5}$ die höchsten Werte. Keine relevanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen finden sich beim PAWP, CI und CVP.

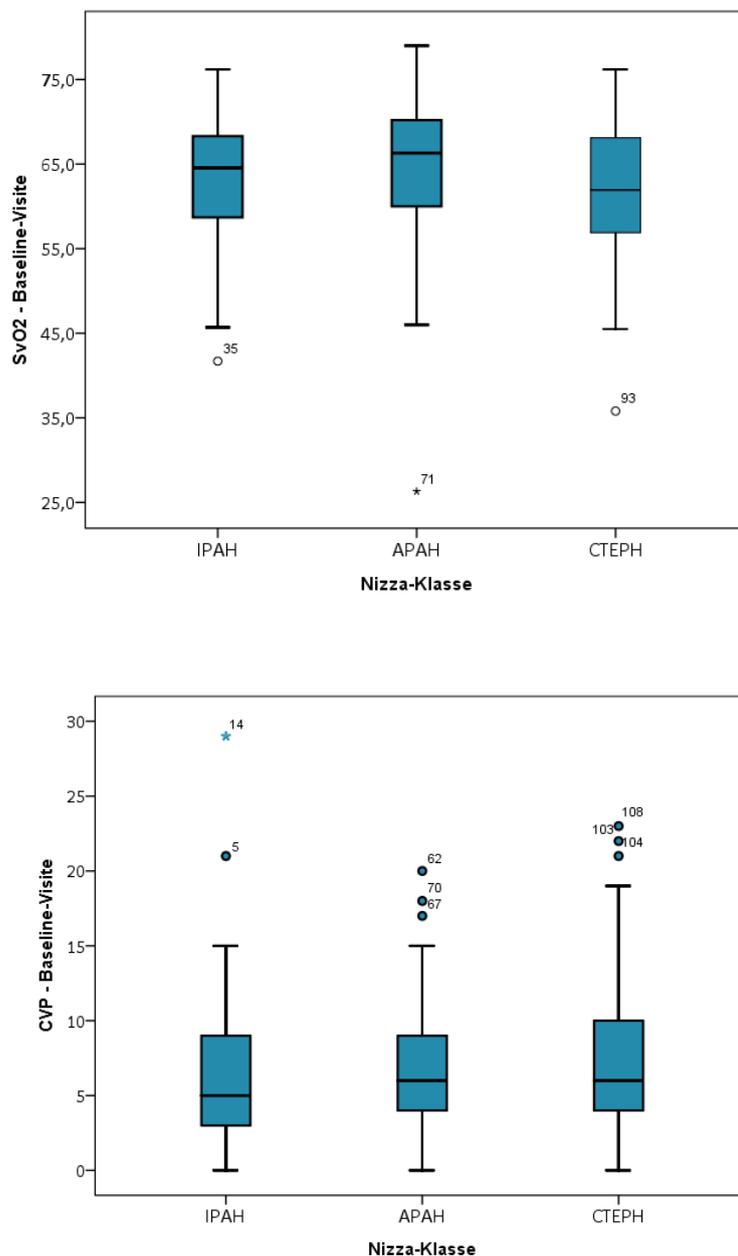


Abbildung 4:

Durchschnittliche Rechtsherzkathetermesswerte in den drei Diagnosegruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

Von den 141 Patienten haben 94 einen zweiten RHK erhalten. Die Verlaufsuntersuchung hat in einem Zeitraum von drei bis 46 Monaten nach dem Baseline-RHK stattgefunden. Der durchschnittliche PAPm liegt bei 43 ± 11 mmHg. Beim PVR-Medianwert von 593 [394] dyn \times s \times cm $^{-5}$ liegen wie auch beim Einschlusskatheter die IPAH-Patienten vorne.

Tabelle 9: Darstellung der durchschnittlichen Messwerte des Rechtsherzkatheters des gesamten Patientenkollektivs und der drei Diagnosegruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Visite und des Verlaufsbesuchs.

Messwert	Baseline-Visite			Verlaufsdaten		
	Patienten-zahl	Mittelwert \pm SD Median [IQR]	Minimum/ Maximum	Patienten-zahl	Mittelwert \pm SD Median [IQR]	Minimum/ Maximum
PAPm [mmHg]	141	47 \pm 12	19 / 89	94	43 \pm 11	22 / 86
IPA	50	50 \pm 13	27 / 85	39	46 \pm 12	23 / 86
APA	33	50 [19]	20 / 89	22	39 \pm 10	22 / 62
CTEPH	58	41 [14]	19 / 59	33	42 \pm 8	24 / 70
CVP [mmHg]	141	6 [7]	0 / 29	94	6 \pm 5	0 / 21
IPA	50	5[7]	0 / 29	39	5 \pm 4	0 / 12
APA	33	6 [6]	0 / 20	22	5 \pm 4	0 / 18
CTEPH	58	6 [6]	0 / 23	33	8 \pm 6	0 / 21
PAWP [mmHg]	141	8 [4]	0 / 30	94	9 \pm 5	0 / 26
IPA	50	8 \pm 4	2 / 22	39	7 \pm 3	0 / 13
APA	33	8 \pm 3	2 / 15	22	8 \pm 4	3 / 17
CTEPH	58	8 [5]	0/30	33	11 \pm 6	3/26
CI [l\timesmin\timesm$^{-2}$]	141	2,30 \pm 0,66	1,06 / 4,33	94	2,52 \pm 0,68	1,39 / 5,02
IPA	50	2,22 \pm 0,56	1,29 / 3,50	39	2,49 \pm 0,61	1,39 / 4,42
APA	33	2,56 \pm 0,82	1,06 / 4,33	22	2,90 \pm 0,81	1,60 / 5,02
CTEPH	58	2,23 \pm 0,60	1,31 / 3,95	33	2,29 \pm 0,55	1,42 / 3,66
SvO$_2$ [%]	141	62,5 \pm 8,8	26,3 / 79,0	94	65,0 \pm 7,7	44,7 / 80,5
IPA	50	62,8 \pm 8,1	41,7 / 76,2	39	66,6 \pm 6,4	51,2 / 79,4
APA	33	66,2 [10,6]	26,3 / 79,0	22	67,1 \pm 7,4	50,8 / 80,5
CTEPH	58	61,7 \pm 7,9	35,8 / 76,2	33	61,6 \pm 8,4	44,7 / 75,8
PVR [dyn\timess\timescm$^{-5}$]	141	751 [521]	157 / 3000	94	593 [394]	125 / 1728
IPA	50	846 [599]	276 / 2476	39	663 [475]	207 / 1728
APA	33	670 [534]	157 / 3000	22	437 [399]	213 / 947
CTEPH	58	681 [498]	181 / 1548	33	595 [392]	125 / 1315

5.2 Therapie vor Einschluss in die Datenanalyse

In die Studie eingeschlossen werden 73 (52 %) therapienaive und 68 (48 %) prävalente Patienten. Von den Vortherapierten werden 42 mit einer Monotherapie behandelt und 26 mit einer Kombinationstherapie bestehend aus zwei und mehr Medikamenten. Patienten, die vor Einschluss bereits Prostanoiden erhalten, bekommen diese ausschließlich als Inhalativum und in Kombination mit einem anderen Wirkstoff. Nach Geschlechtern getrennt betrachtet lässt sich feststellen, dass zum Zeitpunkt der Baseline-Visite 55 % der Frauen vortherapiert sind und nur etwa 35 % der Männer.

Tabelle 10: Aufteilung in die Gruppen therapienaive Patienten und vortherapierte Patienten mit Angabe der verwendeten Wirkstoffe der vortherapierten Patienten

	Häufigkeit	Prozent [%]
Therapienaiv	73	52
Vortherapie	68	48
Monotherapie	42	30
PDE-5-Inhibitoren	20	14
ERA	13	9
sGC-Stimulator (Riociguat)	5	4
Sonstige Monotherapie	4	3
Kombinationstherapie	26	18
PDE-5-Inhibitor + ERA	7	5
PDE-5-Inhibitor + Prostanoid (inhalativ)	2	1
PDE-5-Inhibitor + sonstige	6	4
ERA + Prostanoid (inhalativ)	1	1
ERA + sonstige	3	2
Dreifachtherapie	6	4
Vierfachtherapie	1	1

5.3 Therapieänderung oder -erweiterung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Für den Einschluss in die Datenanalyse muss eine Therapieänderung/-erweiterung innerhalb von drei Monaten nach der Baseline-Visite stattfinden. Der Großteil der Patienten erhält hier PDE-5-Inhibitoren (n = 66, 47 %), wovon 51 auf die therapienaiven Patienten entfallen. Weitere 25 Patienten bekommen ERA, 19 Prostanoiden, 16 Riociguat, zehn sonstige PH-Medikamente und fünf steigen direkt mit einer Kombinationstherapie ein.

Die Gruppe der ERA wird vor allem zur Therapieerweiterung bei bereits vorthherapierten Teilnehmern eingesetzt (40 % fallen auf eine Vorthherapie mit PDE-5-Inhibitoren). Eine Erweiterung mit PDE-5-Inhibitoren findet vor allem bei Patienten mit einem ERA als Vorthherapie statt.

Nach der Baseline-Visite sind letztlich 68 Patienten mit einer Kombinationstherapie und 73 mit einer Monotherapie versorgt. Bei fünf Patienten, die mit einer Monotherapie vorthherapiert sind, erfolgt zum Zeitpunkt des Einschlusses eine Therapieumstellung mit Wechsel der Wirkstoffgruppe. Die restlichen 68 Monotherapiepatienten waren zuvor therapienaiv.

Eine Erweiterung mit Prostanoiden, sowohl inhalativ als auch parenteral findet bei 19 Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses statt. 21 % entfallen hierbei auf parenteral verabreichte Prostanoiden. Dies betrifft aber nur Patienten, die bereits mindestens dual, meist sogar mit einer Dreifachtherapie, vorthherapiert sind.

Die vier Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses mit zwei Medikamenten gleichzeitig beginnen, sind zuvor alle therapienaiv.

Tabelle 11: Therapieänderung/-erweiterung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Wirkstoffe	Häufigkeit	Prozent [%]
PDE-5-Inhibitoren	66	47
ERA	25	18
Prostanoiden (i.v., s.c., p.o.*)	19	14
sGC-Stimulator (Riociguat)	16	11
Sonstige Monotherapie	10	7
PDE-5-Inhibitoren + ERA	3	2
sGC-Stimulator (Riociguat) + ERA	1	1
Vierfachtherapie	1	1

* **i.v.:** intravenös; **s.c.:** subkutan; **p.o.:** per oral

5.4 Therapieeskalation im weiteren Verlauf der Studie

Im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 2011 bis 2016 benötigen 51 Patienten innerhalb eines Zeitraums von einem bis maximal 34 Monaten nach Einschluss eine erneute Therapieeskalation. Zum Einsatz kommen hierfür vor allem ERA (n = 20; 39 %) und Prostanoiden (n = 24; 47 %). Ein Viertel der Eskalationstherapie mit Prostanoiden entfällt dabei auf die intravenöse oder subkutane Verabreichungsform (Abbildung 5). Insgesamt benötigen 24 Patienten in der IPAH-Gruppe eine zusätzliche spezifische PH-Therapie. Bei der APAH-Gruppe wird bei 13 von 33 Patienten eine zusätzliche Therapie notwendig und bei den CTEPH-Patienten erhalten 14 der 58 ein weiteres Medikament.

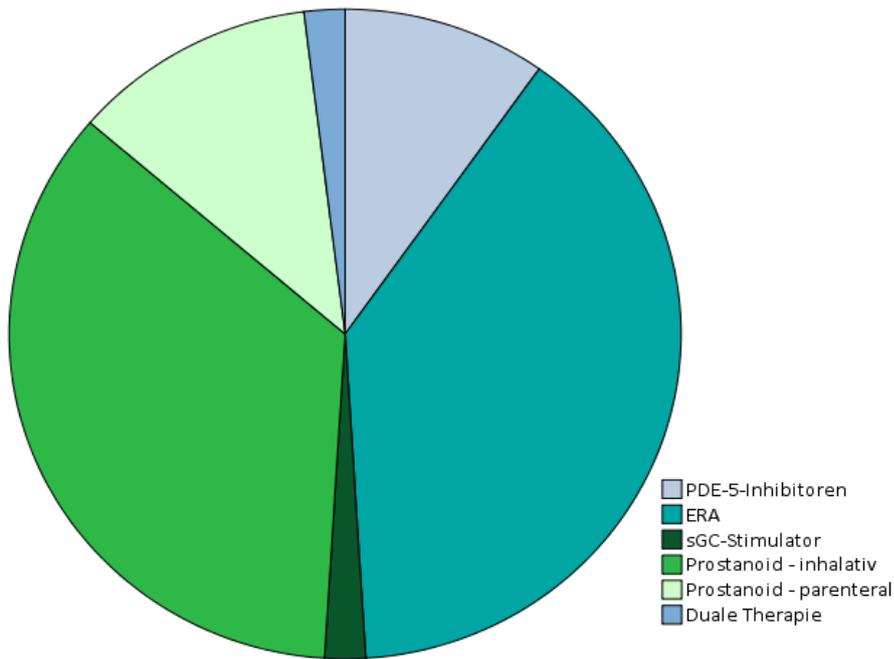


Abbildung 5:

Eingesetzte Wirkstoffe für die Eskalationstherapie während des Beobachtungszeitraums dargestellt als Kreisdiagramm. Eingesetzt werden zur Therapieeskalation in 10 % PDE-5-Inhibitoren, 39 % ERA, 2 % sGC-Stimulator (Riociguat), 35 % inhalative Prostanoid, 12 % parenterale Prostanoid und in 2 % eine duale Therapie.

5.5 Überleben des Patientenkollektivs

Während der Analyse versterben von den 141 eingeschlossenen Patienten 40. Das 1-, 3-, 5- Jahresüberleben von 92 %, 75 % und 61 % wird als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zwei Patienten werden während der Studie lungentransplantiert. Bei der Analyse des 1-, 3- und 5-Jahresüberleben getrennt nach Geschlechtern sind minimale Unterschiede zu verzeichnen (weiblich: 92 %, 78 %, 59 %; männlich: 92 %, 67 %, 64 %). Diese sind statistisch nicht signifikant ($p = 0,74$). Bei Aufteilung in vortherapierte und therapienaive Patienten ergeben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,182$) im Hinblick auf das Überleben (Abbildung 6).

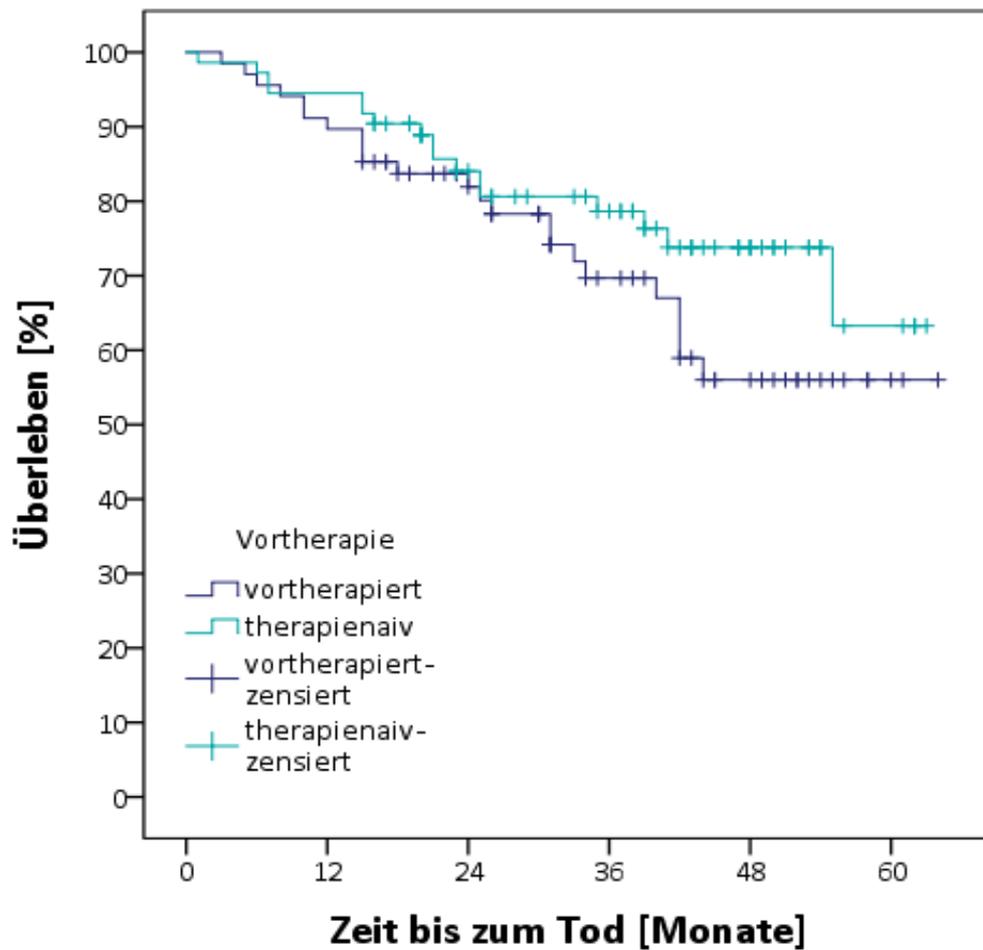


Abbildung 6:
 Überlebenskurve nach Kaplan-Meier-Methode für die Gruppen vortherapierte und therapienaive Patienten. Das 1-, 3-, 5-Jahresüberleben liegt bei den Vortherapierten bei 90 %, 70 % und 56 %. Die Therapienaiven liegen bei 95 %, 79 % und 63 % ($p = 0,182$).

5.6 Erreichen der Endpunkte der drei Vergleichsstudien

5.6.1 Anwendung des AMBITION-Endpunkts auf das Gießener Patientenkollektiv

Bei Anwendung der Kriterien des TTCW-Endpunkts der AMBITION-Studie auf das eingeschlossene Patientenkollektiv aus Gießen hätten 63 (45 %) der 141 eingeschlossenen Patienten den Studienendpunkt erreicht. Dabei ist die Hospitalisierung aufgrund der PAH-Verschlechterung das am häufigsten erreichte Kriterium des Endpunkts. Es folgen der ungenügende klinische Langzeiterfolg und zuletzt die Krankheitsprogression (Tabelle 12). Der TTCW-Endpunkt wird durch die Patienten in einem Zeitraum von einem bis maximal 41 Monaten nach Studieneinschluss erreicht. Von den Gießener-Patienten, die den AMBITION-Endpunkt erreichen, erhalten 43 % eine Therapieeskalation nach Einschluss in die Analyse. Im Vergleich dazu sind es in der Nicht-Kriterien-erfüllenden Gruppe 31 %.

Tabelle 12:

Anzahl der Patienten, die den AMBITION-Endpunkt erreicht haben und differenzierte Betrachtung der Unterpunkte. Angabe der Prozente bei den Unterpunkten bezieht sich auf das Kollektiv, das die Endpunktkriterien erfüllt (n = 63).

AMBITION	Häufigkeit	Prozent
Endpunkt nicht erreicht	78	55
Endpunkt erreicht	63	45
Hospitalisierung aufgrund einer PAH-Verschlechterung	43	68
Ungenügender klinischer Langzeiterfolg	26	41
Krankheitsprogression	10	16

Nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren sind noch 100 Patienten eingeschlossen. Von den bis dahin 32 Verstorbenen haben zuvor 21 Patienten die AMBITION-Endpunktkriterien erfüllt. Bei den Überlebenden erreichen 27 der 68 den TTCW-Endpunkt. Es ergibt sich für das 3-Jahresüberleben bei Nicht-Erreichen bzw. Erreichen des TTCW-Endpunktes daraus eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 60 %. Die Ergebnisse sind (n = 100 für 3-Jahresüberleben) mit $p = 0,019$ statistisch signifikant (Tabelle 12).

Unterteilt man die Patienten in ihre Nizza-Klassifikation, so zeigen sich zwischen dem Überleben und der Erfüllung der Endpunktkriterien keine weiteren signifikanten Ergebnisse (IPAH: $p = 0,073$; APAH: $p = 0,341$; CTEPH: $p = 0,499$). Bei den therapie-naiven Patienten ergibt sich eine Spezifität von 64 % und eine Sensitivität von 71 % ($p = 0,030$), wohingegen die Ergebnisse der vortherapierten Patienten bei ähnlichen Werten für Sensitivität und Spezifität nicht signifikant sind.

Tabelle 13:

Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse bestehend aus dem 3-Jahresüberleben und dem Erreichen des Endpunkts der AMBITION-Studie mit Aufteilung in die drei Diagnosegruppen IPAH-, APAH- und CTEPH-Patienten. Dargestellt werden 100 der 141 eingeschlossenen Patienten, welche über mindestens drei Jahre beobachtet worden sind.

AMBITION-Endpunkt			3-Jahresüberleben		Gesamt
			NEIN	JA	
IPAH p=0,073	Nicht-Erreicht	Anzahl	5	17	22
		% innerhalb von AMBITION	23	77	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	39	74	61
	Erreicht	Anzahl	8	6	14
		% innerhalb von AMBITION	57	43	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	62	26	39
APAH p=0,341	Nicht-Erreicht	Anzahl	2	11	13
		% innerhalb von AMBITION	15	85	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	33	65	57
	Erreicht	Anzahl	4	6	10
		% innerhalb von AMBITION	40	60	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	67	35	44
CTEPH p=0,499	Nicht-Erreicht	Anzahl	4	13	17
		% innerhalb von AMBITION	24	77	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	31	46	42
	Erreicht	Anzahl	9	15	24
		% innerhalb von AMBITION	38	63	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	69	54	59
Gesamt p=0,019	Nicht-Erreicht	Anzahl	11	41	52
		% innerhalb von AMBITION	21	79	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	34	60	52
	Erreicht	Anzahl	21	27	48
		% innerhalb von AMBITION	44	56	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	66	40	48
Gesamt	Anzahl	32	68	100	
	% innerhalb von AMBITION	32	68	100	
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	100	100	100

Für die Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve werden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe hat den Endpunkt der AMBITION-Studie erreicht (63 Patienten, 45 %) und die zweite Gruppe hat diesen nicht erreicht (78 Patienten, 55 %). Nach einem Jahr leben 94 % der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, nach drei Jahren sind es 63 % und nach fünf Jahren noch 39 %. Im Vergleich dazu liegen die 1-, 3-, 5-Jahresüberlebensraten bei Patienten, die den Endpunkt nicht erreichen bei 91 %, 85 % und 83 %. Die Auswertung ist mit $p = 0,001$ signifikant (Abbildung 7).

Auch in der Cox-Regressions-Kurve zeigt sich ein besseres Langzeitüberleben der Patienten, die die Endpunktkriterien der AMBITION-Studie nicht erfüllen. Für die Gruppe, die den Endpunkt erreicht, ergibt sich eine HR von 3,05 [95 % KI; 1,55 bis 6,00; $p = 0,001$] (Abbildung 8).

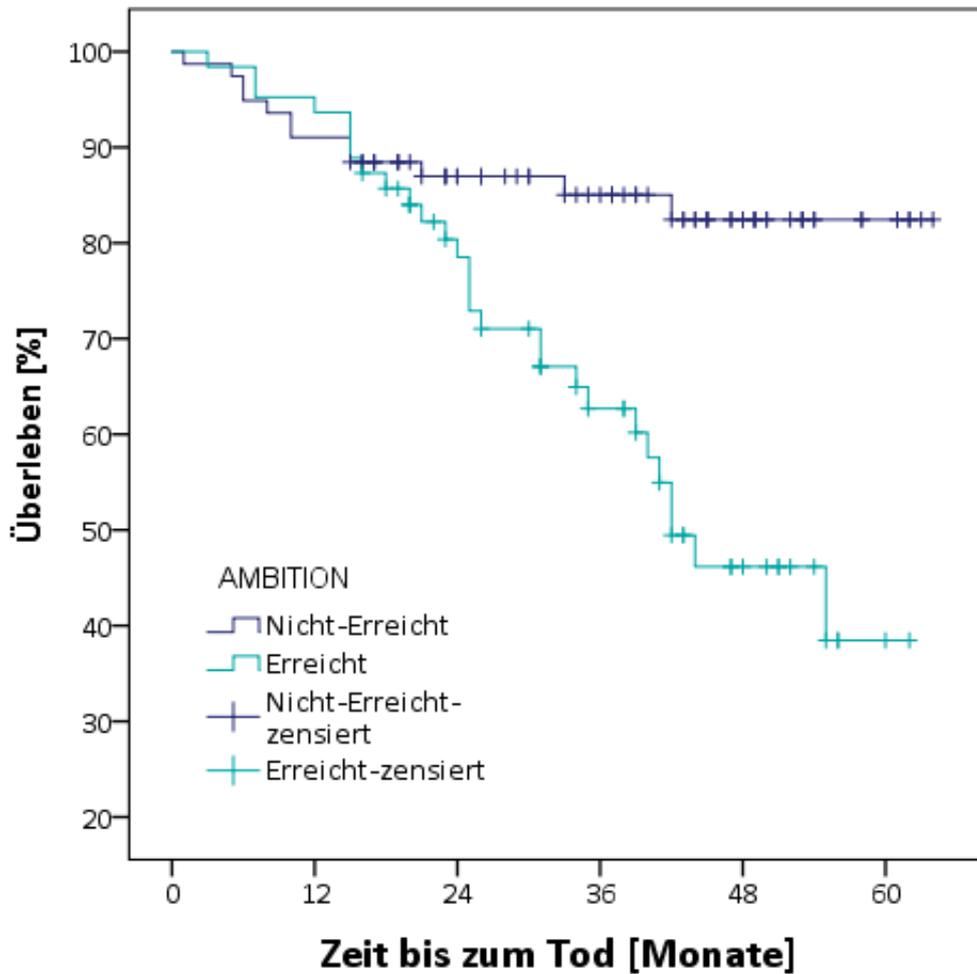


Abbildung 7:

Kaplan-Meier-Kurve – Überlebenskurve des Patientenkollektivs bei Erreichen und Nicht-Erreichen des AMBITION-Endpunkts. Patienten, die den TTCW-Endpunkt erreichen, haben ein 1-, 3-, 5-Jahresüberleben von 91 %, 63 %, 39 %. Bei Nicht-Erreichen des Endpunkts ergibt sich ein 1-, 3-, 5-Jahresüberleben von 94 %, 85 %, 83 % ($p = 0,001$).

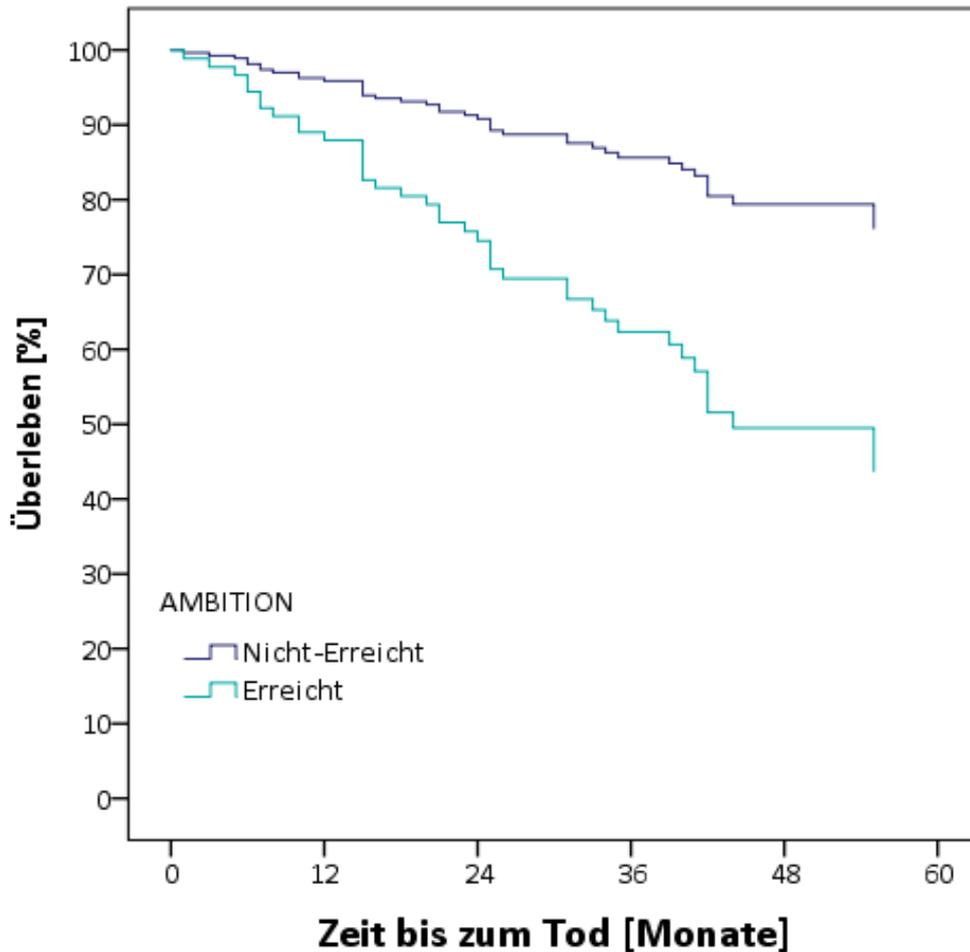


Abbildung 8:

Cox-Regressions-Kurve – Überlebenskurve bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des TTCW-Endpunkts der AMBITION-Studie. Patienten, die den Endpunkt nicht erreichen, haben ein besseres Langzeitüberleben im Vergleich zu denen, die die Endpunktkriterien erfüllen. Es ergibt sich ein um den Faktor 3,05 [95 % KI, 1,55 bis 6,00; $p = 0,001$] erhöhtes Risiko zu versterben, wenn der AMBITION-Endpunkt erreicht wird.

Bei den Subgruppenanalysen zeigen sich für die AMBITION-Studie für die IPAH-Gruppe und bei Geschlechtertrennung für das weibliche Geschlecht signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$). Das 1-Jahresüberleben ist bei Erreichen und Nicht-Erreichen des Endpunkts nahezu gleich. Nach 3- und 5-Jahren überleben die Teilnehmer, welche den Endpunkt erreichen in deutlich geringerer Anzahl. In allen Gruppen (weiblich, männlich, IPAH, APAH, CTEPH) ist der prozentuale Anteil derer, die den Endpunkt während des Beobachtungszeitraums erreichen und dann auch überleben, geringer als in der Vergleichsgruppe, in der die Patienten die Endpunktkriterien nicht erfüllen (Abbildungen 9, 10, 11; Tabelle 14).

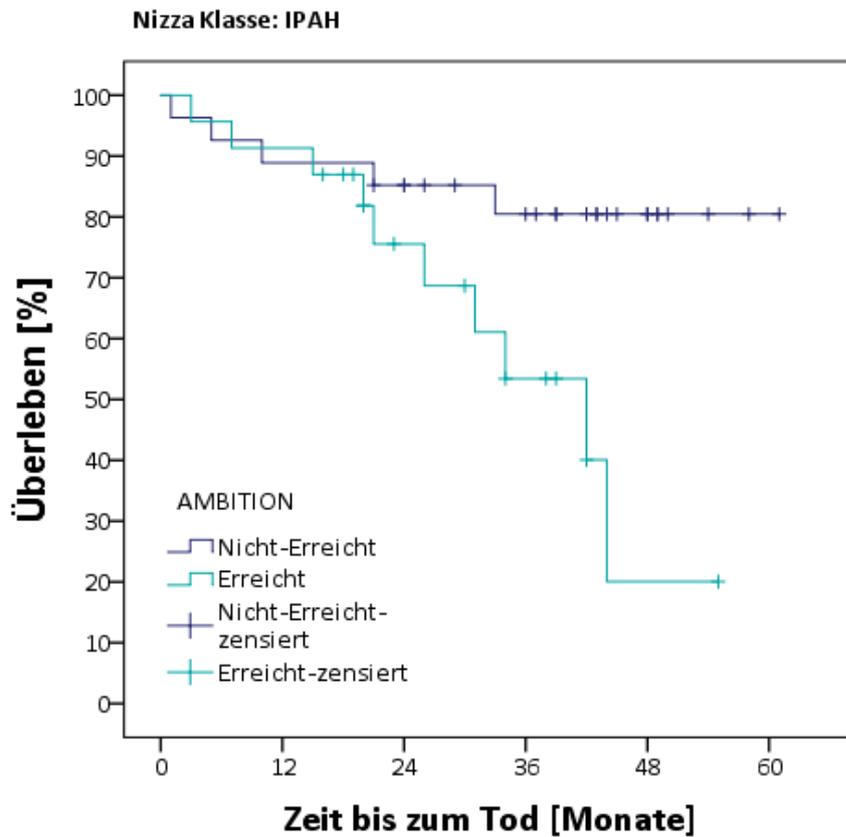


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der IPAH-Gruppe bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des TTCW-Endpunkts der AMBITION-Studie. Das 1-, 3-, 5-Jahresüberleben bei Erreichen des Endpunkts liegt für die Patienten bei 91 %, 53 % und 20 %. Im Vergleich hierzu überleben die Patienten ohne Erreichen des Endpunkts zu 89 %, 81 % und 81 % ($p = 0,017$).

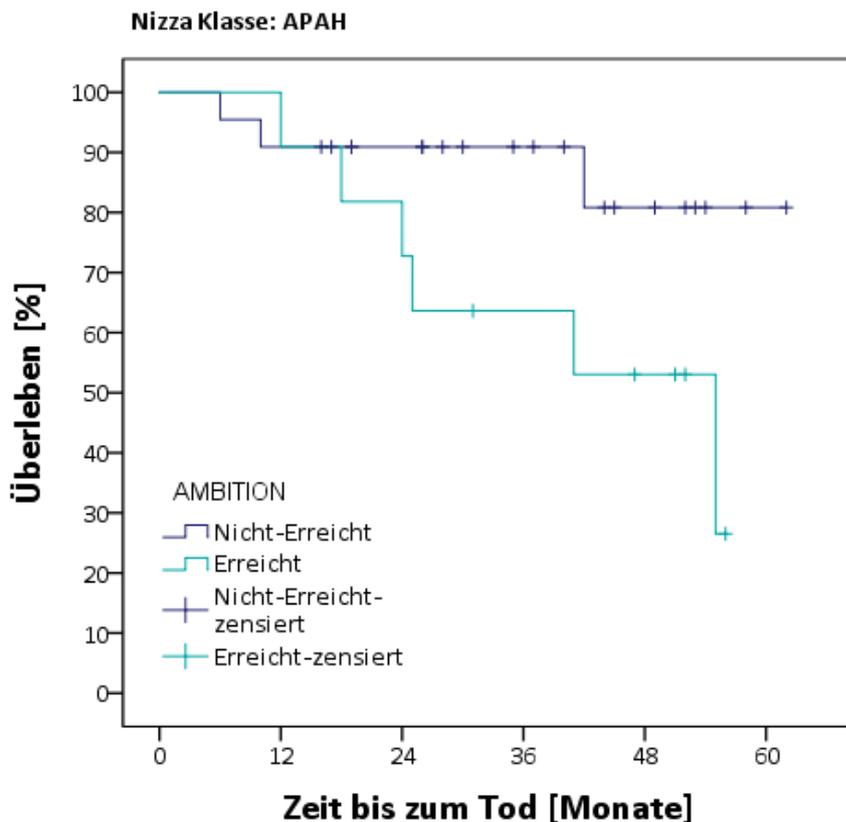


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der APAH-Gruppe bei Erreichen und Nicht-Erreichen des AMBITION-Studienendpunkts. Die elf Patienten, die die TTCW-Kriterien im Verlauf erfüllen, überleben innerhalb von 1-, 3-, 5-Jahren zu 91 %, 64 % und 27 %. Bei Nicht-Erreichen des Endpunkts liegt das 1-, 3-, 5-Jahresüberleben bei 91 %, 91 % und 81 %. Das Ergebnis ist mit $p = 0,065$ statistisch knapp nicht signifikant

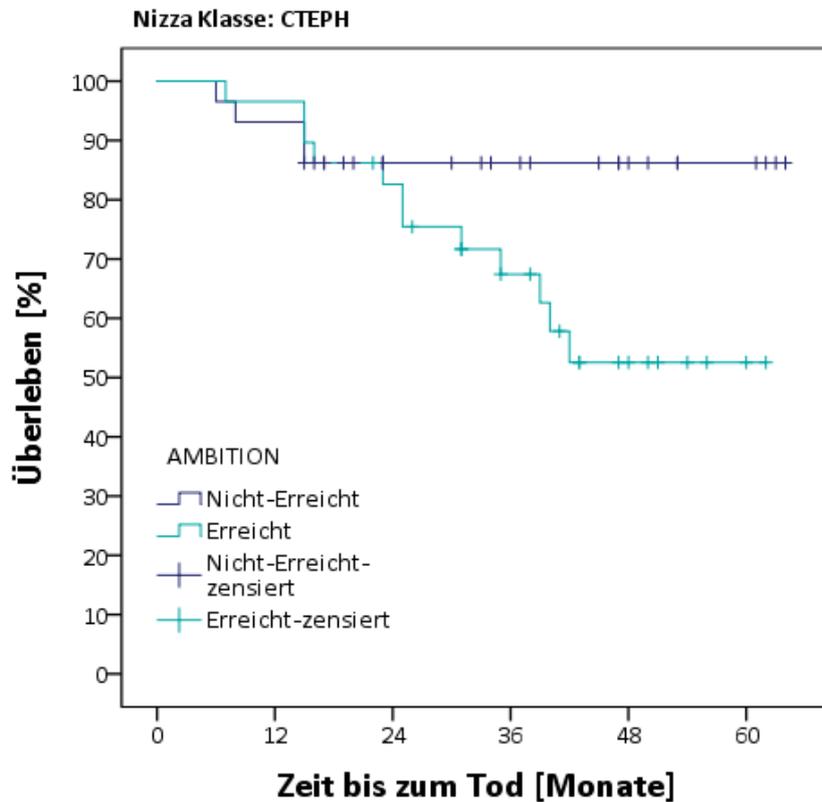


Abbildung 11:
Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der CTEPH-Gruppe bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des Endpunkts der AMBITION-Studie. Es zeigt sich eine schlechtere Überlebenstendenz bei der Gruppe, die die Endpunktkriterien erfüllt. Das 1-, 3-, 5-Jahresüberleben liegt bei 97 %, 67 % und 53 %. Im Vergleich dazu liegt das 1-, 3-, 5-Jahresüberleben bei den Patienten, die den Endpunkt nicht erreichen mit 93 %, 86 % und 86 % höher ($p = 0,080$).

Tabelle 14:

Aufteilung des Patientenkollektivs nach Geschlechtern, Diagnosegruppen und Vortherapie mit Betrachtung des 1-, 3- und 5-Jahresüberlebens (Anwendung der Kaplan-Meier-Methode) beim Erreichen oder Nicht-Erreichen des AMBITION-Studienendpunkts.

Gruppe	Untergruppe	Endpunkt	Patienten-zahl	Überleben [%]		
				12 Monate	36 Monate	60 Monate
Geschlecht	Frauen	Nicht-Erreicht	53	93	88	85
		Erreicht	39	92	63	34
	Männer	Nicht-Erreicht	25	88	76	76
		Erreicht	24	96	63	55
Nizza-Klasse	IPAH	Nicht-Erreicht	27	89	81	81
		Erreicht	23	91	53	20
	APAH	Nicht-Erreicht	22	91	91	81
		Erreicht	11	91	64	27
	CTEPH	Nicht-Erreicht	29	93	86	86
		Erreicht	29	97	67	53
Vortherapie	Vortherapie	Nicht-Erreicht	35	86	78	73
		Erreicht	33	94	63	39
	Therapienaiv	Nicht-Erreicht	43	95	90	90
		Erreicht	30	93	62	35
Gesamt	Gesamt	Nicht-Erreicht	78	94	85	83
		Erreicht	63	94	63	39

5.6.2 Anwendung des GRIPHON-Endpunkts auf das Patientenkollektiv

Tabelle 15:

Anzahl der Patienten, die den primären Endpunkt der GRIPHON-Studie erreicht haben und differenzierte Betrachtung der Unterpunkte des TTCW-Endpunkts.

GRIPHON	Häufigkeit	Prozent
Endpunkt nicht erreicht	87	62
Endpunkt erreicht	54	38
Hospitalisierung aufgrund einer PH-Verschlechterung	41	76
Initiation von parenteralen Prostanoiden oder einer LTOT	14	26
Krankheitsprogression	8	15
Bedarf einer Lungentransplantation oder einer Ballonatrioseptostomie	2	4

Bei Anwendung des primären GRIPHON-Endpunkts auf das Patientenkollektiv erfüllen 54 (62 %) von 141 die Kriterien für die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung. Am häufigsten tritt hier das Ereignis der Hospitalisierung aufgrund einer PH-Verschlechterung auf (76 %). Es folgen die Initiation von parenteralen Prostanoiden (intravenös, subkutan) oder der Behandlungsbeginn mit einer LTOT. In zwei Fällen werden die Kriterien für eine Lungentransplantation erfüllt und bei weiteren acht Patienten wird der Punkt der Krankheitsprogression erreicht, der sich vor allem über eine Abnahme der 6MWD definiert (Abschnitt 2.6.2). Die ersten Patienten erfüllen die Endpunktkriterien bereits nach weniger als vier Wochen nach Einschluss in die Analyse. Der maximale Abstand nach Einschluss beläuft sich auf 41 Monate für das Erreichen des Endpunkts. Von den Patienten, die die Endpunktkriterien erfüllen, erhalten auch im Verlauf prozentual mehr eine erneute Therapieeskalation (46 %) im Vergleich zur anderen Gruppe (30 %).

Für das 3-Jahresüberleben der Patienten bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts lässt sich feststellen, dass 20 der bis dahin 32 Verstorbenen den Endpunkt erreicht haben. Die Ergebnisse für die Spezifität mit 63 % und Sensitivität mit 65 % (n = 100 für 3-Jahresüberleben) ist mit p = 0,017 statistisch signifikant. In den einzelnen Diagnosegruppen IPAH, APAH und CTEPH finden sich ähnliche Spezifitäts- und Sensitivitätswerte bei p > 0,05 (Tabelle 16). Bei Unterteilung in die Geschlechter und Vortherapie gegenüber der Therapienaivität zeigen sich lediglich für die weibliche Gruppe mit p = 0,014 signifikante Ergebnisse mit einer Sensitivität von 68 % und einer Spezifität von 67 % bei der Vorhersage des 3-Jahresüberlebens.

Für die GRIPHON-Studie zeigt sich in der Kaplan-Meier-Methode ein 1-Jahresüberleben von 92 % für Patienten, die die Endpunktkriterien während des Beobachtungszeitraums nicht erfüllen (87 Patienten). Nach drei und fünf Jahren leben noch 85 % und 78 % der Patienten ($p = 0,001$). Bei Erfüllung der GRIPHON-Endpunktkriterien liegt die Überlebensrate nach einem, drei und fünf Jahren bei 93 %, 59 % und 38 %. Die Chancen zu überleben, ist in der Gruppe, die den Endpunkt erreicht deutlich geringer (Abbildung 12).

Durch das Analyseverfahren der Cox-Regression können die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Methode bestätigt werden. Auch hier zeigt sich in der Gruppe, die die Endpunktkriterien der GRIPHON-Studie nicht erfüllt, ein deutlich verbessertes Langzeitüberleben. Die HR liegt bei 2,78 [KI 95 %; 1,47 bis 5,28; $p = 0,002$]. Bei Erreichen der Studienendpunkte unterliegen die Patienten somit einem höheren Mortalitätsrisiko (Abbildung 13).

Weiterhin werden verschiedene Subgruppenanalysen für das Geschlecht, die drei Diagnosegruppen (Abbildungen 14, 15, 16) und Vortherapie durchgeführt. Wie für das gesamte Patientenkollektiv zeigt sich bei der Kaplan-Meier-Auswertung wieder ein prozentual schlechteres 3- und 5-Jahresüberleben aller Subpopulationen, sobald Patienten die Kriterien für den GRIPHON-Endpunkt erfüllen.

Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) ergeben sich in der weiblichen Patientengruppe ($n = 92$), der APAH-Gruppe und bei vortherapierten und therapienaiven Patienten. Beispielsweise ist das Überleben in der therapienaiven Gruppe ($n = 73$) für Patienten, die den Endpunkt erreichen, mit 93 %, 64 % und 39 % für das 1-, 3-, 5-Jahresüberleben gegenüber derer die den Endpunkt nicht erreichen deutlich vermindert (96 %, 88 %, 84 %, $p = 0,016$).

Tabelle 16:

Kreuztabelle bestehend aus dem 3-Jahresüberleben und dem Erreichen oder Nicht-Erreichen des Endpunkts der GRIPHON-Studie mit Aufteilung in die drei Diagnosegruppen IPAH-, APAH- und CTEPH-Patienten.

GRIPHON-Endpunkt		3-Jahresüberleben		Gesamt	
		NEIN	JA		
IPAH p = 0,073	Nicht-Erreicht	Anzahl	5	17	22
		% innerhalb von GRIPHON	23	77	100
	Erreicht	% innerhalb von 3-Jahresüberleben	39	74	61
		Anzahl	8	6	14
	Erreicht	% innerhalb von GRIPHON	57	43	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	62	26	39
APAH p = 0,341	Nicht-Erreicht	Anzahl	2	11	13
		% innerhalb von GRIPHON	15	85	100
	Erreicht	% innerhalb von 3-Jahresüberleben	33	65	57
		Anzahl	4	6	10
	Erreicht	% innerhalb von GRIPHON	40	60	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	67	35	44
CTEPH p = 0,326	Nicht-Erreicht	Anzahl	5	16	21
		% innerhalb von GRIPHON	24	76	100
	Erreicht	% innerhalb von 3-Jahresüberleben	39	57	51
		Anzahl	8	12	20
	Erreicht	% innerhalb von GRIPHON	40	60	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	62	43	49
Gesamt p = 0,017	Nicht-Erreicht	Anzahl	12	44	56
		% innerhalb von GRIPHON	21	79	100
	Erreicht	% innerhalb von 3-Jahresüberleben	38	65	56
		Anzahl	20	24	44
	Erreicht	% innerhalb von GRIPHON	46	55	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	63	35	44
Gesamt	Anzahl	32	68	100	
	% innerhalb von GRIPHON	32	68	100	
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	100	100	100

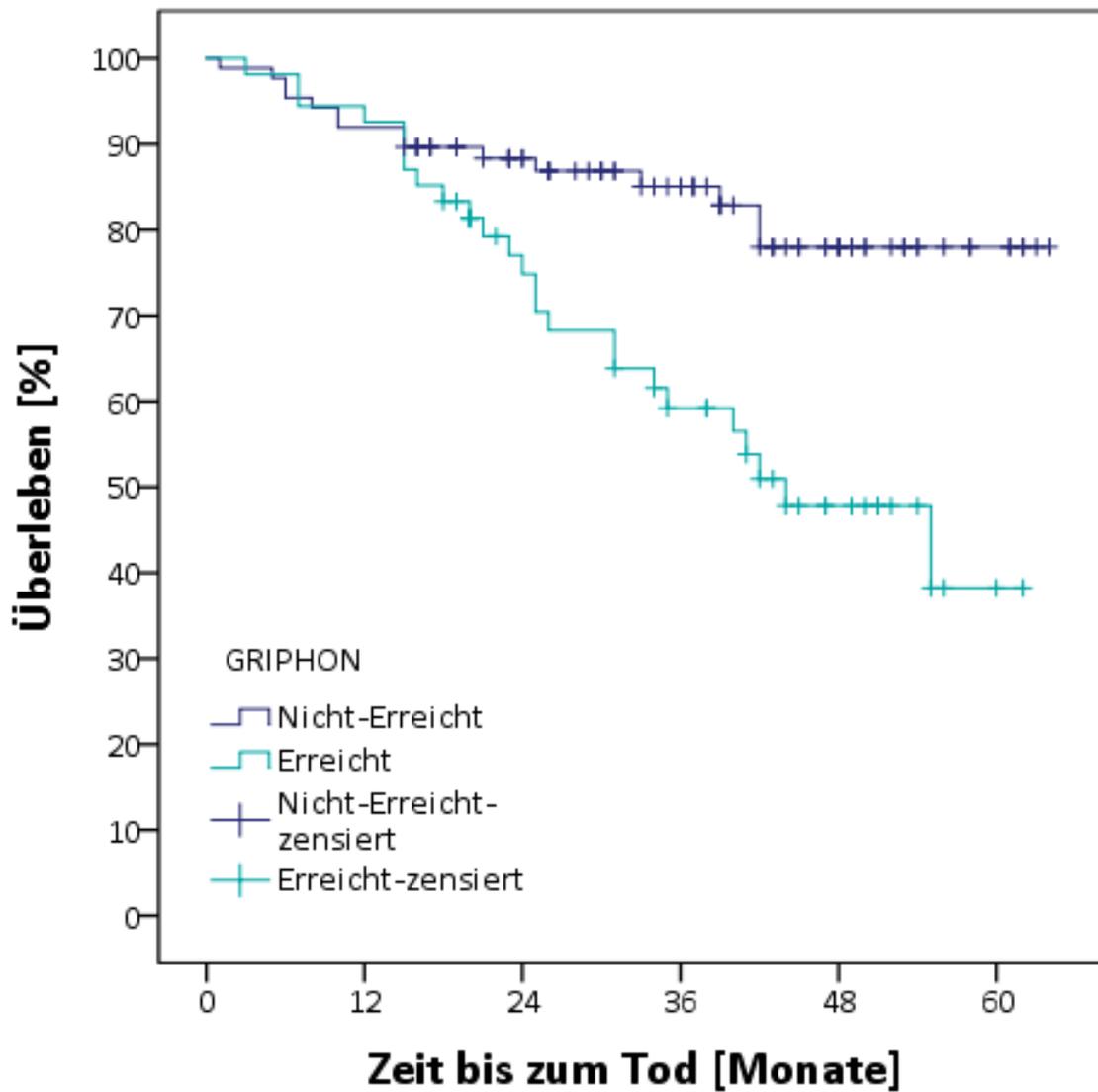


Abbildung 12:

Kaplan-Meier-Kurve – Überlebenskurve des Patientenkollektivs bei Erreichen und Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts. Patienten, die den TTCW-Endpunkt erreichen, haben ein 1-, 3-, 5-Jahresüberleben von 93 %, 59 %, 38 %. Bei Nicht-Erreichen des Endpunkts ergibt sich ein 1-, 3-, 5-Jahresüberleben von 92 %, 85 %, 78 % ($p = 0,001$).

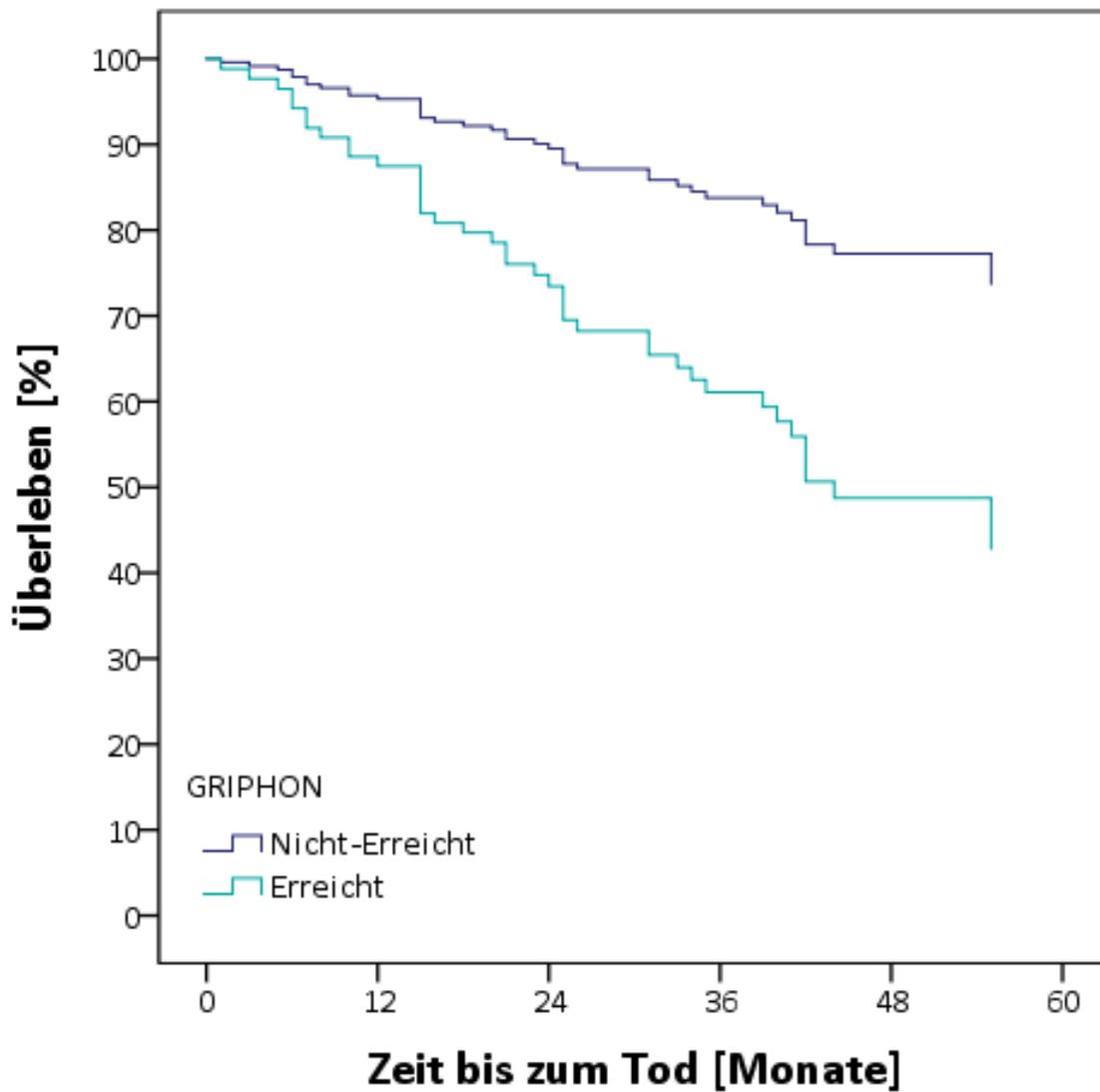


Abbildung 13:

Cox-Regressions-Kurve – Überlebenskurve bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des TTCW-Endpunkts der GRIPHON-Studie. Es ergibt sich für die Patienten, die den Endpunkt erreichen, ein um den Faktor 2,78 [KI 95 %; 1,47 bis 5,28; $p = 0,002$] erhöhtes Risiko zu versterben.

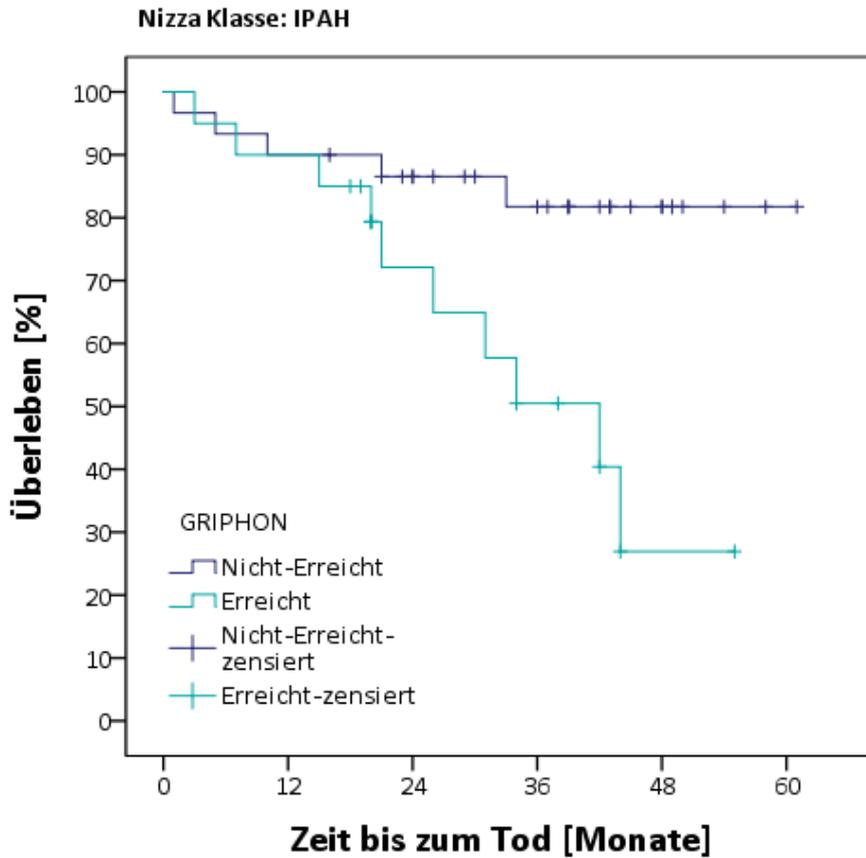


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der IPAH-Patienten bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des TTCW-Endpunkts der GRIPHON-Studie. Das 1-, 3-, 5- Jahresüberleben liegt bei 90 %, 82 %, 82 % bei Nicht-Erfüllen des Studienendpunkts. Im Vergleich hierzu sind die Überlebensraten bei Erreichen des Endpunkts mit 90 %, 51 %, 27 % niedriger ($p = 0,009$).

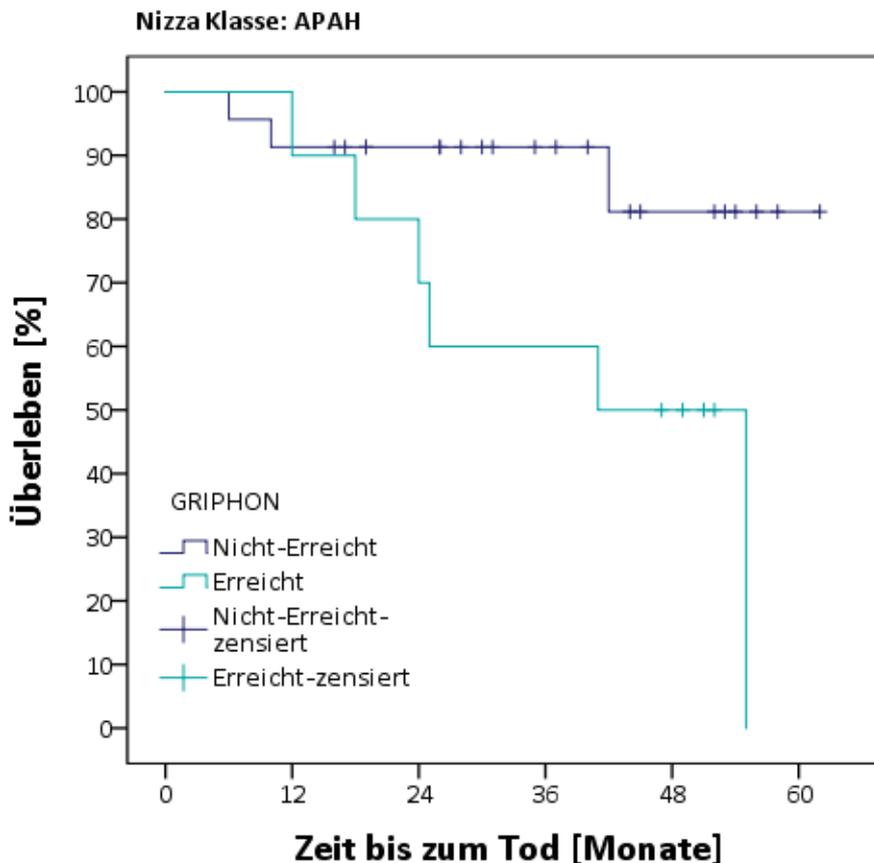


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der APAH-Patienten bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des Endpunkts der GRIPHON-Studie. Die zehn Patienten, die die Kriterien erfüllen, weisen ein 1-, 3-, 5- Jahresüberleben von 90 %, 60 % und 0 % auf. Im Vergleich hierzu liegen die Überlebenschancen der 23 Patienten ohne Erfüllung des Endpunkts bei 91 %, 81 % und 81 % ($p = 0,025$).

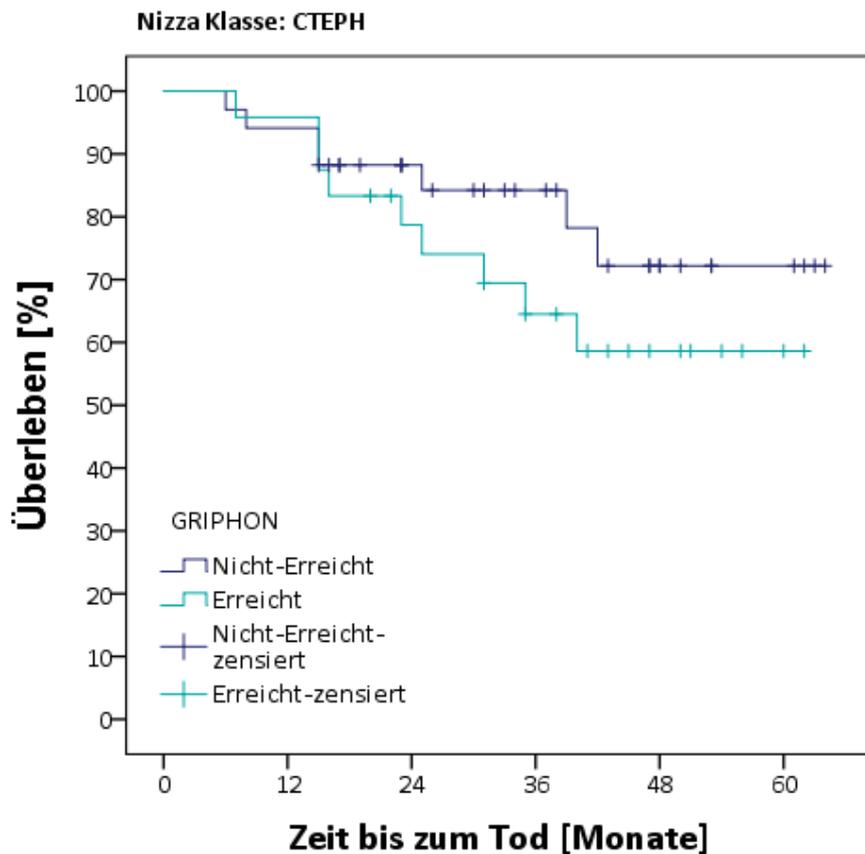


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der CTEPH-Patienten bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des TTCW-Endpunkts der GRIPHON-Studie. Es zeigen sich für Patienten bei Erreichen des Endpunkts 1-, 3-, 5-Jahresüberlebensraten von 96 %, 65 %, 59 %. Die andere Gruppe, die die Kriterien nicht erfüllt überlebt zu 94 %, 84 % und 72 % ($p = 0,275$).

Tabelle 17:

Aufteilung des Patientenkollektivs nach Geschlechtern, Diagnosegruppen und Vortherapie mit Betrachtung des 1-, 3- und 5-Jahresüberlebens beim Erreichen oder Nicht-Erreichen des GRIPHON-Studienendpunkts auf Datengrundlage der Kaplan-Meier-Methode.

Gruppe mit Signifikanz	Untergruppe	Endpunkt	Patientenzahl	Überleben [%]		
				12 Monate	36 Monate	60 Monate
Geschlecht	Frauen $p < 0,0001$	Nicht-Erreicht	58	93	89	83
		Erreicht	34	91	59	33
	Männer $p = 0,552$	Nicht-Erreicht	29	90	76	68
		Erreicht	20	95	59	59
Nizza-Klasse	IPAH $p = 0,009$	Nicht-Erreicht	30	90	82	82
		Erreicht	20	90	51	27
	APAH $p = 0,025$	Nicht-Erreicht	23	91	81	81
		Erreicht	10	90	60	0
	CTEPH $p = 0,275$	Nicht-Erreicht	34	94	84	72
		Erreicht	24	96	65	59
Vortherapie	Vortherapiert $p = 0,029$	Nicht-Erreicht	42	88	81	71
		Erreicht	26	92	55	38
	Therapienaiv $p = 0,016$	Nicht-Erreicht	45	96	88	84
		Erreicht	28	93	64	39
Gesamt	Gesamt $p = 0,001$	Nicht-Erreicht	87	92	85	78
		Erreicht	54	93	59	38

5.6.3 Anwendung des SERAPHIN-Endpunkts auf das Patientenkollektiv

Die TTCW-Kriterien der SERAPHIN-Studie erfüllen neun der 141 Patienten während des Beobachtungszeitraums. Dies vor allem aufgrund einer Krankheitsverschlechterung (89 %) und der Initiierung von parenteralen Prostanoiden (67 %). Eine atriale Septostomie wird bei keinem Patienten durchgeführt. Zwei Patienten der Analyse werden lungentransplantiert (Tabelle 18). Die neun Patienten erreichen den primären Endpunkt der SERAPHIN-Studie frühestens nach drei und spätestens nach 35 Monaten nach Einschluss. Im Beobachtungszeitraum erhalten von den neun Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, acht eine weitere Therapieeskalation nach Einschluss in die Studie, davon versterben im Verlauf.

Tabelle 18:

Anzahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreicht haben und differenzierte Betrachtung der Unterpunkte des TTCW-Endpunkts der SERAPHIN-Studie.

SERAPHIN-Studie	Häufigkeit	Prozent
Endpunkt nicht erreicht	132	94
Endpunkt erreicht	9	6
Lungentransplantation	2	22
Atriale Septostomie	0	0
Initiation von parenteralen Prostanoiden	6	67
PH-Verschlechterung	8	89

Bei Betrachtung des 3-Jahresüberlebens und dem Erreichen des primären Endpunkts der Studie zeigt sich, dass von den 100 Patienten, die in den Beobachtungszeitraum von drei Jahren fallen, sieben die TTCW-Kriterien erfüllen. Hiervon sind vier der Patienten verstorben, drei überleben länger als 36 Monate. Für das gesamte Kollektiv ergibt sich eine Sensitivität von 13 % und eine Spezifität von 96 % bei $p = 0,206$. Bei der IPAH-Gruppe erhält man eine Sensitivität von 23 % und eine Spezifität von 100 % auf einem signifikanten Niveau ($p = 0,040$). Den Endpunkt erreichen hier drei Patienten und versterben im Verlauf der drei Jahre auch. Die anderen Untergruppen präsentieren ebenso niedrige Werte für die Sensitivität bei höheren Spezifitätswerten bei einem Signifikanzniveau von $p = 1,00$ (Tabelle 19). Bei Teilung des Kollektivs in Männer und Frauen, vortherafierte und therapienaive Patienten ergeben sich keine weiteren signifikanten Zusammenhänge ($p > 0,05$).

Tabelle 19:

Kreuztabelle bestehend aus dem 3-Jahresüberleben und dem Erreichen des Endpunkts der SERAPHIN-Studie mit Aufteilung in die drei Diagnosegruppen IPAH-, APAH- und CTEPH-Patienten. Dargestellt werden 100 von 141 eingeschlossenen Patienten, die mindestens drei Jahre beobachtet worden sind.

SERAPHIN-Endpunkt		3-Jahresüberleben		Gesamt	
		NEIN	JA		
IPAH p = 0,040	Nicht-Erreicht	Anzahl	10	23	33
		% innerhalb von SERAPHIN	30	70	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	77	100	92
	Erreicht	Anzahl	3	0	3
		% innerhalb von SERAPHIN	100	0	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	23	0	8
APAH p = 1,000	Nicht-Erreicht	Anzahl	5	15	20
		% innerhalb von SERAPHIN	25	75	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	83	88	87
	Erreicht	Anzahl	1	2	3
		% innerhalb von SERAPHIN	33	67	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	17	12	13
CTEPH p = 1,000	Nicht-Erreicht	Anzahl	13	27	40
		% innerhalb von SERAPHIN	33	68	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	100	96	98
	Erreicht	Anzahl	0	1	1
		% innerhalb von SERAPHIN	0	100	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	0	4	2
Gesamt p = 0,206	Nicht-Erreicht	Anzahl	28	65	93
		% innerhalb von SERAPHIN	30	70	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	88	96	93
	Erreicht	Anzahl	4	3	7
		% innerhalb von SERAPHIN	57	43	100
		% innerhalb von 3-Jahresüberleben	13	4	7
Gesamt	Anzahl	32	68	100	
	% innerhalb von SERAPHIN	32	68	100	
	% innerhalb von 3-Jahresüberleben	100	100	100	

Durch die Kaplan-Meier-Analyse wird das Überleben der 141 eingeschlossenen Patienten dargestellt. Die Gruppe, die den Endpunkt nicht erreicht (132 Patienten), wird von der Gruppe, in der die Patienten die Kriterien erfüllen (neun Patienten), getrennt aufgeführt. Es ergibt sich für die Patienten, die den Endpunkt nicht erreichen, ein 1-Jahresüberleben von 92 %. Im Verlauf sinkt es zum 3-Jahreszeitpunkt auf 76 % und zum

5-Jahreszeitpunkt auf 66 %. Bei den Patienten die TTCW-Kriterien erfüllen, liegt das 1-, 3-, und 5-Jahresüberleben bei 78 %, 52 % und 26 %. Es ist also geringer für die Patienten, die den TTCW-Endpunkt erreichen (Abbildung 17). Die Auswertung für den SERAPHIN-Endpunkt ist mit einem p-Wert von 0,075 nicht signifikant.

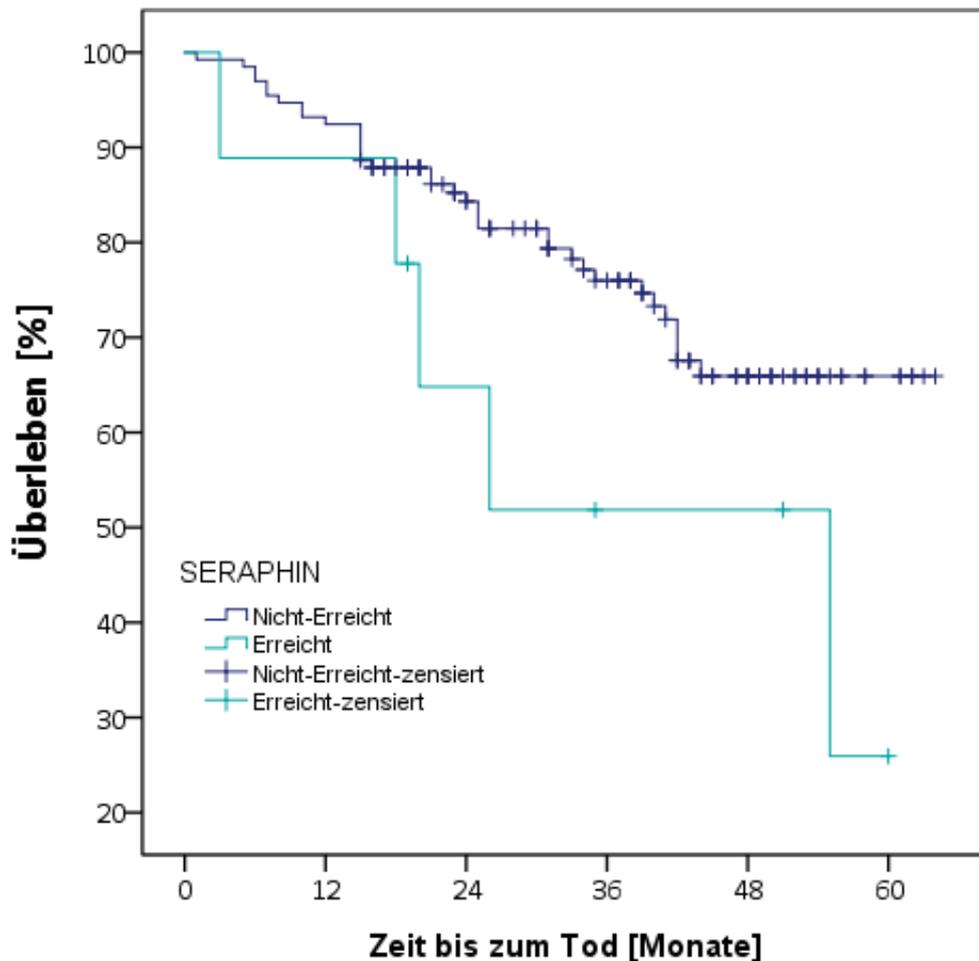


Abbildung 17:

Kaplan-Meier-Kurve – Überleben des Patientenkollektivs bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts. Patienten, die den Endpunkt nicht erreichen, weisen ein 1-, 3-, 5-Jahresüberleben von 92 %, 76 %, 66 % auf. Die zweite Gruppe, die die Endpunktkriterien erfüllt und somit eine klinische Verschlechterung erfährt, zeigt ein 1-, 3-, 5-Jahresüberleben von 78 %, 52 % und 26 % ($p = 0,075$).

Durch die Cox-Regressions-Analyse zeigt sich für den SERAPHIN-Endpunkt die gleiche Tendenz wie bei der Kaplan-Meier-Kurve. Patienten, die den Endpunkt im Beobachtungszeitraum erreichen, versterben früher und häufiger. Die Gruppe, die die Kriterien nicht erfüllt, überlebt länger. Durch das Erreichen des Endpunkts ergibt sich eine Hazard Ratio von 2,284 [KI 95 %; 0,89 bis 5,85; $p = 0,085$] (Abbildung 18). Auch bei der SERAPHIN-Studie mit ihren Endpunkten werden verschiedene Untergruppen auf

ihr Überleben (Kaplan-Meier-Methode) in Bezug auf das Erreichen oder Nicht-Erreichen der TTCW-Kriterien untersucht. Es zeichnet sich wie in der Analyse des gesamten Patientenkollektivs ab, dass von den Patienten, die einen Endpunkt erreichen, prozentual weniger überleben, als diejenigen die den Endpunkt nicht erreichen. Dies trifft erneut auf alle Untergruppen zu. Die Ergebnisse sind in den Subgruppenanalysen bis auf die IPAH-Gruppe ($p = 0,0001$) statistisch nicht signifikant. (Abbildungen 19, 20, 21; Tabelle 20).

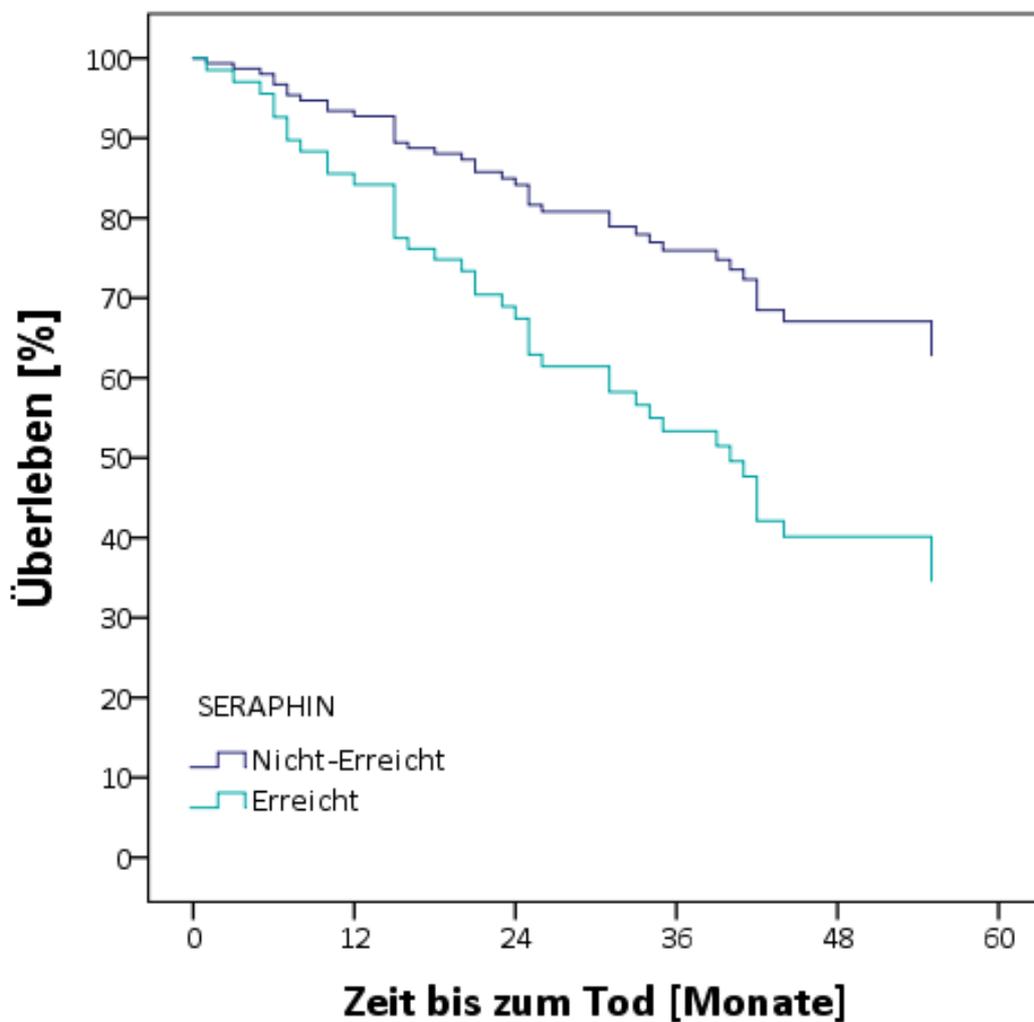


Abbildung 18:

Cox-Regressions-Kurve – Überlebenskurve bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des TTCW-Endpunkts der SERAPHIN-Studie. Das Nicht-Erreichen des Studienendpunkts geht mit einem besseren Langzeitüberleben im Vergleich zu der Patientengruppe, die die TTCW-Kriterien erfüllt, einher. Die Patienten, die den Endpunkt erreichen, haben ein um den Faktor 2,28 [KI 95 %; 0,89 bis 5,85; $p = 0,085$] erhöhtes Risiko zu versterben.

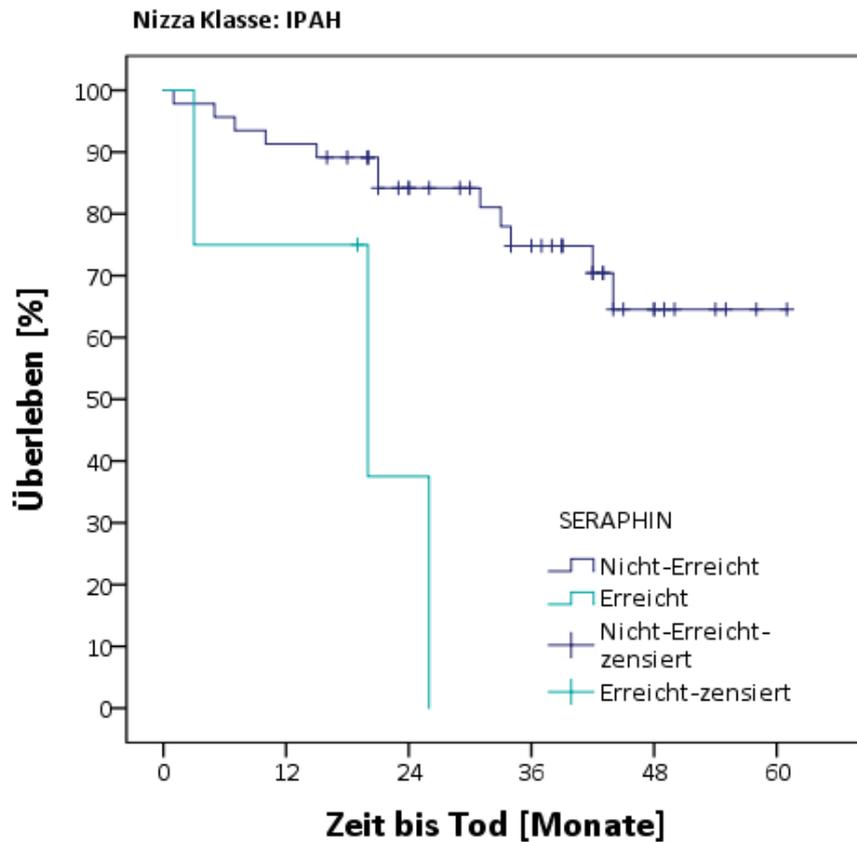


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der IPAH-Patienten bei Erreichen oder Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts. Bei Nicht-Erfüllen des Studienendpunkts ergeben sich ein 1-, 3- und 5-Jahresüberleben von 91 %, 75 % und 65 %. Durch Erfüllen der Endpunktkriterien sinkt die Überlebensrate auf 75 %, 38 % und 0 % ($p = 0,001$).

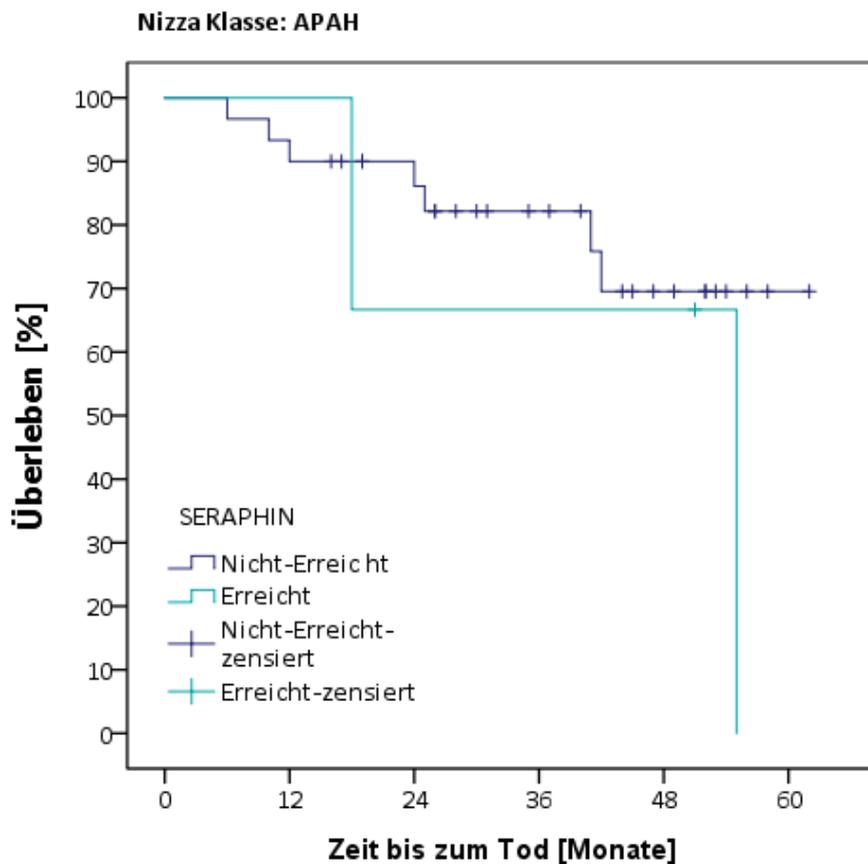


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der APAH-Patienten bei Erreichen und Nicht-Erreichen des Endpunkts der SERAPHIN-Studie. Patienten, die den Endpunkt nicht erreichen überleben für 1, 3 und 5 Jahre zu 90 %, 82 % und 70 %, wohingegen Patienten, die den Endpunkt erreichen, nur zu 67 %, 67 % und 0 % überleben ($p = 0,338$).

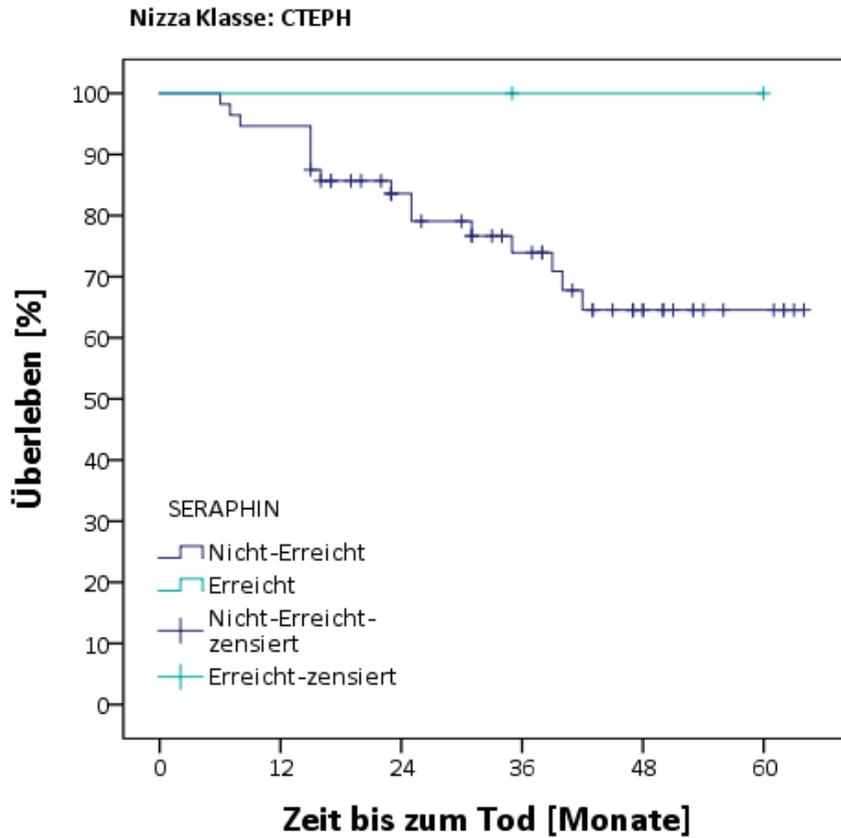


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve – Überlebensfunktion der CTEPH-Patienten bei Erreichen und Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Studienendpunkts. Patienten, die keinen Endpunkt erreichen haben ein 1-, 3- und 5- Jahresüberleben von 95%, 74% und 65%. Für Patienten, die die Endpunktkriterien erfüllen, lassen sich keine Überlebensraten ermitteln ($p = 0,391$).

Tabelle 20:

Aufteilung des Patientenkollektivs nach Geschlechtern, Diagnosegruppen und Vortherapie mit Betrachtung des 1-, 3-, und 5-Jahresüberlebens beim Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts.

Gruppe mit Signifikanz	Untergruppe	Endpunkt	Patientenzahl	Überleben [%]		
				12 Monate	36 Monate	60 Monate
Geschlecht	Frauen $p = 0,330$	Nicht-Erreicht	86	93	78	66
		Erreicht	6	83	67	33
	Männer $p = 0,134$	Nicht-Erreicht	46	91	75	65
		Erreicht	3	67	33	33
Nizza-Klasse	IPAH $p = 0,001$	Nicht-Erreicht	46	91	75	65
		Erreicht	4	75	38	0
	APAH $p = 0,338$	Nicht-Erreicht	30	90	82	70
		Erreicht	3	67	67	0
	CTEPH $p = 0,391$	Nicht-Erreicht	56	95	74	65
		Erreicht	2	-	-	-
Vortherapie	Vortherapie $p = 0,227$	Nicht-Erreicht	63	91	72	57
		Erreicht	5	80	40	40
	Therapienaiv $p = 0,226$	Nicht-Erreicht	69	94	79	74
		Erreicht	4	100	67	0
Gesamt	Gesamt $p = 0,075$	Nicht-Erreicht	132	92	76	66
		Erreicht	9	78	52	26

5.6.4 Multivariate Cox-Regressions-Analyse

Zusätzlich werden alle drei Studien gegeneinander multivariat in einem Regressionsmodell analysiert. Im Anschluss werden nacheinander verschiedene prognostisch relevante Marker als Störfaktoren eingesetzt. Die Daten stammen vom Zeitpunkt der Baseline-Visite. Verwendet werden hier die WHO-Funktionsklasse, die Altersquartile, die PVR-Quartile und die CI-Quartile.

Insgesamt zeigen sich die Ergebnisse für die multivariate Cox-Regressions-Analyse nicht signifikant. Jedoch lässt sich das Erreichen oder Nicht-Erreichen des Endpunkts der AMBITION-Studie in der Tendenz als stabiler Prädiktor des Langzeitüberlebens festhalten. Unabhängig von den verschiedenen Störfaktoren werden im Vergleich zu den Ergebnissen für die GRIPHON- und SERAPHIN-Studie konstante Ergebnisse im Blick auf die HR erzielt (Tabelle 21).

Tabelle 21:

Multivariate Cox-Analyse mit Verwendung verschiedener Confounder

AMBITION	2,1 [95% KI; 0,8 bis 5,3; p = 0,112]
GRIPHON	1,6 [95% KI; 0,7 bis 3,9; p = 0,289]
SERAPHIN	1,2 [95% KI; 0,5 bis 3,3; p = 0,676]

AMBITION	2,0 [95% KI; 0,8 bis 5,0; p = 0,155]
GRIPHON	1,5 [95% KI; 0,6 bis 3,6; p = 0,419]
SERAPHIN	1,3 [95% KI; 0,5 bis 3,6; p = 0,637]
WHO- Funktionsklasse	1,5 [95% KI; 0,8 bis 2,8; p = 0,233]

AMBITION	2,1 [95% KI; 0,9 bis 5,1; p = 0,107]
GRIPHON	1,5 [95% KI; 0,6 bis 3,6; p = 0,344]
SERAPHIN	1,4 [95% KI; 0,5 bis 3,9; p = 0,493]
Alter Quartile	1,2 [95% KI; 0,9 bis 1,6; p = 0,153]

AMBITION	2,1 [95% KI; 0,8 bis 5,4; p = 0,107]
GRIPHON	1,5 [95% KI; 0,6 bis 3,8; p = 0,340]
SERAPHIN	1,2 [95% KI; 0,5 bis 3,3; p = 0,676]
PVR Quartile	1,1 [95% KI; 0,8 bis 1,4; p = 0,595]

AMBITION	2,1 [95% KI; 0,8 bis 5,2; p = 0,127]
GRIPHON	1,6 [95% KI; 0,7 bis 3,8; p = 0,304]
SERAPHIN	1,3 [95% KI; 0,5 bis 3,5; p = 0,605]
CI Quartile	0,9 [95% KI; 0,7 bis 1,2; p = 0,491]

6 Diskussion

Die überwiegende Anzahl der Medikamentenzulassungsstudien bei PAH haben bisher die 6MWD als primären Endpunkt verwendet. Savarese et al. stellen aber fest, dass die Änderung der 6MWD nicht mit den klinischen Ereignissen wie Verschlechterung der PAH und letztlich dem Überleben der Patienten zusammenhängt [125]. Parallel ist der TTCW-Endpunkt in vielen Medikamentenstudien [10, 11, 38, 39, 41, 49, 53, 55, 67, 93, 96, 123, 131, 143, 144] als sekundärer Endpunkt erprobt worden. In der AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie wird der zusammengesetzte TTCW-Endpunkt erstmals in unterschiedlichen Definitionen als primärer Endpunkt verwendet [46, 116, 135].

Die vorliegende Analyse der TTCW-Endpunkte der AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie zeigt, dass Rückschlüsse auf das Langzeitüberleben von Patienten möglich sind. Je nach Definition des TTCW-Endpunkts gelingt die Vorhersage des Überlebens bzw. eine Aussage zur erhöhten Mortalität besser oder schlechter. Die AMBITION-Studie ist hier im Vergleich zu den anderen Studien, zum Sechsinutentest und auch unter Berücksichtigung prognostischer und hämodynamischer Parameter in der Vorhersage des Überlebens überlegen. Patienten, die den TTCW-Endpunkt der AMBITION-Studie potenziell erreichen, haben ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Der harte Endpunkt Mortalität scheint durch die TTCW-Endpunkte in PH-Studien mit kleinem Stichprobenumfang abgebildet werden zu können.

6.1 Patientenkollektiv und Baseline-Visite

Im Gegensatz zur AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie, welche PAH-Patienten unter strengen Kriterien einschließen, berücksichtigen wir auch die CTEPH-Gruppe. Die Begründung liegt in der ähnlichen Pathophysiologie, welche Moser und Bloor in ihrer Arbeit belegen [104]. Zusätzlich war es so möglich das Kollektiv zu vergrößern. Bei allen Auswertungen wird aber jeweils in IPAH, APAH und CTEPH-Patientengruppen unterteilt, um Unterschiede in Bezug auf die Endpunkte herauszufinden.

Es überwiegt wie in vielen anderen Veröffentlichungen im Bereich der PH auch hier der Anteil der Frauen mit 65% am Patientenkollektiv [10, 14, 53]. Das Patientenkollektiv weist einen recht hohen Altersschnitt auf, bei dem vor allem die CTEPH-Gruppe bei Einschluss im Vergleich zu den beiden anderen Diagnosegruppen mit plus elf Jahren deutlich älter ist. Der Altersunterschied zwischen den Nizza-Gruppen zeigt sich auch in anderen Registern, in denen das mediane Alter bei circa 50 Jahren für die IPAH- und APAH-Gruppe liegt und bei 63 Jahren für die CTEPH-Patienten [7, 113]. Differenziert

wird in der vorliegenden Analyse beim Alter allerdings nicht zwischen vortherapierten und therapienaiven Patienten. In der CTEPH-Gruppe finden sich im Vergleich deutlich mehr neu diagnostizierte und bis dato unbehandelte Patienten.

Bei den Gewichts-, Größen- und den BMI-Zahlen liegen die eingeschlossenen Patienten mit ihren durchschnittlichen Werten nahe an den deutschen Durchschnittswerten, die durch das statistische Bundesamt veröffentlicht werden (Größe: 1,72m; Gewicht: 76,3kg; BMI: 25,9 kg/m²) [139]. Die etwas kleinere Durchschnittsgröße geht wahrscheinlich auf den höheren weiblichen Patientenanteil, der etwas höhere BMI auf die Rechtsverteilung des Alters zurück.

Bei Heranziehen der Tabelle aus den Richtlinien zur Risikoeinschätzung der 1-Jahresmortalität (Tabelle 1, [48]) für PAH-Patienten zeigt sich zum Zeitpunkt des Einschlusses, dass sich der Großteil der Patienten im mittleren bis schweren Erkrankungsbereich befindet. Vor allem der CI, die BNP-Werte und die WHO-Funktionsklasse fallen hier bei dem Großteil der Patienten mit schlechten Werten auf. Insgesamt befinden sich beim CI 71 %, bei den BNP-Werten 85 % und bei der WHO-Klasse 81 % in der mittleren bis hohen Risikogruppe. Dies kann auch durch die Überlebensanalysen bestätigt werden, wonach das 1-Jahresüberleben des gesamten Patientenkollektivs bei 92 % liegt. Weitere Parameter wie die deutlich erhöhten CVP-Werte (> 14 mmHg) von zwölf Patienten stehen hiermit in Einklang. Dies kann als Zeichen einer deutlichen Rechtsherzinsuffizienz oder eines Überwässerungszustands verstanden werden. Es betrifft zum Teil auch Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses eine akute Dekompensation der PH erleiden, welche in ihrer Konsequenz oftmals zu einer Therapieänderung/-erweiterung mit einer RHK-Untersuchung führt.

Die Diagnosestellung einer PH erfolgt in Gießen nach dem Goldstandard mittels einer standardisierten RHK-Untersuchung unter Berücksichtigung der in den Leitlinien verankerten hämodynamischen Kriterien [48]. Jedoch sind irrtümlich zwei therapienaive Patienten mit den Diagnosen APAH und CTEPH mit einem PAPm < 25 mmHg eingeschlossen worden. In beiden Fällen ist eine spezifische Behandlung begonnen worden und zu Beginn hat die WHO-Funktionsklasse III vorgelegen. Einer der Patienten erfährt im Verlauf eine klinische Verschlechterung und erreicht auch in allen drei Vergleichsstudien den Endpunkt. Bei beiden Patienten ist es durch das klinische Erscheinungsbild zu Einzelfallentscheidungen gekommen, die nicht den aktuellen Leitlinien entsprechen.

Bei fast allen Patienten liegt der PAWP-Druck im Bereich von ≤ 15 mmHg und entspricht so der präkapillären Form [99] . In neun Fällen wird dieses Kriterium nicht eingehalten.

Bei der Nachrecherche fällt auf, dass diese Patienten mehrere kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen. Zudem liegt hier bei acht Patienten die Diagnose CTEPH vor, die aber auf Grundlage der gleichen hämodynamischen Kriterien wie die Nizza-Klasse I diagnostiziert wird ($PAPm \geq 25$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg) [152]. Bei diesen Patienten liegt aller Wahrscheinlichkeit nach eine zusätzliche Einschränkung der linksventrikulären Funktion vor, die Einfluss auf die RHK-Messwerte nimmt. Jedoch überwiegen hier die Kriterien für die Zuteilung zur ersten und vierten Nizza-Klasse. Ähnlich wird auch bei der Analyse durch Frost et al. aus dem Reveal Register verfahren. Hier werden Patienten entgegen der Leitlinien bis zu einem PAWP von 18 mmHg eingeschlossen, da dies dem klinischen Alltag näher kommt [36].

Die venöse Sättigung mit 26,3 % liegt bei einem Patienten in einem deutlich reduzierten Bereich. Nicht nachvollziehen lässt sich, ob dieser Wert während der Messung tatsächlich vorgelegen hat oder ob es hier innerhalb der Untersuchung zu einem Probenfehler, einem Messfehler durch das Gerät bzw. bei der Übertragung in das Kliniksystem gekommen ist.

Bei Erfassung der 6MWD zum Zeitpunkt des Einschlusses legen die CTEPH-Patienten mit 308 ± 132 m im Schnitt eine geringere Gehstrecke zurück als die IPAH- und APAH-Patienten (351 ± 131 m und 342 ± 152 m). Ein Grund hierfür könnte das im Schnitt um elf Jahre höhere Alter der CTEPH-Gruppe sein. Der Einfluss des Alters auf die 6MWD gilt als bewiesen [22].

6.2 Überleben des Patientenkollektivs

Die 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten der eingeschlossenen Patienten (92 %, 75 %, 61 %) werden durch die Ergebnisse anderer großer PH-Register bestätigt. Escribano et al. publizieren unter Einschluss von CTEPH-Patienten Überlebensraten von 87 %, 75 % und 65 % [29]. Auch das französische Register veröffentlicht ähnliche Zahlen für die PAH-Gruppe (87 %, 76 %, 67 %). Weiterhin wird hier ein signifikanter Unterschied zwischen dem Überleben der prävalenten und inzidenten Patienten beschrieben, wobei die prävalente Gruppe ein signifikant besseres Überleben aufweist, als die inzidente Patientengruppe [71]. Dieser Unterschied kann durch unsere Analyse nicht bekräftigt werden. Therapienaive und vortherapierte Patienten überleben zu nahezu gleichen Prozentsätzen ($p=0,182$). Die deutlichste Differenz zeigt sich noch bei der CTEPH-Population. Hier überleben aber die therapienaiven länger und häufiger als die vortherapierten Patienten ($p = 0,052$). Die Hintergründe dieser Abweichung können nicht sicher geklärt werden und bei $p > 0,05$ wird das Signifikanzniveau auch verfehlt.

Einerseits weisen die vortherapierten Patienten eine längere Krankheitsgeschichte auf, andererseits sind die therapienaiven CTEPH-Patienten bei Diagnosestellung und Einschluss etwas jünger, sodass die Möglichkeit besteht, dass die vortherapierten Patienten im Verlauf aufgrund ihres höheren Alters früher versterben als die therapienaive Gruppe. Weiterhin ist denkbar, dass die vortherapierten Patienten entweder nicht operabel oder nach einer PEA oder Ballonangioplastie nun wieder therapiebedürftig geworden sind. Bei diesen Patienten liegt dann unter Umständen ein schwereres Krankheitsstadium vor.

Bei neu diagnostizierten Patienten wird die Operabilität im Verlauf abgeklärt. Die eingeschlossenen therapienaiven CTEPH-Patienten müssen jedoch das neue Medikament für den Studieneinschluss mindestens ein Jahr nehmen, sodass in den meisten Fällen eine Operabilität entweder nicht gegeben ist oder der Patient den Eingriff abgelehnt haben muss.

6.3 Einschlusskriterien der drei Zulassungsstudien und die daraus resultierenden Patientenkollektive

Die drei Vergleichsstudien verwenden unterschiedliche Einschlusskriterien. Die AMBITION-Studie ist die Studie mit den strengsten Voraussetzungen für den Einschluss der Patienten. Die Patienten müssen der Nizza-Klasse I zuzuordnen sein, wobei die Diagnose einer PVOD oder portalen Hypertension zum Ausschluss führt. Der Patient muss therapienaiv sein und die WHO-Klasse II/III muss vorliegen. Nach Studienbeginn sind auch noch bestimmte Komorbiditäten von Patienten miteingeflossen, durch die das Patientenkollektiv der Studie zusätzlich selektiert wird. Patienten werden ausgeschlossen, sobald drei kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen. Hierzu zählen ein $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, eine essentielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine manifeste koronare Herzkrankheit (KHK). Auch werden die Einschlusskriterien in Bezug auf die hämodynamischen Messwerte nochmals verschärft. Die PVR-Grenze wurde von $240 \text{ dyn}\times\text{sec}\times\text{cm}^{-5}$ auf $300 \text{ dyn}\times\text{sec}\times\text{cm}^{-5}$ angehoben. Zugleich wird auch eine Abhängigkeit zwischen dem PAWP-Druck und dem PVR-Druck eingeführt. Bei einem PVR zwischen ≥ 300 und $< 500 \text{ dyn}\times\text{sec}\times\text{cm}^{-5}$ muss der PAWP bei $\leq 12 \text{ mmHg}$ liegen. Erst bei einem PVR $\geq 500 \text{ dyn}\times\text{sec}\times\text{cm}^{-5}$ ist ein PAWP-Wert zwischen $> 12 \text{ mmHg}$ und $\leq 15 \text{ mmHg}$ erlaubt [45, 46]. Bei Anwendung der zuerst vorliegenden Einschlusskriterien auf unsere Studienpopulation würden von den 141 eingeschlossenen Patienten maximal 15 für die AMBITION-Studie in Frage kommen (Abbildung 22). Bei Anwendung der überholten Ein-

und Ausschlusskriterien können am Ende nur wenige Patienten unseres Kollektivs theoretisch eingeschlossen werden.

Die weitere Selektion der Patienten nach Beginn der Studie bei den ohnehin anfänglich strikten Einschlusskriterien ist kritisch zu betrachten. Inwiefern eine Kombinationstherapie bei einem realen PH-Patientenkollektiv von Vorteil ist, kann die AMBITION-Studie auf Grundlage der aktuellen Daten wahrscheinlich noch nicht sicher klären.

Die GRIPHON- und SERAPHIN-Einschlusskriterien [115, 136] ähneln sich und es könnten von den 141 Patienten 31 und 30 Patienten eingeschlossen werden. Jedoch ist es nicht möglich alle Kriterien zu berücksichtigen, da für die vorliegende Analyse viele für die Medikamentenstudien notwendigen Werte nicht gesammelt worden sind. Beispielsweise trifft dies auf die Leber- und Nierenfunktion, als auch auf Lungenfunktions- und Hämoglobinwerte zu. Wichtig ist auch, dass für die CHD-Diagnose in der Gießener PH-Datenbank [51] nicht zwischen komplexen und einfachen Herzfehlern, sowie zwischen operierten und nicht operierten Klappenvitien unterschieden wird. Die Zahl der in Frage kommenden Patienten für die SERAPHIN- und GRIPHON-Studie würde sich dadurch noch weiter reduzieren (Abbildung 23, 24). Ein Unterpunkt der Ausschlusskriterien der GRIPHON-Studie ist eine Lebenserwartung von kleiner zwölf Monaten. Aus Sicht der Studienergebnisse ist dieser Aspekt nachvollziehbar. Offen bleibt, inwiefern diesbezüglich eine sichere Aussage im Voraus getroffen werden kann.

Im Rahmen von Zulassungsstudien für neue Medikamente ist es Standard das Patientenkollektiv möglichst zu selektieren. Dadurch wird die Patientensicherheit erhöht und der positive Effekt des neuen Wirkstoffs kann besser dargestellt werden [95]. Oftmals entspricht aber das Patientenkollektiv der Studien nicht annähernd den Patienten des klinischen Alltags. Zu diesem Schluss kommen auch Waxmann et al. [149].

Um Aussagen in Bezug auf die Zuverlässigkeit der „zusammengesetzten“ Endpunkte der AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie für ein reales alltägliches Patientenkollektiv treffen zu können, hat diese Analyse kaum Patienten ausgeschlossen. Bei der zugelassenen medikamentösen Therapie mit Riociguat für CTEPH-Patienten wurde die Nizza-Klasse IV hinzugenommen, um auch diese Patientengruppe in Bezug auf die neuen Endpunktstrukturen zu analysieren.

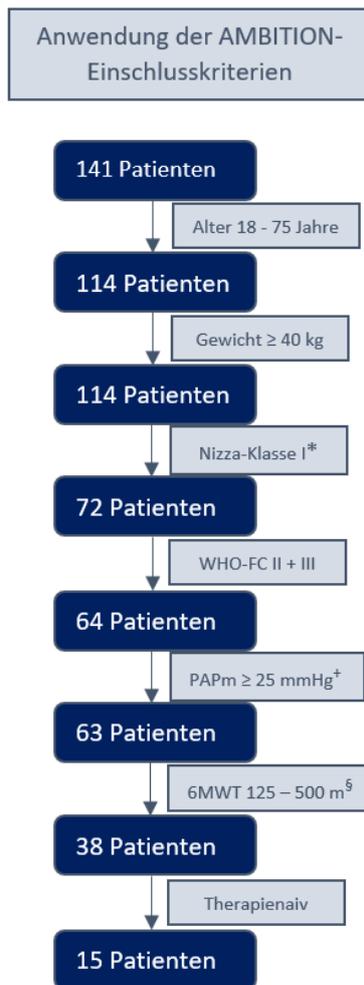


Abbildung 22:

Anwendung der AMBITION-Einschlusskriterien auf die 141 Patienten dieser Analyse. Es würden maximal 15 von ihnen in die AMBITION-Studie eingeschlossen werden. Bei diesem Diagramm konnten jedoch nicht alle Kriterien berücksichtigt werden, da bestimmte Daten nicht gesammelt worden sind und somit eine Anwendung diesbezüglich nicht möglich ist (Komorbiditäten, Lungenfunktionswerte, etc.). Es werden nur die wichtigsten Einschlusskriterien aufgeführt und danach die Patienten selektiert. Die Anzahl würde sich bei Anwendung aller Kriterien weiter reduzieren.

*Nizza-Klasse I schließt Patienten mit PVOD oder portaler Hypertension aus
 + $PVR \geq 240 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5}$ und $PAWP \leq 15 \text{ mmHg}$ werden ebenfalls berücksichtigt
 § 6MWT muss $\geq 125 \text{ m}$ und $\leq 500 \text{ m}$ sein

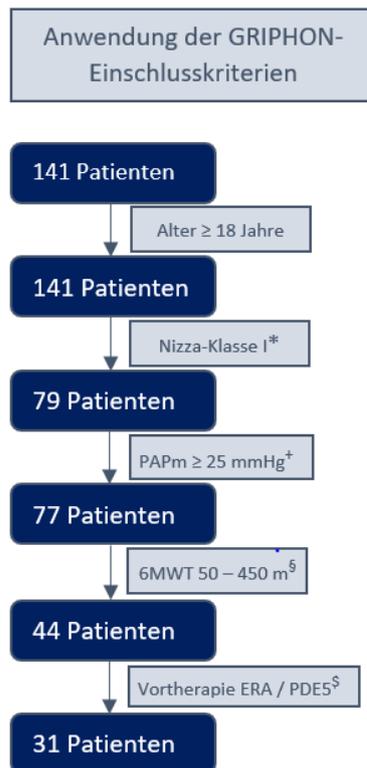


Abbildung 23:

Anwendung der GRIPHON-Einschlusskriterien auf die 141 Patienten dieser Analyse. Es kommen maximal 31 von ihnen für die GRIPHON-Studie in Frage. Fünf Patienten mit einer CHD-Diagnose können nicht zu den Kategorien komplex oder einfach eingeordnet werden. Sie müssten ggf. noch ausgeschlossen werden. Weiterhin können bestimmte Voraussetzungen bei der Lungenfunktion, den Nieren- und Leberwerten nicht überprüft werden, da diese Daten für die aktuelle Analyse nicht gesammelt worden sind. Auch ist die Lebenserwartung, die für die GRIPHON-Studie zwölf Monate sein muss, nicht vor Einschluss abgeschätzt worden.

*Nizza-Klasse I schließt Patienten mit einer PVOD oder portalen Hypertension aus, ebenso werden nur bestimmte CHD-Patienten eingeschlossen
 + $PVR \geq 240 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5}$ und $PAWP \leq 15 \text{ mmHg}$ werden berücksichtigt
 § 6MWT muss $\geq 50 \text{ m}$ und $\leq 450 \text{ m}$ sein
 § Vortherapie möglich mit PDE-5-Inhibitoren und/oder ERA.

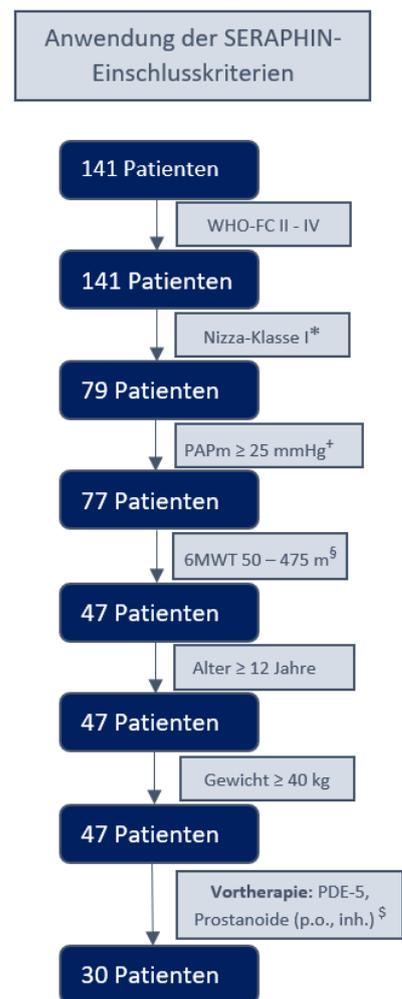


Abbildung 24:

Anwendung der SERAPHIN-Einschlusskriterien auf die 141 Patienten dieser Analyse. Es könnten maximal 30 Patienten in die SERAPHIN-Studie eingeschlossen werden. Vier Patienten mit einer CHD-Diagnose, können retrospektiv nicht in die Kategorien komplex oder einfach kategorisiert werden und müssten ggf. noch ausgeschlossen werden. Auch bei dieser Abbildung werden nicht alle Kriterien berücksichtigt, da einige Daten zu den Patienten nicht vorhanden sind.

*Nizza-Klasse I schließt Patienten mit einer PVOD oder portalen Hypertension aus, ebenso werden nur bestimmte CHD-Patienten eingeschlossen
 + $PVR \geq 240 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5}$ und $PAWP < 15 \text{ mmHg}$ werden berücksichtigt
 § 6MWT muss $\geq 50 \text{ m}$ und $\leq 475 \text{ m}$ sein.
 § Vortherapie möglich mit oralen/inhalativen Prostanoiden, PDE-5-Inhibitoren, Calciumkanalblocker, L-Arginin, oralen Diuretika. Ausschluss durch Einnahme von ERA und i.v./s.c. Prostanoiden.

6.4 Überlebensanalysen des Gießener Patientenkollektivs bei Anwendung der TTCW-Endpunkte

Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, ob die zusammengesetzten Studienendpunkte, welche die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung unter Berücksichtigung unterschiedlicher Aspekte widerspiegeln, als Ersatz für den harten Endpunkt Mortalität dienen können. Mortalität als harter, aber seltener Endpunkt kann sich als primärer Endpunkt in PH-Studien nicht durchsetzen. Neben wichtigen ethischen Überlegungen, ist die Anzahl der zur Verfügung stehenden Patienten mit pulmonaler Hypertonie als seltene Erkrankung zu gering, sodass die notwendige Ereigniszahl nicht erreicht werden kann [114]. Zudem ist die bisherige Studiendauer von meist zwölf bis 24 Wochen [61] für diesen Endpunkt zu kurz, als dass eine signifikante Ereigniszahl erzielt werden kann.

6.4.1 Sensitivität und Spezifität des 3-Jahresüberlebens

Zur Auswertung der Ergebnisse aus den drei klinischen Vergleichsstudien wird einmal die Sensitivität und Spezifität zum Zeitpunkt des 3-Jahresüberlebens mit den Punkten „Endpunkt erreicht“ und „Endpunkt nicht erreicht“ herangezogen. Bei allen drei Studien zeigt sich eine schlechte Sensitivität bezüglich des Vorhersagens des 3-Jahresüberlebens. Die Spezifität bei den Ergebnissen der SERAPHIN-Studie ist in einem annehmbaren Bereich von 95 %, jedoch erfolgt dies absolut zu Lasten der Sensitivität und hat somit keine Aussagekraft. Die AMBITION- und GRIPHON-Studien weisen für die Spezifität ebenso unzureichende Werte zum Zeitpunkt des 3-Jahresüberlebens auf, wie bei der Sensitivität.

Eine Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse eignet sich vor allem zur Bewertung von Testverfahren und ob diese entsprechend Kranke und Gesunde voneinander unterscheiden können. Die TTCW-Endpunkte werden in dieser Analyse modifiziert und das Ereignis „Tod“ aus der Endpunktdefinition herausgenommen. Der TTCW-Endpunkt entspricht dem Test mit dem das Überleben nach drei Jahren vorhergesagt werden soll. Es kristallisiert sich heraus, dass sich diese Methode bei genauerer Betrachtung als unpassend erweist und der TTCW-Endpunkt nicht als Testverfahren gesehen werden kann. Nichtsdestotrotz ist die Analyse als Ergänzung interessant. Sie testet klinische Ereignisse wie Abnahme der 6MWD und Hospitalisierung als Testverfahren zur Vorhersage des Überlebens bzw. Versterbens von Patienten. Schlussendlich lässt sich feststellen, dass die einzelnen Ereignisse der TTCW-Endpunkte für die sichere Vorhersage des Überlebens nicht ausreichen.

6.4.2 Vergleich des Überlebens bei Erfüllen und Nicht-Erfüllen der TTCW-Endpunkte

Die zusammengesetzten primären Endpunkte aller drei Vergleichsstudien beinhalten den Unterpunkt der Mortalität [46, 116, 135]. Diese wird für die Analyse aus den jeweiligen zusammengesetzten Endpunkten ausgeklammert, um die Aussagekraft der anderen Unterpunkte im Hinblick auf die Vorhersage des Überlebens zu erfassen.

Die Analysen erfolgen mittels der Kaplan-Meier-Kurve. Hier zeigt sich für alle drei Vergleichsstudien, dass die Patienten, die den modifizierten TTCW-Endpunkt nicht erreichen, ein besseres Langzeitüberleben aufweisen als diejenigen, die die Kriterien erfüllen. Die Ergebnisse für die AMBITION- und GRIPHON-Studie sind zudem signifikant.

Beim 1-Jahresüberleben in der Kaplan-Meier-Kurve sind bei allen drei Studien zwischen den beiden Patientengruppen keine Unterschiede mit Überlebensraten von circa 90 % vorhanden. Erst nach drei Jahren wird der Vorteil im besseren Überleben der Gruppe ohne Endpunkterreichen deutlich. Bei der AMBITION- und GRIPHON-Studie ist die Überlebensrate der Patienten, die den Endpunkt nicht erreichen nach drei Jahren bei jeweils 85 %. Im Vergleich dazu weist die Gruppe mit Erfüllen der Endpunktkriterien hier nur noch eine Überlebensrate von 63 % und 59 % auf. Nach fünf Jahren ist die Differenz im Überleben nochmals größer geworden. Das Überleben der Endpunkt-Patienten in beiden Studien liegt nur noch bei 38 %, wohingegen die andere Gruppe noch zu circa 80 % überlebt. Stellt man diese Zahlen den aus Registern bekannten Überlebensraten gegenüber, zeigt sich, dass die Patienten, die in unserer Analyse den Endpunkt im Verlauf erreichen beim 3-Jahresüberleben eine um circa 10 % geringere Wahrscheinlichkeit haben zu überleben als Patienten aus den Registern [15, 29, 70, 71]. Beim 5-Jahresüberleben zeigen sich bei den Endpunkt-Patienten Überlebenschancen, die der Prozentzahl aus einer Veröffentlichung von 1991 nahezu entsprechen. Hier liegt das 5-Jahresüberleben bei 34 %. Spezifische Therapien haben damals keine zur Verfügung gestanden [25].

Bei der Diskussion der SERAPHIN-Ergebnisse muss die geringe Ereigniszahl berücksichtigt werden. Hier haben nur neun der 141 eingeschlossenen Patienten den Endpunkt während des Beobachtungszeitraums erreicht. Insgesamt sind aber 40 Patienten der 141 Eingeschlossenen verstorben. Das Patientenkollektiv entspricht aber demselben wie bei der AMBITION- und GRIPHON-Analyse. Trotzdem kann keine annähernd gleiche Ereigniszahl erreicht werden. Die meisten Ergebnisse sind hier nicht statistisch signifikant. Ein Stichprobenumfang von 141 Patienten ist für die strenge Definition des SERAPHIN-Endpunkts zu klein, um aussagekräftige Ergebnisse zu

erhalten. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass die pulmonale Hypertonie eine seltene Erkrankung ist und Studien, die eine große Zahl von Patienten für signifikante Ergebnisse benötigt hier fast nicht möglich sind. Zudem zeigen die Endpunkte der AMBITION- und GRIPHON-Studie, dass bei veränderten Endpunktkriterien deutlich bessere Ergebnisse bei gleichem Patientenkollektiv möglich sind.

Die SERAPHIN-Studie untermauert dennoch den Trend, dass die Patienten, die die TTCW-Kriterien nicht erfüllen, ein besseres Ergebnis zeigen. Die Überlebensraten nach einem, drei und fünf Jahren der Patienten, die die Endpunktkriterien erfüllen, sind hier mit 78 %, 52 % und 26 % nochmal deutlich geringer als in den anderen zwei Vergleichsstudien. Grund dafür ist die sehr strenge Definition des Endpunkts. Der Endpunkt wird nur beim gleichzeitigen Erfüllen von mehreren Unterpunkten erreicht [116].

Zur weiteren Validierung der Ergebnisse wird noch die Cox-Regressionsanalyse eingesetzt. Die Graphen aller drei Vergleichsstudien spiegeln die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Kurven wider. Auch hier versterben Patienten, die die Endpunktkriterien erfüllen, früher im Vergleich zu der Gruppe, die keinen Studienendpunkt erreicht. Bei Berechnung des Hazard Ratio wird deutlich, um welchen Faktor sich das Risiko zu versterben bei Erreichen der Endpunkte erhöht. Durch Erfüllen der AMBITION-Endpunktkriterien haben Patienten ein dreifach erhöhtes, bei der GRIPHON-Studie ein um den Faktor 2,8 erhöhtes Risiko zu versterben. Die knapp nicht signifikanten SERAPHIN-Ergebnisse zeigen eine HR von 2,2.

In den multivariaten Cox-Regressions-Analysen werden in allen Gruppen keine signifikanten Ergebnisse erzielt. Jedoch sticht hervor, dass der Endpunkt der AMBITION-Studie auch unter Berücksichtigung der NYHA-Klasse oder dem Alter als mögliche Störfaktoren, konstant die Tendenz des Überlebens darstellt.

6.4.3 Überleben in den einzelnen Nizza-Gruppen bei Anwendung der TTCW-Endpunkte

Bei Anwendung der TTCW-Endpunkte in den einzelnen Nizza-Gruppen erlangen die AMBITION- [46], GRIPHON- [135] und SERAPHIN-Studie [116] für die IPAH-Patienten jeweils signifikante Ergebnisse in der Kaplan-Meier-Analyse. Bei der GRIPHON-Studie trifft dies zusätzlich auf die APAH-Gruppe zu. In allen drei Studien werden auch nur PAH-Patienten eingeschlossen.

Die einheitlichste Patientengruppe bilden die IPAH-Patienten. Dies trifft für die APAH-Patienten nicht zu. In dieser Gruppe zusammengefasst werden PH-Patienten mit Herzfehlern, portaler Hypertension oder auch Bindegewebserkrankungen (siehe Abbildung 1). Das eine für alle Patienten passende TTCW-Definition der APAH-Gruppe sich eventuell schwierig gestaltet, lässt sich nachvollziehen.

Doch bei Betrachtung der Nizza-Klasse IV zeigt sich, dass CTEPH-Patienten in keine der drei Studien eingeschlossen worden. Trotzdem der IPAH und CTEPH eine ähnliche Pathophysiologie zugrunde liegt [104], kann bei nahezu gleichem Stichprobenumfang (IPAH n=58 vs. CTEPH n=50) die CTEPH-Gruppe bei allen drei Studien keine signifikanten Ergebnisse in der Kaplan-Meier- und Cox-Regressions-Analyse erzielen. Über die verwendeten TTCW-Endpunktdefinitionen gelingt es somit nicht signifikante Ergebnisse für die Vorhersage des Langzeitüberlebens von CTEPH-Patienten zu erreichen.

Zu überlegen gilt es hier, weshalb CTEPH-Patienten keine signifikanten Ergebnisse bei den aktuellen TTCW-Definitionen erzielen. Ein mögliches Argument wäre der verhältnismäßig kleine Stichprobenumfang von 50 Patienten. Denkbar ist außerdem, dass das Gießener CTEPH-Kollektiv bei höherem Alter und auch höherem PAWP-Drücken aufgrund von Komorbiditäten ein eher gemischtes Bild der pulmonalen Hypertonie aufweisen und es so zu nicht signifikanten Ergebnissen kommt. Weiterhin kann die Modifizierung des TTCW-Endpunktes mit Herausnahme des Unterpunkts „Tod“ natürlich kritisch gesehen werden, jedoch verhält sich dies bei der IPAH-Gruppe gleich. Heranziehen lässt sich die Zulassungsstudie für Riociguat bei CTEPH-Patienten von 2013. Hier können beim TTCW-Endpunkt (verwendet als sekundärer Endpunkt) ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich zur Placebogruppe erzielt werden [54]. Die Zulassungsstudie für Riociguat bei PAH-Patienten mit sehr ähnlicher Definition des TTCW-Endpunktes kann hier aber eine signifikante Reduktion der klinischen Verschlechterung feststellen [56].

Die genauen Hintergründe dieser nicht-signifikanten Ergebnisse bleiben unklar. Denton et al. fordern in ihrer Veröffentlichung von 2011 einen nicht-invasiven individuell angepassten TTCW-Endpunkt [27]. Dieses Anliegen kann durch die vorliegende Arbeit nur unterstützt werden. Unklar bleibt leider, welche Komponenten für eine CTEPH-Endpunktdefinition geeignet sind. Zukünftige Studien müssen einen passenden TTCW-Endpunkt für die Nizza-Klasse IV finden.

6.5 Die genauen TTCW-Definitionen der AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie

Der Endpunkt der AMBITION-Studie ist durch das Patientenkollektiv am häufigsten erreicht worden. Dieser ist vor allem im Vergleich zur TTCW-Definition der SERAPHIN-Studie ein sensitiverer TTCW-Endpunkt. Patienten werden bei Anzeichen einer klinischen Verschlechterung verhältnismäßig früh detektiert, indem eine Hospitalisierung aufgrund einer PH-Verschlechterung, einer Krankheitsprogression oder ein ungenügender klinischer Langzeiterfolg aufgezeichnet werden. Trotzdem gilt es die einzelnen Unterpunkte der Definitionen genau zu betrachten.

Die Hospitalisierung aufgrund der PH-Verschlechterung ist der häufigste Grund für das Erreichen des AMBITION- als auch des GRIPHON-Endpunkts. Die Hospitalisierung als ein wichtiger prognostischer Punkt der TTCW-Definition kann auch durch McLaughlin et al. (2018) bestätigt werden [100]. Sie analysieren den Einfluss von Morbidität auf die Mortalität bei den Studienpopulationen von SERAPHIN und GRIPHON. Durch eine frühe Hospitalisierung, welche bei der GRIPHON-Studie nicht aber bei der SERAPHIN-Studie erfasst wird, haben Patienten in dieser Analyse ein deutlich erhöhtes Risiko zu versterben. Zum Zeitpunkt von drei Monaten ist dieses sogar mehr als sechsfach erhöht [100].

Natürlich ist der Kritikpunkt der unterschiedlichen Gesundheitssysteme und Verfügbarkeit von Krankenhausplätzen in verschiedenen Ländern für multizentrische Studien angebracht [95]. Nichtsdestotrotz entspricht die Hospitalisierung einer Symptomverschlechterung, welche ambulant nicht mehr beherrschbar ist. Bezieht man den klinischen Alltag noch in die Überlegungen ein, so werden beispielsweise Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz oftmals notfallmäßig bei einer Dekompensation eingewiesen bevor sie versterben [154]. Nicht-elektive Krankenhausaufenthalte müssen standardisiert und klar definiert sein; sind dann aber ein unverzichtbarer Bestandteil der TTCW-Definition.

Zu diskutieren sind bei der AMBITION-Studie weiterhin die Unterpunkte der Krankheitsprogression und des unzureichenden klinischen Langzeiterfolgs. Die beiden TTCW-Punkte werden im Zusammenhang mit einer Gehstreckenabnahme erfasst. Entweder muss sich diese um mindestens 15 % zum Ausgangswert reduzieren und zusammen mit der WHO-Klasse III / IV vorliegen (Krankheitsprogression) oder es wird jegliche Abnahme der Gehstrecke im Vergleich zum Baselinewert zusammen mit einer WHO-Klasse III registriert (unzureichender klinischer Langzeiterfolg). Im Beobachtungszeitraum erhalten 51 der eingeschlossenen Patienten eine

Therapieeskalation, 40 Patienten versterben. Durch die aktuelle Definition der Krankheitsprogression werden nur zehn Patienten erfasst, durch den unzureichenden Langzeiterfolg sind es 26 Patienten. Dies liegt fern von den 51 Therapieeskalationen und 40 Verstorbenen.

Das Erreichen der WHO-Klasse II gilt als aktuelles Behandlungsziel in den Leitlinien [98] und somit kann ein Stagnieren in der WHO-Klasse III / IV als unzureichender Langzeiterfolg bzw. Krankheitsprogression gewertet werden. Dies kann auch durch Barst et al. (2012) mit Analyse der Daten des REVEAL Registry bestätigt werden [12]. Bei Verschlechterung der WHO-Klasse können Nickel et al. (2012) ein doppelt erhöhtes Risiko zu Versterben festhalten [105]. Die prognostische Aussagekraft der WHO-Klasse bzw. die Verschlechterung oder Verbesserung gilt als bewiesen und sollte als Unterpunkt der TTCW-Definition erhalten bleiben.

Der Unterpunkt „Jegliche Abnahme der Gehstrecke“ muss diskutiert werden. Die Gehstrecke des Patienten soll sich nach bisherigen Erkenntnissen unter aktiver Therapie um mindestens 33 bis 42 Meter [37, 59, 87] verbessern. Eine ausbleibende Verbesserung kann somit auch als unzureichender klinischer Langzeiterfolg gesehen werden. Hier ist eine Abnahme der Gehstrecke für einen unzureichenden Therapieerfolg nicht notwendig, wird aber durch die oben genannte Definition nicht erfasst.

Der Punkt „Änderung der Gehstrecke“ sollte auch näher betrachtet werden. Die Studie von Benza et al. (2010) erarbeitet, dass weniger die Änderung der Gehstrecke als vielmehr das Erreichen fester Grenzwerte einen prognostischen Einfluss hat [13]. Savarese et al. (2012) stellen in ihrer Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen der Änderung der 6MWD und der klinischen Verschlechterung fest [125]. Macchia et al. (2007) bestätigen dies in ihrer Analyse ebenfalls [85]. Ebenso fehlt der signifikante Einfluss bei Abnahme der Gehstrecke auf das Überleben in der Arbeit von Nickel et al. (2012) [105]. Vielfach wird also ein fehlender Zusammenhang zwischen Änderung der Gehstrecke und dem Überleben festgestellt.

Farber et al. argumentieren hingegen, dass die oben genannten Studien nicht auf die Überlebensanalyse im Zusammenhang mit der 6MWD ausgelegt sind. Sie selbst können bei Verschlechterung der 6MWD ein deutlich schlechteres 1-Jahres-Überleben feststellen. Die Verbesserung der Gehstrecke lässt hier jedoch keine Aussagen in Hinblick auf die Prognose zu [30].

Zusammenfassend kann für die 6MWD keine einheitliche und eindeutige Studienlage gefunden werden. Sicher scheint, dass die alleinige Verbesserung der Gehstrecke als primärer Endpunkt durch die TTCW-Endpunkte zurecht überholt worden ist.

Nichtsdestotrotz kann die 6MWD Alltagskompetenz und Lebensqualität von Patienten widerspiegeln. Im Hinblick auf eine Empfehlung zur Verwendung in der TTCW-Definition gestaltet es sich schwierig. Laut Farber et al. [30] ist eine Abnahme prognostisch relevant und kann somit ein sinnvoller Bestandteil des Endpunkts sein.

In der AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie ist die Gehstreckenabnahme jeweils an das Vorliegen/ die Verschlechterung der WHO-Klasse gebunden. Teilweise muss hier auch noch eine Therapieeskalation erfolgen. Es werden in allen drei Studien nur wenige der 51 Patienten mit Therapieeskalation und 40 Verstorbenen durch die aktuelle Definition der Krankheitsprogression erfasst. Die Aufhebung der Koppelung der WHO-Funktionsklasse und der Änderung der 6MWD kann zu einer sensitiveren Ereigniserfassung führen. Dies kann auch die Studie Frost et al. (2013) mit einer Datenanalyse von PAH-Patienten in den USA feststellen [36].

Die SERAPHIN-Studie berücksichtigt genauso wie die GRIPHON-Studie die Initiierung von parenteralen Prostanoiden, jedoch fehlt die Erfassung der Hospitalisierung aufgrund einer PH-Verschlechterung. Dies war sowohl bei der AMBITION-, als auch bei der GRIPHON-Studie das führende Ereignis. Zudem definiert die SERAPHIN-Studie den Punkt der Krankheitsprogression sehr streng. Hierzu müssen mehrere Kriterien gleichzeitig erfüllt sein. Der Patient muss hierfür neben einer Verschlechterung der Gehstrecke von mindestens 15 %, eine Verschlechterung der WHO-Klasse aufweisen oder Rechtsherzinsuffizienzzeichen ohne Reaktion auf orale Diuretika zeigen und zudem ist eine PH-Therapieerweiterung erforderlich (spezifische Medikamente, intravenöse Diuretika) [116]. Aufgrund der engen Definition haben im Beobachtungszeitraum nur neun der 141 Patienten die Krankheitsprogressionskriterien erfüllt (bei 51 Therapieeskalationen und 40 Verstorbenen). Zusätzlich erreicht in der CTEPH-Gruppe kein einziger Patient den TTCW-Endpunkt.

Die Beurteilbarkeit der Analyse wird von fehlenden Daten bei der 6MWD und WHO-Klasse, welche im klinischen Alltag nicht immer erfasst werden, eingeschränkt. Jedoch können hier die AMBITION- und GRIPHON-Studie bei gleicher Datenlage und unter Einschluss der CTEPH-Patienten Aussagen auf das Langzeitüberleben treffen.

Berücksichtigt werden bei der GRIPHON- und SERAPHIN-Studie weiterhin die Herz- und/ oder Lungentransplantation und die Ballonatrioseptostomie. Eine Transplantation der Lunge erhalten zwei Patienten. Eine Ballonatrioseptostomie ist bei keinem Patienten durchgeführt worden. Beide Unterpunkte sind sehr seltene Ereignisse. Bei den streng definierten SERAPHIN-Kriterien wird einer der beiden Transplantationspatienten zuvor nicht durch die Krankheitsprogression erfasst. Die Definition der SERAPHIN-Studie mit

der erfolgten Transplantation ist präziser definiert und somit strenger als die „Notwendigkeit einer Transplantation“ in der GRIPHON-Studie. Die GRIPHON-Definition kann hierdurch aber Patienten, die gelistet sind, aber das Lungen- und/oder Herztransplantat nicht gleich erhalten, berücksichtigen.

6.6 Rückschlüsse aus vorliegender Analyse

Die Analyse schließt ein sehr krankes Patientenkollektiv ein, wie sich aus den Baseline-Daten ergibt. Zur Vorhersage des Überlebens kommt es auf die genaue Definition des TTCW-Endpunktes an. Nicht jede TTCW-Definition kann den harten Endpunkt Mortalität ersetzen. Obwohl in der AMBITION-, GRIPHON- und SERAPHIN-Studie jeweils die „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ als primärer Endpunkt verwendet wird, lassen sich bedeutende Unterschiede in der Vorhersage des Überlebens feststellen. Sicher scheint aber, dass der TTCW-Endpunkt der reinen Zunahme der 6MWD überlegen ist, insofern die Definition gut gewählt ist.

Die SERAPHIN-Studie verbindet für die Krankheitsprogression viele Unterpunkte und lässt leider die Hospitalisierung außen vor. Es entstehen hierdurch verknüpfte Bedingungen, die bei einer klinischen Verschlechterung oftmals nicht gänzlich erfüllt werden. Patienten werden bei einer klinischen Verschlechterung nicht rechtzeitig erfasst. Bei einem Patientenkollektiv, welches dem klinischen Alltag entspricht, kann diese TTCW-Definition das Überleben der Patienten nicht vorhersagen.

TTCW-Definitionen müssen sensitiv sein. Hospitalisierung aufgrund einer PH-Verschlechterung stellt den führenden Unterpunkt sowohl bei der AMBITION- als auch GRIPHON-Analyse dar. Möchte man erreichen, dass der TTCW-Endpunkt die Mortalität ersetzt, so ist die nicht-elektive Hospitalisierung als Unterpunkt der Definition unverzichtbar.

Krankheitsprogression wird in allen drei Studien über die Verknüpfung der Sechsminutengehstreckenabnahme und WHO-Klasse definiert. Die Aussagekraft der Abnahme/ Änderung der 6MWD wird immer noch kontrovers diskutiert, da sie in vielen Studien keine Aussagen über das Überleben treffen kann [85, 105, 125]. Expertenmeinungen variieren hier. Unsere Analyse kommt zu dem Schluss, dass eine Trennung der Bedingungen sinnvoll ist, um die klinische Verschlechterung sensitiver erfassen zu können. Eine Abnahme der Gehstrecke soll in der TTCW-Definition mitinbegriffen sein. Die WHO-Klasse bzw. Änderung deren muss aber ebenso zum

Erreichen des Endpunktes führen. Wir schließen uns hier der Meinung von Frost et al. an, dass in der Definition „oder“ statt „und“ verwendet werden sollte [36].

Den einzelnen Komponenten der TTCW-Definition soll laut dem Welt-Symposium 2019 jeweils eine gleiche Gewichtung zukommen. Dies ist bei aktueller Definition nicht gegeben [137]. Andererseits sind die Unterpunkte Mortalität jeglicher Ursache, nicht-elektive Hospitalisierung bei PH-Verschlechterung und Erfassung der Krankheitsprogression über die Abnahme der 6MWD für die TTCW-Definition trotz des Wissens über das Ungleichgewicht empfohlen [63]. Ein TTCW-Endpunkt mit gleicher Wichtung aller Unterpunkte scheint bei oben empfohlenen Komponenten als nicht möglich. Die Problematik lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt nicht lösen.

Pulmonale Hypertonie bleibt eine seltene Erkrankung mit diversen Ursachen und letztlich heterogenem Patientengut. Stichprobenumfänge für Studien sind gering. Vergleichbare Studien wie für die Linksherzinsuffizienz mit beispielsweise circa 8000 Studienprobanden bei der Zulassung von Entresto [101] können nicht erreicht werden. Entsprechend sind Einbußen bei der Qualität der Endpunkthärte aktuell hinzunehmen. Durch eine Definition des TTCW-Endpunktes ähnlich dem Endpunkt der AMBITION-Studie kann das Langzeitüberleben von Patienten mit IPAH laut unserer Analyse vorhersagt werden. Der AMBITION-Endpunkt ist der GRIPHON- und SERAPHIN-Studie überlegen. Auch gegenüber von PVR, CI sowie der WHO-Klasse kann der Endpunkt von AMBITION seine Vorteile in der Vorhersage des Überlebens behaupten.

Für CTEPH-Patienten ist die TTCW-Definition der Studien aktuell ohne signifikante Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben geblieben. Diese Ergebnisse sind überraschend und waren so nicht zu erwarten. Passende Komponenten können durch diese Arbeit nicht ermittelt werden. Weitere Studien mit Einschluss der CTEPH-Patienten müssen dies noch zeigen und ermitteln.

Durch die strenge Selektierung der Patienten für Medikamentenzulassungsstudien ist unklar inwiefern die Wirkung der Medikamente auf ein reales Patientenkollektiv übertragen werden können. Es bedarf nach Zulassung der Wirkstoffe weiterhin großer Studien, um die Patientensicherheit zu gewährleisten. Sicherlich sind hier im Vergleich zu früheren Studien bereits Fortschritte erreicht worden. Therapienaivität als Einschlusskriterium scheint unethisch und nicht mehr zeitgemäß. Unter Berücksichtigung des Punktes 6.3 führen Einschlusskriterien dennoch zum Ausschluss vieler Patienten des klinischen Alltags.

Der Endpunkt „Zeit bis zur klinischen Verschlechterung“ kann bei bestimmter Definition das Überleben widerspiegeln. Aktuelle Therapien verlängern das Überleben der PH-

Patienten. Jedoch gilt es zu hinterfragen, ob allein eine Überlebensverlängerung ausschlaggebend für die Wirksamkeit eines Medikaments ist. Zählt nicht die Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten, auch wenn dies eventuell eine Verkürzung der Lebensdauer bedeutet? Die Lebensqualität der Patienten wird in keinem Unterpunkt der TTCW-Definition erfasst. Die Food and Drug Administration hält in den Richtlinien für die Industrie fest, dass die Zulassung eines Medikaments, welches die Symptome und Alltagskompetenz des Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III – IV) verbessert, obwohl das Überleben eventuell verkürzt wird, als akzeptabel scheint. Diskussion darüber muss stattfinden [31]. Die bisher ermittelten Scores für die Lebensqualität bei PH-Patienten benötigen lt. Sitbon noch weiterer Validierung [137]. Es würde einen großen Fortschritt bedeuten, wenn Lebensqualität von Patienten mit P(A)H sicher erfasst werden kann und sie eine entscheidende Rolle in der Zulassung neuer Medikamente spielt, obgleich dies laut LeVarge et al. als primärer Endpunkt aufgrund nicht ausreichender Interpretierbarkeit und unzufriedenstellender Validierung unerreichbar scheint [83].

6.7 Limitationen der Studie

Die Datensammlung, als auch die Analyse erfolgten retrospektiv, wodurch bei der Datenqualität gegenüber einer prospektiven klinischen Studie Nachteile zu verzeichnen sind. Bei der Baseline-Visite fehlen teilweise aufgrund dieses Modells Werte zur 6MWD, BNP und der WHO-Funktionsklasse. Weiterhin laufen die Folgeuntersuchungen nur im Rahmen des klinischen Alltags ab und sind somit nicht an ein vor der Datensammlung festgelegtes Studienprotokoll gebunden. Dadurch verteilen sich die Verlaufsdaten auf unterschiedliche Zeiträume. Bei den Rechtsherzkathetern wird bei einem Patienten erst nach 46 Monaten eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. Sicherlich spielen hier die Punkte der Invasivität, der Ablehnung durch den Patienten und begrenzte Kapazitäten im Rahmen des stationären Aufenthalts, als auch in der Verfügbarkeit von Untersuchungsterminen eine entscheidende Rolle. Das gleiche Bild fehlender Daten zeigt sich leider auch bei den Verlaufsdaten zur Gehstreckenermittlung, BNP-Werten und der WHO-Funktionsklasse. Der BNP-Laborwert wird hierbei beispielsweise nicht als Routineparameter bestimmt, sondern oftmals punktuell bei Bedarf eingesetzt. Bei Patienten, die mit Rechtsherzdekompensationszeichen wie beispielsweise Ödemen erscheinen, wird der Laborwert häufiger angefordert als bei Patienten, die sich lediglich zu einem Kontrolltermin in der Klinik einfinden.

Es kristallisiert sich bei der Datenanalyse heraus, dass der Stichprobenumfang von 141 Patienten, die natürlich zudem eine gewisse Heterogenität aufweisen, nicht in allen analytischen Methoden ausreichend ist. Vor allem bei Analysen mit dem primären SERAPHIN-Endpunkt, den im Verlauf nur neun Patienten erfüllen, müsste ein größeres Kollektiv herangezogen werden. Ebenso bei den Subgruppenanalysen ist eine größere Zahl von Patienten zu präferieren, um zuverlässigere Aussagen treffen zu können.

Bei weiteren Analysen zu diesem Thema ist ein prospektives Modell mit einer größeren Patientenzahl, geplanten Untersuchungen und somit vollständigeren Datensätzen, sowie einem gegebenenfalls längeren Beobachtungszeitraum von beispielsweise bis zu sieben oder sogar zehn Jahren, erstrebenswert. Beibehalten werden sollte die Heterogenität des Gesamtkollektivs, mit dann homogenen und größeren Subgruppen, sodass ein Patientenfeld des realen klinischen Alltags abgebildet wird und valide Aussagen zu bisher in Studien oftmals vernachlässigten PH-Patientengruppen möglich werden. Nichtsdestotrotz trifft diese Analyse eine deutliche Aussage im Hinblick auf Ersatzparameter für den harten und selten eintreffenden Endpunkt „Mortalität“ und darf in ihrer Bedeutung trotz der Limitierungen nicht unbeachtet bleiben.

7 Zusammenfassungen

7.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Klinische Studienendpunkte werden aktuell bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) kontrovers diskutiert. Aktuelle Medikamentenstudien konzentrieren sich auf ereignisgesteuerte Modelle oder auf Kombinationen von mehreren verschiedenen Kriterien. Jedoch ist noch unklar, ob die zusammengesetzten Endpunkte Aussagen bezüglich des Langzeitüberlebens beziehungsweise der Mortalität im klinischen Alltag der PH-Patienten treffen können. Hierfür werden die Endpunktkriterien der randomisiert kontrollierten Studien SERAPHIN, GRIPHON und AMBITION auf unser Patientenkollektiv angewendet.

Methoden: Wir analysierten Daten von 141 PH-Patienten (83 PAH-Patienten, 58 Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH)) der Gießener PH-Datenbank, welche eine Rechtsherzkatheteruntersuchung im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2014 hatten. Ausgewertet wird das potentielle Erreichen der Endpunkte der Vergleichsstudien im Hinblick auf das Überleben der Patienten.

Ergebnisse: 63 Patienten erfüllen die AMBITION-Endpunktkriterien, 54 erreichen den GRIPHON-Endpunkt und neun den der SERAPHIN-Studie. Alle drei Studien haben eine unbefriedigende Spezifität und Sensitivität im Vorhersagen des 3-Jahresüberlebens. Bei der Cox-Regressions- und der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich eine gute Assoziation zwischen den Endpunkten und dem Langzeitüberleben. Die Ergebnisse für die AMBITION- und GRIPHON-Studie sind statistisch hoch signifikant.

Zusammenfassung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die neuen kombinierten Studienendpunkte die Mortalität und das Langzeitüberleben der PH-Patienten wiedergeben können. Patienten, die einen Studienendpunkt erreichen, haben im Vergleich zu den Patienten, die die Endpunktkriterien nicht erfüllen, ein deutlich erhöhtes Risiko zu versterben.

7.2 Englischer Abstract

Background: Clinical trial endpoints in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients are discussed controversially. Current major PAH trials have focused on event driven endpoints or a combination of numerous surrogate parameters. However, it is still unknown if these newer endpoints are reflecting long term survival and are indicative of overall mortality of pulmonary hypertension (PH) patients in daily clinical practice. Therefore, the criteria which are used in the randomized controlled trials SERAPHIN, GRIPHON and AMBITION were applied to our cohort.

Methods: We retrospectively analyzed data from 141 PH patients (83 PAH and 58 chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)) of Giessen PH registry from January 2011 to December 2014. The relation between potential reaching of trial endpoints and survival were analyzed.

Results: 63 patients achieved the AMBITION endpoint, 54 fulfilled the GRIPHON endpoint criteria and nine patients the SERAPHIN endpoint. All three trials had an unsatisfactory specificity and sensitivity regarding the prediction of three-year survival. Cox regression and Kaplan Meier revealed a good association of the endpoints with long term survival. The results for the AMBITION and GRIPHON trial are statistically highly significant.

Conclusion: Our results indicate that the new event driven or combined clinical trial endpoints are able to mirror overall mortality and long-term survival of PAH patients. Patients who reached a trial endpoint showed a higher mortality than patients who do not fulfill the endpoint criteria.

8 Abkürzungsverzeichnis

6MWD	Sechsminutengehstrecke
Δ 6MWD	Differenz der Gehstrecken von Baseline-Visite und Verlaufswert
APAH	Assoziation mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
CHD	Angeborene Herzfehler
CI	Herzindex
CO	Herzzeitvolumen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTD	Bindegewebserkrankungen
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVP	Zentral venöser Druck
D_{LCO}	Diffusionskapazität
DZL	Deutsches Zentrum für Lungenforschung
EKG	Elektrokardiogramm
ERA	Endothelinrezeptorantagonisten
inh.	inhalativ
IPAH	Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	Intravenös
h	Stunden
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPAH	Hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie
HR	Hazard Ratio
HR-CT	Hochauflösende Computertomographie
KI	Konfidenzintervall
LTOT	Langzeitsauerstofftherapie
LTX	Lungentransplantation
MID	Kleinste relevante Unterschied
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
p	Signifikanz
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PAPm	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck

PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck/ Wedge-Druck
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PDE-5	Phosphodiesterase 5
PEA	Pulmonale Endarteiektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
p.o.	per oral
PVOD	Pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	Pulmonal vaskuläre Widerstand
RA	rechter Vorhof
RHK	Rechtsherzkatheter
s.c.	subkutan
sGC	Lösliche Guanylatzyklase
SD	Standardabweichung
SvO ₂	Zentral venöse Sättigung
t _{1/2}	Halbwertszeit
TTCW	Time to clinical worsening, Zeit bis zur klinischen Verschlechterung
VO ₂ peak	Spitzen-O ₂ -Aufnahme am Belastungsende
VE/VCO ₂	Anstieg (slope) der Ventilations-CO ₂ -Beziehung
WHO-FC	WHO-Funktionsklasse, entspricht der NHYA-Klasse

9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.....	3
Abbildung 2: Auswahl des Patientenkollektivs bei der Datensammlung.....	24
Abbildung 3: Differenz der 6MWD von Baseline- und Verlaufsvisite	28
Abbildung 4: Durchschnittliche Rechtsherzkathetermesswerte in den drei Diagnosegruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	29
Abbildung 5: Eskalationstherapie	33
Abbildung 6: Überleben therapienaiver und vortherspielter Patienten	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve – Überleben bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des AMBITION-Endpunkts.....	37
Abbildung 8: Cox-Regressions-Kurve – Überleben bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des Endpunkts der AMBITION-Studie.....	38
Abbildung 9: Überleben der IPAH-Patienten bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des AMBITION-Endpunkts.....	39
Abbildung 10: Überleben der APAH-Patienten bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des AMBITION-Endpunkts.....	39
Abbildung 11: Überleben der CTEPH-Patienten bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des AMBITION-Endpunkts.....	40
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve - Überleben bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts	44
Abbildung 13: Cox-Regressions-Kurve - Überleben bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts	45
Abbildung 14: Überleben der IPAH-Patienten bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts	46
Abbildung 15: Überleben der APAH-Patienten bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts	46
Abbildung 16: Überleben der CTEPH-Patienten bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts	47
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve - Überleben bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts.....	50
Abbildung 18: Cox-Regressions-Kurve - Überleben bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts.....	51
Abbildung 19: Überleben der IPAH-Patienten bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts.....	52

Abbildung 20: Überleben der APAH-Patienten bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts.....	52
Abbildung 21: Überleben der CTEPH-Patienten bei Erreichen/Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts.....	53
Abbildung 22: Anwendung der AMBITION-Einschlusskriterien.....	60
Abbildung 23: Anwendung der GRIPHON-Einschlusskriterien.....	60
Abbildung 24: Anwendung der SERAPHIN-Einschlusskriterien	60

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabelle der Risikoeinschätzung bei PH aus den ESC/ERS Richtlinien 2015 übersetzt ins Deutsche	7
Tabelle 2: Berücksichtigte Aspekte des Studienendpunkts klinische Verschlechterung in PH-Studien.....	14
Tabelle 3: PH-Studien mit der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung als primärem oder sekundärem Endpunkt im Überblick.....	15
Tabelle 4: Definition des primären Endpunkts der AMBITION-Studie	17
Tabelle 5: Definition des primären Endpunkts der GRIPHON-Studie	18
Tabelle 6: Definition des primären Endpunkts der SERAPHIN-Studie	20
Tabelle 7: Diagnosen des Patientenkollektivs und Zuteilung zu den Analysegruppen	26
Tabelle 8: Daten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und den Verlaufsbesuchen	27
Tabelle 9: Darstellung der durchschnittlichen Messwerte des Rechtsherzkatheters ..	30
Tabelle 10: Vortherapien	31
Tabelle 11: Therapieänderung/-erweiterung	32
Tabelle 12: AMBITION-Endpunkt	35
Tabelle 13: Kreuztabelle 3-Jahresüberleben und Erreichen/ Nicht-Erreichen des AMBITION-Endpunkts.....	36
Tabelle 14: Überleben der Subgruppen bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des AMBITION-Endpunkts	40
Tabelle 15: GRIPHON-Endpunkt	41
Tabelle 16: Kreuztabelle 3-Jahresüberleben und Erreichen/ Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts	43
Tabelle 17: Überleben der Subgruppen bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des GRIPHON-Endpunkts	47
Tabelle 18: SERAPHIN-Endpunkt	48
Tabelle 19: Kreuztabelle 3-Jahresüberleben und Erreichen/ Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts.....	49
Tabelle 20: Überleben der Subgruppen bei Erreichen/ Nicht-Erreichen des SERAPHIN-Endpunkts	53
Tabelle 21: Multivariate Cox-Analyse.....	54

10 Literaturverzeichnis

1. Allen LA, Spertus JA (2013) End points for comparative effectiveness research in heart failure. *Heart Fail Clin* 9(1):15–28. doi:10.1016/j.hfc.2012.09.002
2. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T (2006) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 98(4):525–529. doi:10.1016/j.amjcard.2006.02.061
3. Atkinson A.J., Magnuson W.G., Colburn W.A. (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3):89–95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
4. Awdish R, Cajigas H (2016) Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 21(3):223–228. doi:10.1007/s10741-015-9510-y
5. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA, JR (2000) Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 132(6):425–434
6. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A (2009) Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(1 Suppl):S55–66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
7. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD (2010) Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 137(2):376–387. doi:10.1378/chest.09-1140
8. Bajwa AA, Qureshi T, Shujaat A, Seeram V, Jones LM, Al-Saffar F, Cury JD (2015) Predicting the Need for Upfront Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 20(4):395–400. doi:10.1177/1074248414568195
9. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334(5):296–301. doi:10.1056/NEJM199602013340504

10. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RAF, Frumkin LR (2004) Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. STRIDE-1. *Am J Respir Crit Care Med* 169(4):441–447. doi:10.1164/rccm.200307-957OC
11. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N (2006) Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. STRIDE-2. *J Am Coll Cardiol* 47(10):2049–2056. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.057
12. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD (2013) Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 144(1):160–168. doi:10.1378/chest.12-2417
13. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD (2010) Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 122(2):164–172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122
14. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubin LJ (2011) Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. TRIUMPH-open label. *J Heart Lung Transplant* 30(12):1327–1333. doi:10.1016/j.healun.2011.08.019
15. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD (2012) An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 142(2):448–456. doi:10.1378/chest.11-1460
16. Boss C, Bolli MH, Gatfield J (2016) From bosentan (Tracleer(R)) to macitentan (Opsumit(R)): The medicinal chemistry perspective. *Bioorg Med Chem Lett* 26(15):3381–3394. doi:10.1016/j.bmcl.2016.06.014
17. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, Frost AE, Liou TG, Turner M, Feldkircher K, Miller DP, Elliott CG (2011) Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 140(1):19–26. doi:10.1378/chest.10-1166
18. Butland R.J.A., Pang J., Gross E.R., Woodcock A.A., Geddes D.M. (1982) Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease:1607–1608

19. Chakinala MM, Barst R (2013) From short-term benefits to long-term outcomes: the evolution of clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 3(3):507–522. doi:10.1086/674456
20. Chan SY, Loscalzo J Pulmonary Arterial Hypertension:667–686. doi:10.1016/B978-1-4377-2930-6.00056-2
21. Chenevier-Gobeaux C, Delerme S, Allo J-C, Arthaud M, Claessens Y-E, Ekindjian OG, Riou B, Ray P (2008) B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. *Clin Biochem* 41(13):1049–1054. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.05.012
22. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, Olivieri D (2006) Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respir Med* 100(9):1573–1578. doi:10.1016/j.rmed.2006.01.001
23. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L., Enright P.L., MacIntyre N.R., McKay R.T., Johnson D., Wanger J.S, Zeballos R.J., Bittner V, Mottram C. (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166(1):111–117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102
24. CTEPH_epi_netherlands
25. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115(5):343–349
26. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellemkjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, Perrot M de, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Dartevelle P, Mayer E, Simonneau G (2016) Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 133(9):859–871. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
27. Denton CP, Avouac J, Behrens F, Furst DE, Foeldvari I, Humbert M, Huscher D, Kowal-Bielecka O, Matucci-Cerinic M, Nash P, Opitz CF, Pittrow D, Rubin LJ, Seibold JR, Distler O (2011) Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: why disease-specific composite endpoints are needed. *Arthritis Res Ther* 13(3):114. doi:10.1186/ar3346
28. Dolgin M (Hrsg) (1994) Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels, 9. Aufl. A Little, Brown handbook. Little Brown and Co, Boston, Mass.

29. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA (2012) Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 40(3):596–603. doi:10.1183/09031936.00101211
30. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL (2015) Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant* 34(3):362–368. doi:10.1016/j.healun.2014.08.020
31. FDA/CDER/MCCRAYK Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry
32. Fleming TR, Powers JH (2012) Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med* 31(25):2973–2984. doi:10.1002/sim.5403
33. Freed BH, Collins JD, Francois CJ, Barker AJ, Cuttica MJ, Chesler NC, Markl M, Shah SJ (2016) MR and CT Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 9(6):715–732. doi:10.1016/j.jcmg.2015.12.015
34. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM (2013) Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 143(2):315–323. doi:10.1378/chest.12-0270
35. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, Robbins IM, Shapiro S, Tapson VF, Zwicke D, DeMarco T, Schilz R, Rubenfire M, Barst RJ (2005) The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol* 43(1):36–39. doi:10.1016/j.vph.2005.03.003
36. Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD (2013) Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest* 144(5):1521–1529. doi:10.1378/chest.12-3023
37. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD (2012) Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 126(3):349–356. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890
38. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. SUPER-1. *N Engl J Med* 353(20):2148–2157. doi:10.1056/NEJMoa050010
39. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin

- LJ (2008) 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* 117(23):3010–3019. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
40. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A (2009) A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 30(4):394–403. doi:10.1093/eurheartj/ehp022
 41. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ (2009) Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *PHIRST. Circulation* 119(22):2894–2903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274
 42. Galie N, Simonneau G, Barst RJ, Badesch D, Rubin L (2010) Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension: results and implications. *Curr Opin Pulm Med* 16 Suppl 1:S11-9. doi:10.1097/01.mcp.0000370206.61003.7e
 43. Galie N, Palazzini M, Manes A (2010) Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 31(17):2080–2086. doi:10.1093/eurheartj/ehq152
 44. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A (2013) Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D60-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.031
 45. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery J-L, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ (2015) Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 373(9):834–844. doi:10.1056/NEJMoa1413687
 46. Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery J-L, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ (2015) Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. APPENDIX. *N Engl J Med* 373(9):834–844. doi:10.1056/NEJMoa1413687
 47. Galie N, Muller K, Scalise A-V, Grunig E (2015) PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 45(5):1314–1322. doi:10.1183/09031936.00105914
 48. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L et al (2016) 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* 37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317

49. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G (2008) Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study). A double-blind, randomised controlled trial. *EARLY-Studie. The Lancet* 371(9630):2093–2100. doi:10.1016/S0140-6736(08)60919-8
50. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV (2019) Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 53(1). doi:10.1183/13993003.01889-2018
51. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, Franco OH, Hofman A, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA (2017) The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. doi:10.1016/j.healun.2017.02.016
52. Ghofrani H-A, Humbert M (2014) The role of combination therapy in managing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 23(134):469–475. doi:10.1183/09059180.00007314
53. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C (2013) Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *CHEST. N Engl J Med* 369(4):319–329. doi:10.1056/NEJMoa1209657
54. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C (2013) Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 369(4):319–329. doi:10.1056/NEJMoa1209657
55. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ (2013) Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369(4):330–340. doi:10.1056/NEJMoa1209655
56. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ (2013) Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369(4):330–340. doi:10.1056/NEJMoa1209655

57. Ghofrani H-A, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch J-P, Wilkins MR, Klinger JR (2016) Riociguat: Mode of action and clinical development in pulmonary hypertension. *Chest*. doi:10.1016/j.chest.2016.05.024
58. Ghosh RK, Ball S, Das A, Bandyopadhyay D, Mondal S, Saha D, Gupta A (2016) Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension: Most updated evidence from recent Preclinical and Clinical studies. *J Clin Pharmacol*. doi:10.1002/jcph.834
59. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP (2009) Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest* 135(1):137–142. doi:10.1378/chest.07-0275
60. Gomberg-Maitland M (2008) Traditional and alternative designs for pulmonary arterial hypertension trials. *Proc Am Thorac Soc* 5(5):610–616. doi:10.1513/pats.200803-024SK
61. Gomberg-Maitland M, Dufton C, Oudiz RJ, Benza RL (2011) Compelling evidence of long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension? A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 57(9):1053–1061. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.020
62. Gomberg-Maitland M, Bull TM, Sagar R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, Grimminger F, Rainisio M, Stewart DJ, Stockbridge N, Ventura C, Ghofrani AH, Rubin LJ (2013) New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D82-91. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.026
63. Hassoun PM, Nikkho S, Rosenzweig EB, Moreschi G, Lawrence J, Teeter J, Meier C, Ghofrani AH, Minai O, Rinaldi P, Michelakis E, Oudiz RJ (2013) Updating clinical endpoint definitions. *Pulm Circ* 3(1):206–216. doi:10.4103/2045-8932.109920
64. Herold G (Hrsg) (2015) *Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Selbstverl., Köln
65. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J (1984) Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1(8385):1046–1047
66. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spiekeroetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H (2000) Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 342(25):1866–1870. doi:10.1056/NEJM200006223422503
67. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J (2006) Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *COMBI. Eur Respir J* 28(4):691–694. doi:10.1183/09031936.06.00057906

68. Hoeper MM (2015) Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 24(136):272–282. doi:10.1183/16000617.00001015
69. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB (2013) Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D42-50. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032
70. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier J-F, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G (2006) Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173(9):1023–1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
71. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, Parent F, Savale L, Natali D, Gunther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier J-F, Habib G, Gressin V, Jing Z-C, Souza R, Simonneau G (2010) Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 36(3):549–555. doi:10.1183/09031936.00057010
72. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier J-F, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jais X, Montani D, Souza R, Simonneau G (2010) Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 122(2):156–163. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
73. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, Grimminger F, He J-G, Riemekasten G, Vizza CD, Boeckenhoff A, Meier C, Oliveira Pena J de, Denton CP (2016) Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2015-209087
74. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH (1989) Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*:407–415
75. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E (2013) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D92-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.024
76. Klok F.A., Huisman M.V. (2010) Epidemiology and management of CTEPH
77. Klose H, Opitz C, Bremer H, Ewert R, Bonderman D, Rosenkranz S, Seeger W, Schmeisser A, Harbaum L, Buerke M, Ghofrani HA, Borst MM, Leuchte HH, Lange TJ, Behr J, Ulrich S, Lang I, Olschewski H, Gall H, Kabitz H-J, Kleber F-X, Held M,

- Hoepfer MM, Grunig E (2014) Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH). *Dtsch Med Wochenschr* 139 Suppl 4:S142-50. doi:10.1055/s-0034-1387489
78. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34(4):888–894. doi:10.1183/09031936.00145608
79. Kovacs G, Pienn M, Grunig E, Mereles D, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Kruck I, Bruch L, Blindt R, Holt S, Sinn L, Sorichter S, Winkler J, Olschewski H (2014) Modern imaging methods in the management of pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 139 Suppl 4:S121-5. doi:10.1055/s-0034-1387484
80. Krishnan U, Horn EM (2016) A Contemporary Approach to Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Atheroscler Rep* 18(9):58. doi:10.1007/s11883-016-0608-z
81. Kuntz M, Leiva-Juarez MM, Luthra S (2016) Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Endothelin Receptor Antagonists for Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 194(5):723–732. doi:10.1007/s00408-016-9928-6
82. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, Hamamoto T, Yamada T, Okubo K, Kuwabara K (2007) 2-(4-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)aminobutoxy-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther* 322(3):1181–1188. doi:10.1124/jpet.107.124248
83. LeVarge BL, Channick RN (2015) The changing paradigm in pulmonary hypertension trials: longer duration, new endpoints. *Curr Opin Pulm Med* 21(5):438–445. doi:10.1097/MCP.0000000000000197
84. Macaulay TE, Covell MB, Pogue KT (2016) An Update on the Management of Pulmonary Arterial Hypertension and the Pharmacist's Role. *J Pharm Pract* 29(1):67–76. doi:10.1177/0897190015615902
85. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, Tognoni G (2007) A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 153(6):1037–1047. doi:10.1016/j.ahj.2007.02.037
86. Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, Peacock WF, Yoshimura M, Suzuki T, Tsutamoto T, Filippatos GS, Saito Y, Seino Y, Minamino N, Hirata Y, Mukoyama M, Nishikimi T, Nagai R (2011) Japanese-Western Consensus Meeting on Biomarkers. *Int. Heart J.* 52(5):253–265. doi:10.1536/ihj.52.253
87. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA (2012) The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 186(5):428–433. doi:10.1164/rccm.201203-0480OC

88. McCullagh B, Girgis RE (2010) Exercise as an end-point in pulmonary hypertension trials. *Int J Clin Pract Suppl* (165):4–6. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02231.x
89. McGlinchey N, Peacock AJ (2014) Endpoints in PAH clinical trials in the era of combination therapy: how do we decide whether something is working without going bankrupt? *Drug Discov Today* 19(8):1236–1240. doi:10.1016/j.drudis.2014.04.020
90. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A, Lemarie J-C, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G, Hoeper MM (2015) Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. COMPASS-2. *Eur Respir J* 46(2):405–413. doi:10.1183/13993003.02044-2014
91. McLaughlin VV, Suissa S (2010) Prognosis of pulmonary arterial hypertension: the power of clinical registries of rare diseases. *Circulation* 122(2):106–108. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.963983
92. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn G (2004) Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 126(1 Suppl):78S-92S. doi:10.1378/chest.126.1_suppl.78S
93. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ (2006) Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. STEP-1. *Am J Respir Crit Care Med* 174(11):1257–1263. doi:10.1164/rccm.200603-358OC
94. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J (2009) ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 53(17):1573–1619. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.004
95. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, Gibbs JSR, Kim NH, Oudiz RJ, Peacock A, Provencher S, Sitbon O, Tapson VF, Seeger W (2009) End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(1 Suppl):S97-107. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.007
96. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W (2010) Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. TRIUMPH. *J Am Coll Cardiol* 55(18):1915–1922. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.027

97. McLaughlin VV, Davis M, Cornwell W (2011) Pulmonary arterial hypertension. *Curr Probl Cardiol* 36(12):461–517. doi:10.1016/j.cpcardiol.2011.08.002
98. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapson VF, Sitbon O (2013) Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D73-81. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.034
99. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M (2015) Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 65(18):1976–1997. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.540
100. McLaughlin VV, Hoeper MM, Channick RN, Chin KM, Delcroix M, Gaine S, Ghofrani H-A, Jansa P, Lang IM, Mehta S, Pulido T, Sastry BKS, Simonneau G, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Tapson VF, Perchenet L, Preiss R, Verweij P, Rubin LJ, Galiè N (2018) Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *J Am Coll Cardiol* 71(7):752–763. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.010
101. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
102. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K (2000) 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* 161(2 Pt 1):487–492. doi:10.1164/ajrccm.161.2.9906015
103. Monaco TJ, Davila CD (2016) Safety, efficacy, and clinical utility of macitentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drug Des Devel Ther* 10:1675–1682. doi:10.2147/DDDT.S88612
104. Moser KM, Bloor CM (1993) Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 103(3):685–692. doi:10.1378/chest.103.3.685
105. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM (2012) The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 39(3):589–596. doi:10.1183/09031936.00092311
106. OKADA O, TANABE N, YASUDA J, YOSHIDA Y, KATOH K, YAMAMOTO T, KURIYAMA T (1999) Prediction of Life Expectancy in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. A Retrospective Nationwide Survey from 1980-1990. *Intern. Med.* 38(1):12–16. doi:10.2169/internalmedicine.38.12

107. Oliveira NC de, dos Santos Sabbag LM, Ueno LM, Souza RBC de, Borges CL, Sa Pinto AL de, Lima FR (2007) Reduced exercise capacity in systemic sclerosis patients without pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol* 36(6):458–461. doi:10.1080/03009740701605889
108. Olschewski H, Simonneau G, Galie N (2002) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *ACC Current Journal Review* 11(6):19. doi:10.1016/S1062-1458(02)00905-4
109. Oudiz RJ, Brundage BH, Galie N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, Chan M, Beardsworth A, Barst RJ (2012) Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol* 60(8):768–774. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.004
110. Parikh KS, Rajagopal S, Arges K, Ahmad T, Sivak J, Kaul P, Shah SH, Tapson V, Velazquez EJ, Douglas PS, Samad Z (2015) Use of outcome measures in pulmonary hypertension clinical trials. *Am Heart J* 170(3):419-29.e3. doi:10.1016/j.ahj.2015.06.010
111. Peacock A, Naeije R, Galie N, Reeves JT (2004) End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *Eur Respir J* 23(6):947–953
112. Peacock A, Keogh A, Humbert M (2010) Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. *Curr Opin Pulm Med* 16 Suppl 1:S1-9. doi:10.1097/01.mcp.0000370205.22885.98
113. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, Perrot M de, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G (2011) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 124(18):1973–1981. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
114. Preston IR, Suissa S, Humbert M (2013) New perspectives in long-term outcomes in clinical trials of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 22(130):495–502. doi:10.1183/09059180.00006413
115. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani H-A, Jansa P, Jing Z-C, Le Brun F-O, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G (2013) Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369(9):809–818. doi:10.1056/NEJMoa1213917
116. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani H-A, Jansa P, Jing Z-C, Le Brun F-O, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon

- O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G (2013) Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369(9):809–818. doi:10.1056/NEJMoa1213917
117. Pullamsetti SS, Schermuly R, Ghofrani A, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W (2014) Novel and emerging therapies for pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 189(4):394–400. doi:10.1164/rccm.201308-1543PP
118. Rich S, Dantzker D.R., Ayres S.M., Bergofsky E.H., Brundage BH, Detre K.M., Fishman A, Goldring R.M., Groves BM, Koerner SK, Levy P.C., Reid L.M., Vreim C.E., Williams G.W. (1987) Primary Pulmonary Hypertension: A National Prospective Study. NIH-registry
119. Rich S (2012) The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 60(13):1202–1203. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.080
120. Richter MJ, Gall H, Tello K, Sommer N, Seeger W, Grimminger F, Ghofrani HA (2015) Medical treatment of pulmonary hypertension: what's new? *Internist (Berl)* 56(5):573–582. doi:10.1007/s00108-015-3693-0
121. Rubin L, Simonneau G (2010) Perspective on the optimal endpoints for pulmonary arterial hypertension trials. *Curr Opin Pulm Med* 16 Suppl 1:S43-6. doi:10.1097/01.mcp.0000370210.53379.b3
122. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W (1990) Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 112(7):485–491
123. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ (2002) Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *BREATHE-1*. *ACC Current Journal Review* 11(5):30. doi:10.1016/S1062-1458(02)00782-1
124. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galie N, Simonneau G, Ghofrani HA, Oakes M, Layton G, Serdarevic-Pehar M, McLaughlin VV, Barst RJ (2011) Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest* 140(5):1274–1283. doi:10.1378/chest.10-0969
125. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P (2012) Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 60(13):1192–1201. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.083
126. Scott LJ (2016) Selexipag: First Global Approval. *Drugs* 76(3):413–418. doi:10.1007/s40265-016-0549-4

127. Shah SJ (2012) Pulmonary hypertension. *JAMA* 308(13):1366–1374. doi:10.1001/jama.2012.12347
128. Shah SJ, M.D. Pulmonary Hypertension 2012:1366–1374
129. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ (2002) 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* 165(6):800–804. doi:10.1164/ajrccm.165.6.2106079
130. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A (2004) Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43(12 Suppl S):5S-12S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.037
131. Simonneau G (2008) Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *PACES. Ann Intern Med* 149(8):521. doi:10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004
132. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing Z-C, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(1 Suppl):S43-54. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.012
133. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karloci K, Galie N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giorgino R, Lang IM (2012) Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 40(4):874–880. doi:10.1183/09031936.00137511
134. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R (2013) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D34-41. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029
135. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, Ghofrani H-A, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV (2015) Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 373(26):2522–2533. doi:10.1056/NEJMoa1503184
136. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, Ghofrani H-A, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV (2015) Selexipag for the Treatment of

- Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 373(26):2522–2533. doi:10.1056/NEJMoa1503184
137. Sitbon O, Gombert-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M, Stockbridge NL, Wilkins MR, Zamanian RT, Rubin LJ (2019) Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 53(1). doi:10.1183/13993003.01908-2018
138. Snow JL, Kawut SM (2007) Surrogate end points in pulmonary arterial hypertension: assessing the response to therapy. *Clin Chest Med* 28(1):75-89, viii. doi:10.1016/j.ccm.2006.11.005
139. Statistisches Bundesamt (14.11.16) Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse des Mikrozensus 2013. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>
140. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, Gallop R, Christie J, Hansen-Flaschen J, Palevsky H (2005) Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 6:92. doi:10.1186/1465-9921-6-92
141. Tamura Y, Channick RN (2016) New paradigm for pulmonary arterial hypertension treatment. *Curr Opin Pulm Med* 22(5):429–433. doi:10.1097/MCP.0000000000000308
142. Tapson VF, Humbert M (2006) Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 3(7):564–567. doi:10.1513/pats.200605-112LR
143. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB, Frost AE, Shapiro SM, Laliberte K, Sigman J, Arneson C, Galie N (2012) Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *FREEDOM-C. Chest* 142(6):1383–1390. doi:10.1378/chest.11-2212
144. Tapson VF, Jing Z-C, Xu K-F, Pan L, Feldman J, Kiely DG, Kotlyar E, McSwain CS, Laliberte K, Arneson C, Rubin LJ (2013) Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *FREEDOM-C2. Chest* 144(3):952–958. doi:10.1378/chest.12-2875

145. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M (2010) Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 35(5):1079–1087. doi:10.1183/09031936.00072709
146. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL (2018) Pulmonary arterial hypertension. Pathogenesis and clinical management. *BMJ* 360:j5492. doi:10.1136/bmj.j5492
147. Vachiery J-L, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, Marco T de, Galie N, Ghio S, Gibbs JSR, Martinez F, Semigran M, Simonneau G, Wells A, Seeger W (2013) Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D100-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.033
148. Vachiery J-L, Hoeper MM, Peacock AJ, Sitbon O, Cheli M, Church C, Olsson KM, Palazzini M, Waterhouse B, Langley J, Galie N (2016) Ambrisentan use for pulmonary arterial hypertension in a post-authorization drug registry: The VOLibris Tracking Study. *J Heart Lung Transplant*. doi:10.1016/j.healun.2016.04.013
149. Waxman AB, Farber HW (2015) Using Clinical Trial End Points to Risk Stratify Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 132(22):2152–2161. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012328
150. Wieteska M, Biederman A, Kurzyna M, Dyk W, Burakowski J, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Fijalkowska A, Szatkowski P, Torbicki A (2016) Outcome of Medically Versus Surgically Treated Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost* 22(1):92–99. doi:10.1177/1076029614536604
151. Wilkens H, Lang I, Blankenburg T, Grohe C, Guth S, Held M, Klepetko W, Konstantinides S, Kramm T, Kruger U, Lankeit M, Schafers HJ, Seyfarth HJ, Mayer E (2014) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--a position paper. *Dtsch Med Wochenschr* 139(43):2204–2206. doi:10.1055/s-0034-1370219
152. Wilkens H, Konstantinides S, Lang I, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, Grgic A, Grohe C, Guth S, Held M, Hinrichs J, Hoeper MM, Klepetko W, Kramm T, Kruger U, Lankeit M, Meyer BC, Olsson KM, Schafers H-J, Schmidt M, Seyfarth HJ, Ulrich S, Wiedenroth CB, Mayer E (2016) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kolner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 141(S 01):S62-S69. doi:10.1055/s-0042-114529
153. Wu G, Sanderson B, Bittner V (2003) The 6-minute walk test. How important is the learning effect? *Am Heart J* 146(1):129–133. doi:10.1016/S0002-8703(03)00119-4
154. Yaku H, Ozasa N, Morimoto T et al (2018) Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in

Contemporary Real Clinical Practice in Japan - Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J* 82(11):2811–2819. doi:10.1253/circj.CJ-17-1386

11 Ethikvotum

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Prof. Dr. A. Ghofrani
Med. Klinik II
Klinikstr. 33
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470 / 47660

Fax: (0641)99-42479

E-Mail: ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, den 7. Juli 2016

Az: Dr. Kr./

Votum der Ethik-Kommission

Sehr geehrter Herr Prof. Ghofrani,

Lieber Herr Ghofrani,

das Projekt: 126/16 "Individualisierte Therapie bei pulmonaler Hypertonie - Betrachtung klinischer Studienendpunkte." wurde in der Sitzung am 30.06.16 erörtert. Dabei wurden keine rechtlichen oder wissenschaftlichen Mängel festgestellt. Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung mit der Prüfung klinischer Studienendpunkte aus bereits abgeschlossenen AMG-Studien zur pulmonalen Hypertonie. Dabei soll untersucht werden, inwieweit die Ein- und Ausschlusskriterien dieser klinischen Studien auf das komplette Krankengut mit pulmonaler Hypertonie ("real-life" Patienten) angewendet werden können, und inwieweit die in diesen Studien gesetzten Endpunkte (z. B. Long-term survival) erreicht und vorhergesagt werden können. Das Projekt ist klinisch außerordentlich wichtig, da eine Aussage über die eventuelle Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der klinischen Studien und der klinischen Realität zu erwarten ist. Deshalb empfiehlt die Kommission, besonderes Augenmerk auf die angewendeten statistischen Auswertemethoden zu legen und eventuell diesbezüglich Kontakt mit den Medizinstatistikern aufzunehmen, um diesen Bereich methodisch zu konsolidieren.

Die Ethik-Kommission hat ungeachtet dessen keinerlei Einwände, das Projekt kann durchgeführt werden.

Mit freundlichen Grüßen

[Handwritten signature]
Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

12 Publikationsverzeichnis, Auflistung Kongressbeitrag

Kurzvortrag auf dem 58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) in Stuttgart vom 22.03.2017 bis 25.03.2017

13 Ehrenwörtliche Erklärung

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.“

Ort, Datum

Unterschrift

14 Danksagung

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. med. A. Ghofrani und PD Dr. Dr. med. Henning Gall für die Überlassung dieses Disserationthemas.

Für seine unermüdliche Motivation und mitreißende Begeisterung auf dem Forschungsgebiet der pulmonalen Hypertonie, für seine unendliche Geduld bei der statistischen Auswertung der Daten und für die zuverlässige und professionelle Betreuung während der gesamten Zeit möchte ich mich gesondert nochmals bei PD Dr. Dr. med. Henning Gall bedanken.

Weiterhin spreche ich meinen herzlichen Dank an Dr. med. Khodr Tello für seine Unterstützung bei der Präsentation auf dem 58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. aus.

Auch das gesamte Team der Ambulanz für pulmonale Hypertonie muss an dieser Stelle erwähnt werden. Ich danke Euch für die selbstverständliche Integration in Eure „Mannschaft“ und für die vielen positiven Erfahrungen im Ambulanzalltag. Einzelnen zu erwähnen gilt es für mich Susanne Wissgott, die mir als erfahrene Intensivschwester das saubere und exakte Arbeiten im Rechtsherzkatheter beigebracht hat. Von den vielen Tricks und Tipps habe ich bisher nicht nur einmal profitiert! Nicht zu vergessen ist auch Hans-Martin Stenger, der einen stets sicher in die Abläufe der Spiroergometrie eingelernt hat.

Besonderen Dank muss ich hier auch noch meinen Eltern, meinem Onkel und Julian aussprechen.

Danke Mama für die unermüdliche Ermutigung, wenn meine Motivation nachließ und für die zunehmende Strenge in deinem Unterton, wenn das geduldige Zureden vergebens war. Danke auch an meinen Papa, der mich ab und zu auch an eine Pause erinnerte und für frische Luft plädierte. Danke an meinen Onkel, der nach seiner Arbeit mit Adleraugen Korrektur las.

Danke an Julian, der mich stets für jeden Fortschritt meiner Arbeit lobte, mich motivierte dranzubleiben und mich immer wieder daran erinnerte, dass das Licht am Ende des Tunnels zu sehen ist.

DANKE.