

**Langzeitbeobachtung der Therapie mit
inhalativem Treprostinil bei Patienten mit
pulmonaler Hypertonie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Justus – Liebig – Universität Gießen

vorgelegt von René Edelmann
aus Ludwigsfelde

Gießen 2014

Aus der medizinischen Klinik II
des Zentrums Innere Medizin

Leiter: Prof. Dr. med. Werner Seeger

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Voswinckel

Gutachter: Prof. Dr. Seeger

Tag der Disputation: 23.05.2014

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

Lebe, als würdest du morgen sterben.

Lerne, als lebest du für immer.

(Maria Mitchell)

Es sei anmerkend darauf hingewiesen, dass aus Gründen der besseren Schreib- und Lesbarkeit durchgängig auf die ausdrückliche Nennung beider Geschlechtsformen zugunsten des generischen Maskulinums verzichtet worden ist. Selbstverständlich sind in diesen Fällen immer Frauen und Männer gemeint.

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	„six minute walk test“ Sechs-Minuten-Gehtest
Abb.	Abbildung
APAH	assoziierte Formen der pulmonal arteriellen Hypertonie
AZ	Atemzüge
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CO	Kohlenmonoxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
EDTA	Ethylendiamin-tetraacetat
ET	Endothelin-1
FPAH	familiäre pulmonal arterielle Hypertonie
HZV	Herzeitvolumen
IPAH	idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PAP	pulmonal arterieller Druck
PAPm	pulmonal arterieller Mitteldruck
PAPs	systolischer pulmonal arterieller Druck
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAWP	pulmonal arterieller „Wedgedruck“ = pulmonal arterieller Verschlussdruck
PCH	pulmonal kapilläre Hämangiomasose
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck

PCP	pulmonal kapillärer Druck
PCWP	pulmonal kapillärer Verschlußdruck
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
PH	pulmonale Hypertonie
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SEM	Standardabweichung des Mittelwert
Tab.	Tabelle
TLCoc	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
TRIUMPH	T Reprostinil Sodium I nhalation U sed in the M anagement of P ulmonary Arterial H ypertension
TXA₂	Thromboxan
T001	TRIUMPH-Studie 001
T005	TRIUMPH-Studie 005
VC	Vitalkapazität
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation

Gliederung	
Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	7
1.1 Pulmonale Hypertonie	7
1.2 Definition und Klassifikation	7
1.2.1 Klinische Symptomatik	12
1.3 Sechs-Minuten-Gehtest	13
1.4 Pathogenese	14
1.5 Therapie	16
1.5.1 Therapie mit Prostazyklin bei PAH	18
1.5.2 Studienmedikament Treprostinil	20
1.5.3 Pathophysiologie und Anwendungsform	22
1.5.4 Vorteile der inhalativen Applikation von Prostazyklin	23
1.6 Ziel dieser Arbeit	24
2 Material und Methodik	25
2.1 Patienten	25
2.1.1 Patientenkollektive	25
2.1.2 Die Studie TRIUMPH 005	25
2.1.2.1 Einschlusskriterien	25
2.1.2.2 Ausschlusskriterien	26
2.1.3 Die Studie TRIUMPH 001	27
2.1.3.1 Einschlusskriterien	27
2.1.3.2 Ausschlusskriterien	28
2.1.4 Vorgehen in der vorliegenden Studie	30
2.1.5 Einverständniserklärung	30
2.1.6 Aktenzeichen der Genehmigung durch die Ethik-Kommission	30

2.1.7 Studienaufbau	30
2.2 Messparameter	31
2.2.1 Dosierung	31
2.2.2 Wegstrecke	31
2.2.3 NYHA	32
2.2.4 Lungenfunktionsdiagnostik	32
2.2.4.1 Durchführung der Lungenfunktion	32
2.2.5 Lungenfunktionsparameter	34
2.3 Blutgasanalyse	34
2.3.1 Vorgehen bei der Blutgasanalyse	34
2.3.2 Blutgasmesswerte	35
2.4 Labordiagnostik	35
2.4.1 Laborparameter	35
2.5 Begleitmedikationen	36
2.6 Nebenwirkungen	36
2.7 Dokumentation und Datenerhebung	36
2.8 Statistische Auswertung	36
3 Ergebnisse	37
3.1 Übersicht	37
3.2 Anthropometrische Daten	38
3.3 demographische Daten	39
3.4 Medikamentendosierung	40
3.4.1 Treprostinil Dosis für TRIUMPH 005	40
3.4.2 Treprostinil Dosis für TRIUMPH 001	40
3.5 Überlebensrate	41
3.5.1 Überlebenszeit der Studienteilnehmer für TRIUMPH 005	41
3.5.2 Überlebenszeit der Studienteilnehmer für TRIUMPH 001	42

3.6 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)	43
3.6.1 Sechs-Minuten-Gehtest der Studienteilnehmer für TRIUMPH 005	43
3.6.1.1 Differenzwerte des Sechs-Minuten-Gehtests für TRIUMPH 005	43
3.6.1.2 Differenzwerte des Sechs-Minuten-Gehtests für TRIUMPH 005 mit Begleitmedikation	44
3.6.2 Sechs-Minuten-Gehtest der Studienteilnehmer für TRIUMPH 001	45
3.6.2.1 Differenzwerte des Sechs-Minuten-Gehtests für TRIUMPH 001	45
3.6.2.2 Differenzwerte des Sechs-Minuten-Gehtests für TRIUMPH 001 mit Begleitmedikation	46
3.7 New York Heart Assoziation (NYHA)	47
3.7.1 NYHA-Klassifikation der Studienteilnehmer für TRIUMPH 005	47
3.7.2 NYHA-Klassifikation der Studienteilnehmer für TRIUMPH 001	48
3.8 Lungenfunktion	49
3.8.1 Ein-Sekundenkapazität für TRIUMPH 001 und TRIUMPH 005 im Verlauf	49
3.8.2 Ein-Sekundenausatemungskapazität (FEV1) in Bezug auf die Vitalkapazität	50
3.8.3 Residualvolumen	51
3.8.4 Vitalkapazität	52
3.9 Blutgasanalyse	53
3.10 Klinische Laborparameter	54
3.10.1 Leukozytenanzahl	54
3.10.2 Hämoglobin	55
3.10.3 Creatinin	56
3.10.4 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	57
3.10.5 C-reaktives Protein (CRP)	58
3.10.6 Brain Natriuretic Peptide (BNP)	59

3.11 Begleitmedikation	60
3.12 Nebenwirkungen	61
3.12.1 Serious Adverse Event	62
4 Diskussion	63
4.1 Methodenkritik	64
4.2 Patienten	66
4.3 Überlebensrate	67
4.4 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)	69
4.5 NYHA-Klassifikation	71
4.6 Lungenfunktion	73
4.7 Laborparameter	75
4.8 Nebenwirkungen	78
5 Zusammenfassung	80
5.1 Zusammenfassung	80
5.2 Summary	82
6 Literaturverzeichnis	84
7 Anhang	98
7.1 Abbildungsverzeichnis	98
7.2 Tabellenverzeichnis	100
7.3 Auflistung aller Nebenwirkungen	101
7.4 Danksagungen	104
7.5 Lebenslauf	105
8 Publikation	107

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine sehr schwere, seltene und bis heute immer noch tödlich verlaufende Erkrankung. Weltweit leiden bis zu 100 Millionen Menschen daran [1]. Frauen im jüngeren und mittleren Lebensalter sind besonders betroffen [2]. Sie erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer mit einer besonderen Häufung in den ersten Monaten nach der Entbindung [3]. So wird zum Beispiel die Inzidenz der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit 2 Fällen pro Million Einwohner pro Jahr angegeben [4].

1.2 Definition und Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie ist definiert als Erhöhung des pulmonal arteriellen Mitteldrucks (PAPm) auf über ≥ 25 mmHg in Ruhe [5,6]. Gleichzeitig herrscht ein normaler pulmonal kapillarer Verschlussdruck (PCWP < 15 mmHg) und ein normales oder reduziertes Herzzeitvolumen (HZV) [7,8]. Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), der sich aus dem pulmonal vaskulären Druck und dem Herzzeitvolumen ergibt, ist auf über 3 mmHg/l/min (Wood-Einheiten) angestiegen [5]. Diese Werte werden bei der invasiven Messung mithilfe eines Rechtsherzkatheters ermittelt. Als normal gelten Werte ≤ 20 mmHg [9,10,11]. Meist erfolgt die initiale Diagnose anhand der nicht invasiven Echokardiographie. Bei dieser Methode wird aber nicht der pulmonal arterielle Mitteldruck (PAPm), sondern der systolische pulmonal arterielle Druck (PAPs) gemessen. Nach diesen echokardiographischen Kriterien ist die pulmonale Hypertonie definiert als Erhöhung des PAPs > 35 mmHg in Ruhe [7,12]. (siehe Tab.1-1)

Schweregrad der PH	NYHA	Echokardiographie (PAPs)	Rechtsherzkatheter (PAPm)
Latent			21-25 mmHg (in Ruhe)
Leicht	I	35-50 mmHg	> 25 mmHg (in Ruhe) PVR > 3 mmHg/l/min (WE)
Mittel	II	> 50 mmHg	> 35 mmHg
Schwer	III	RV-Funktion↓↓*	SvO ₂ < 60 %
Sehr schwer	IV	RV-Funktion↓↓↓**	SvO ₂ < 50 % RAP > 15 mmHg

Tabelle 1-1: Definition der pulmonalen Hypertonie 2008 (modifiziert nach Dana Point/Kalifornien) [13,14]

PH=pulmonale Hypertonie, NYHA=New York Heart Association, PAPs=systolischer pulmonal arterieller Druck (gemessen durch die Echokardiographie), PAPm=pulmonal arterieller Mitteldruck (gemessen durch Rechtsherzkatheteruntersuchung), PVR =pulmonaler Gefäßwiderstand, WE=Wood-Einheiten (pulmonal vaskulärer Widerstand definiert als das Verhältnis der Druckdifferenz zwischen A. pulmonalis und linkem Atrium zum pulmonalen Blutfluss. Der pulmonal vaskuläre Widerstand wird in R units (resistance units) oder nach dem Erstbeschreiber Wood in Wood-Einheiten gemessen. Die Einheit lautet mmHg/l/min), RV-Funktion=rechte Ventrikel-Funktion, SvO₂=gemischt venöse Sättigung, RAP=mittlerer rechtsatrialer Druck, *↓↓=mittelgradig eingeschränkt, **↓↓↓=stark eingeschränkt

Eine leichte pulmonale Hypertonie findet sich in der Regel bei guter rechtsventrikulärer Funktion und einem pulmonalen Mitteldruck bis 35 mmHg bzw. einem systolischen Druck bis 50 mmHg. Oberhalb dieser Werte ist die pulmonale Hypertonie mindestens "Mittel". Von einer schweren pulmonalen Hypertonie spricht man, wenn eine rechtsventrikuläre Insuffizienz (zentralen Venendruck > 9 mmHg) und ein schon in Ruhe reduziertes Herzzeitvolumen besteht [3]. Dabei kommt es zu einer massiven Erhöhung der pulmonalen Druckwerte (PAPm > 40 mmHg), wobei die Patienten kaum noch belastbar sind [15]. Dies ist mit einer schlechten Prognose verbunden [16].

Neben der Echokardiographie und dem Rechtsherzkatheter werden noch weitere Untersuchungen, wie Lungenfunktionsuntersuchungen, Spiroergometrie, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Röntgenaufnahmen des Thorax, Elektrokardiographie, Pulmonalis-Angiographie und Computertomographie zur umfassenden Diagnostik durchgeführt [3,17].

Im Rahmen des vierten World Symposium on Pulmonary Hypertension in Dana Point 2008 erfolgte eine Klassifizierung der Erkrankung in fünf Untergruppen. Dabei bildet die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) die Gruppe 1 der PH [1]. (siehe Tab.1-2)

Gruppe 1: pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Die PAH ist durch Vasokonstriktion, Inflammation, pulmonale Arteriopathie und Thrombose gekennzeichnet. Aus diesen auf endothelialer Fehlfunktion basierenden Mechanismen resultiert ein erhöhter pulmonaler vaskulärer Widerstand, später eine Rechtsherzinsuffizienz und schließlich Tod durch Rechtsherzversagen [10,18].

Zu dieser Gruppe gehört die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH). Sie ist dadurch definiert, dass als Ursache weder eine positive Familienanamnese noch irgendwelche zugrundeliegenden Risikofaktoren identifiziert werden können [1].

Die hereditäre PAH (HPAH) ist ein weiterer Vertreter dieser Gruppe. Dort konnten verschiedene Mutationen im "bone morphogenetic protein receptor type 2", kurz BMPR 2, -Gen nachgewiesen werden [19,20]. BMPR 2 spielt eine wichtige Rolle beim Zellwachstum, der Differenzierung, Migration und Apoptose [4,21]. Bei Fehlen dieses Genes kommt es zu einer vermehrten endothelialen Apoptose, die wiederum die endotheliale Dysfunktion begünstigt [21]. Seltener kommen Mutationen in der ALK 1 (activin receptor-like kinase type 1) vor, welche mit einem Auftreten der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie assoziiert sind [4]. Dies spielt auch eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung und Differenzierung von Blutgefäßen [10,22].

Weitere Vertreter der PAH kommen im Zusammenhang mit Kollagenosen, HIV-Infektionen, Drogen, Medikamenten und Schistosomiasis vor. Des Weiteren bei Neugeborenen oder durch eine pulmonal kapilläre Hämangiomatose und/oder pulmonale venookklusive Erkrankung [1]. (vgl. Tab. 1-2)

Gruppe 2: PH mit Linksherzerkrankungen

Diese Gruppe der pulmonalen Hypertonie befasst sich mit Erkrankungen des linken Herzens. Dabei sind Linksherzerkrankungen die häufigste Ursache der PH [23]. Sie wird unterteilt in: systolische Dysfunktion, diastolische Dysfunktion und Klappenerkrankungen. Eine linksventrikuläre Dysfunktion oder Klappenerkrankung führt zu einem Anstieg des linksatrialen Drucks mit passiver Druckrückwirkung und folglich zu einem erhöhten pulmonal arteriellen Druck (PAP) [1].

Gruppe 3: PH auf Grund von chronischen Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

Die häufigste Ursache dieser Gruppe der PH ist die alveoläre Hypoxämie, deren Ursache in einer Lungenerkrankung (z.B. chronic obstructive pulmonary disease - COPD, Bronchiektasie, zystische Fibrose, pulmonale Fibrose), einer gestörten Atemkontrolle (Schlafapnoe-Syndrom), oder durch einen Aufenthalt in großen Höhen bedingt sind [1].

Gruppe 4: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension ist durch das Auftreten von Thromben in der pulmonalen Strombahn gekennzeichnet. Dadurch kommt es zu einer Obstruktion der pulmonalen Gefäße. Dies führt zu einer Erhöhung des pulmonalen vasculären Widerstandes, mit dem Ergebnis einer fortschreitenden Rechtsherzinsuffizienz. Meist ist der Auslöser eine akute Pulmonalembolie. Bei 0,5-4 % der Patienten mit einer akuten Pulmonalembolie zeigt sich eine CTEPH [1,24].

Gruppe 5: PH mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen

Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Systemerkrankungen wie die Sarkoidose, hämatologische Erkrankungen, metabolische Erkrankungen (z.B. Schilddrüsenerkrankungen) und weitere wie Tumorobstruktion und dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz [1].

1	Pulmonal Arterielle Hypertonie
1.1	Idiopathisch (IPAH)
1.2	Hereditäre PAH (HPAH)
1.2.1	BMPR 2*
1.2.2	ALK 1**, endoglin (mit oder ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie)
1.2.3	Unbekannt
1.3	Arzneimittel- und Toxin-induziert
1.4	Assoziierte PAH; bei
1.4.1	Kollagenosen
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	Portaler Hypertension
1.4.4	Kongenitalen Herzerkrankungen
1.4.5	Schistosomiasis
1.4.6	Chronisch hämolytischer Anämie
1.5	Persistierende pulmonal arterielle Hypertonie des Neugeborenen
1.6	Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD <i>engl.</i> pulmonary veno-occlusive disease) und/oder pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2	Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
2.1	Systolische Dysfunktion
2.2	Diastolische Dysfunktion
2.3	Herzklappenerkrankung
3	PH auf Grund von Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
3.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
3.2	Interstitielle Lungenerkrankung
3.3	Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
3.4	Schlafapnoesyndrom
3.5	Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation
3.6	Lang dauernder Aufenthalt in großen Meereshöhen
3.7	Pulmonale Entwicklungsstörungen
4	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5	PH mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen
5.1	Hämatologische Erkrankungen: myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2	Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszellenhistiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis
5.3	Metabolische Erkrankungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4	Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Dialyse

Tabelle 1-2: WHO-Klassifikation der PH nach Dana Point 2008

(modifiziert nach Simonneau et al 2009, *BMPR 2 bone morphogenetic protein receptor type 2; **ALK 1: activin receptor-like kinase 1) [1]

1.2.1 Klinische Symptomatik

Bis zur Diagnosestellung „pulmonale Hypertonie“ (PH) vergehen nicht selten Monate, meistens aber Jahre, oder sie unterbleibt gänzlich. So gibt HUMBERT [25] eine mittlere Latenzzeit von Symptombeginn bis zur Diagnose von 27 Monaten an. Es gibt keine krankheitsspezifischen Symptome, die für die PH charakteristisch wären. Bei 60% aller Patienten stellt das Erstsymptom „Dyspnoe“ dar [26]. Zu weiteren unspezifischen Symptomen, die auf eine PH Hinweis geben könnten, zählen Belastungsdyspnoe, Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, Müdigkeit, Angina Pectoris, körperliche Schwächen, Synkopen, abdominale Spannungen und periphere Ödeme [27]. Die Einteilung der verschiedenen Schweregrade der körperlichen Belastungseinschränkung bei Patienten mit PH wurde 1998 von der New York Heart Association (NYHA) in Anlehnung an die NYHA-Klassifikation der Dyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz modifiziert und bestätigt [7,28]. (vgl. Tabelle 1-3)

NYHA I	Patienten mit PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu einer vermehrten Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
NYHA II	Patienten mit PH mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
NYHA III	Patienten mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
NYHA IV	Patienten mit PH mit Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Tabelle 1-3: WHO-Klassifikation der klinischen Symptomatik von Patienten mit PH [28]

1.3 Sechs-Minuten-Gehtest

Der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) stellt für Patienten mit PH einen verlässlichen, einfachen und leicht durchzuführender Parameter da. Dieser Test gilt als Standardmethode für die Einschätzung der physischen Leistungsfähigkeit bei Herz-Lungen-Patienten und ermöglicht es, die Belastbarkeit bei den oft kardial und pulmonal eingeschränkten Patienten einzuschätzen. Er ist unter anderem deshalb von so hoher Aussagekraft, da er mehr als andere Belastungstests die Aktivitäten des alltäglichen Lebens der Patienten aufzeigt. Durch seine Anwendung lässt sich der Schweregrad, die Krankheitsprogression und die therapeutische Effizienz beurteilen. Darüberhinaus kommt ihm eine prognostische Bedeutung zu [29,30].

Idealerweise findet die Durchführung des 6MWTs in einem ruhigen und wenig frequentierten Korridor statt, indem man bequem auf und ab laufen kann. Die Patienten werden angehalten, auf dieser ebenen Strecke ohne vorgegebene Geschwindigkeit über eine Zeit von sechs Minuten so weit zu gehen, wie sie können [31]. Die Gehstrecke ist oft mit abgemessenen Markierungspunkten versehen, so dass die gegangene Distanz des Patienten nach Beendigung der Zeit bestimmt werden kann.

Durchgeführte Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der in sechs Minuten zurückgelegten Wegstrecke (6MWT) und der Mortalität von Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Es wurde beschrieben, dass Patienten mit einer Gehstrecke, die geringer als 332 m war, eine signifikant niedrigere Überlebensrate aufwiesen als die mit einer höheren Gehstrecke [29]. Weiter wurde in einer anderen Untersuchung aufgezeigt, dass Distanzen über 500 m als normal gelten, wohingegen Distanzen unter 330 m mit einer schlechten Prognose, nämlich mit einem 2,4fach erhöhtem Mortalitätsrisiko, assoziiert sind [32].

1.4 Pathogenese

Die pulmonale Hypertonie (PH) zeigt sich als eine heterogene Erkrankung. Die Ursachen können kardial zu finden sein (z.B. Linksherzinsuffizienz, Klappenvitien), und/oder ihre Basis stellen pulmonale Erkrankungen (z.B. COPD, Lungenfibrose, Lungenembolie, chronische Hypoxie) dar. Dies führt neben weiteren primären Veränderungen der pulmonalen Gefäße zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) und des pulmonalen Drucks (PAP) [33].

Die Pathogenese der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist multifaktoriell. Viele Mechanismen wie vaskuläres Remodeling, Vasokonstriktion und In-situ Thrombosen können zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes führen. Des Weiteren finden sich genetische Faktoren und Triggermechanismen, welche zur Manifestation beitragen.

Ein Hinweis für genetische Varianten betrifft die Signaltransduktionswege von „transforming growth factor“ („bone morphogenic protein receptor 2“, BMPR 2) und Serotonin (5-Hydroxytryptamin-Transporter, HTT). Diese genetischen Veränderungen treten insbesondere bei der familiären (FPAH) und sporadisch bei der idiopatischen Form der PAH (IPAH) auf [34]. Die Mutationen der 5-HTT- und BMPR 2-Gene fand man aber nur mit einer Penetranz von 15-20%. Man könnte sie daher lediglich als prädisponierende Faktoren ansehen [35].

Im Anfangsstadium der PAH finden sich primär funktionelle Veränderungen der pulmonalen Strombahn, die zur Vasokonstriktion führen. Mit fortschreitendem Prozess der Erkrankung kommt es in späteren Stadien zu morphologischen Veränderungen insbesondere in den kleinen Lungengefäßen. Es findet das sogenannte „vaskuläre Remodeling“ statt. Dies zeichnet sich durch ein relativ einheitliches histomorphologisches Bild aus. Der Prozess des pulmonalen vaskulären Remodelings umfasst alle Schichten der Gefäßwand und zeigt in jedem Kompartiment eine zelluläre Heterogenität [36,37]. Die in der Gefäßwand befindlichen Zelltypen, angefangen von Endothelzellen über glatte Muskelzellen bis hin zu Fibroblasten sowie Entzündungszellen und Thrombozyten spielen dabei eine zentrale Rolle. Eine Reihe von Mediatorsystemen rufen diese pathologischen Veränderungen hervor. Die bekanntesten sind Endothelin-1 (ET-1), Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin als vermittelte Signalwege [38].

Endothelin-1 wurde in erhöhten Konzentrationen bei Patienten mit PAH nachgewiesen [39-41]. Es hat einen stark vasokonstriktorisches Effekt und wird in den Endothelzellen der Lungengefäße aus Pre-proendothelin gebildet. Nach der Bildung bindet es an zwei verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, den Endothelin-Rezeptor A oder B, wobei es zur Konstriktion der Lungengefäße durch Endothelin-Rezeptor A- und zur Bronchokonstriktion durch Endothelin-Rezeptor B-Bindung kommt [42]. Des Weiteren scheint die mitosefördernde Wirkung des Endothelins für den Gefäßumbau eine Rolle zu spielen [43].

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein stabiles farbloses Gas mit einer Halbwertszeit von 0,1-10 sec in gelöstem Zustand. Es ist ein allgegenwärtiger Botenstoff der unter anderem bei der Thrombozytenaggregation, dem Blutdruck, als Immunsystemregulator und Neurotransmitter eine wichtige Rolle spielt [44-49]. In der Lunge produzieren u.a. Makrophagen, Granulozyten, Fibroblasten, Epithelzellen, Mastzellen und Endothelzellen Stickstoffmonoxid [50]. Eine bedeutende Wirkung hat NO auf die lösliche Guanylatzyklase in glatten Muskelzellen. Sie wird stimuliert und katalysiert und wird bezeichnet als cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat). Dieser sogenannte „second messenger“ führt zur Erniedrigung des intrazellulären Calciumspiegels und dadurch zur Relaxation der glatten Muskulatur und damit der Atemwege. Dieser Prozess wird limitiert durch die Phosphodiesterase (PDE), welche den Abbau von cGMP induziert und damit die vasodilatatorische Wirkung von NO aufhebt [51-53]. Des Weiteren hat das Gas eine antiproliferative Wirkung. Bei einer alveolären Hypoxie sinkt die Konzentration von NO ab. Es wurde festgestellt, dass Patienten mit PH eine geringere NO-Syntheseleistung aufweisen [54,55].

Prostazyklin stellt den dritten wichtigen Signalweg im Zusammenhang mit der PAH-Pathologie dar. Das in dieser Studie verwendete Medikament Treprostinil ist ein Prostazyklin-Analogon. Es wird daher im nächsten Abschnitt 1.5 und 1.5.1 detaillierter auf die Wirkungsweise des Prostazyklin-Analogon Treprostinil eingegangen.

1.5 Therapie

Die aktuelle medikamentöse Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) basiert hauptsächlich auf den drei zuvor erläuterten pathobiologischen Mechanismen. Die pharmakologisch entwickelten Prostazykline Epoprostenol, Treprostinil und Iloprost, die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan und Ambrisentan und die Phosphodiesterase-Inhibitoren Sildenafil und Tadalafil haben zu einer Verbesserung der Symptome und in einigen Studien zur Verbesserung der Hämodynamik bei Patienten mit PAH geführt [56-65]. Durch die Kombination dieser drei unterschiedlichen Behandlungswege wird der Versuch unternommen, eine weitere Verbesserung bei PH-Patienten zu erzielen. Dabei zeigen Studien, dass eine stufenweise Therapie eine gute Option darstellt [66-68]. So verwendeten HOEPER et al. [66] an 123 Patienten mit PAH über den Zeitraum von Januar 2002 - Dezember 2004 eine Stufentherapie aus Bosentan + Sildenafil + inhalativem Iloprost. Dabei war Bosentan die First-line Therapie. Sie verglichen diese Daten gegenüber einer Kontrollgruppe von 1999-2001, der Ära vor Einführung von Bosentan und Sildenafil. Sie zeigten eine Verbesserung der Ein-, Zwei- und Drei-Jahres-Überlebenszeit im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe [66]. WILKENS et al. [69] kombinierten an fünf Patienten das Prostazyklin Iloprost mit dem Phosphodiesterase-Inhibitoren Sildenafil und konnten bei dieser Kombination eine stärkere Reduktion des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (PAPm) und des Gefäßwiderstandes feststellen als bei alleiniger Gabe [69]. HOEPER et al. [70] kombinierten an 20 Patienten, die entweder das Prostazyklin Iloprost (n=9) oder das orale Prostazyklin Beroprost (n=11) zur Therapie der PH einnahmen, mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan. Dabei stellten sie unter anderem eine Verbesserung der Sechs-Minuten-Gehstrecke und eine gute Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie fest [70]. In der randomisierten und Placebo kontrollierten Studie (BREATHE-2) von HUMBERT et al. [71] wurden 33 Patienten der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan oder ein Placebo oral verabreicht. Als Basistherapie hatten alle Patienten das Prostazyklin-Analogon Epoprostenol intravenös verabreicht bekommen. Es zeigte sich in beiden Gruppen, Kombinationstherapie Bosentan + Epoprostenol und Placebo + Epoprostenol, eine Verbesserung der Hämodynamik und der Belastbarkeit. Der Trend war nicht signifikant, zeigte aber eine ausgeprägte Verbesserung der Hämodynamik durch die Kombinationstherapie. Es fiel auch auf, dass die Anzahl der Nebenwirkungen in der Gruppe mit Bosentan und Epoprostenol größer waren als mit Epoprostenol allein [71]. CHANNICK et al. [72] testeten in ihrer 12 Wochen dauernden Open-Label-Studie an 12 Pa-

tienten mit Basistherapie Bosentan eine zusätzliche Add-on Therapie mit inhalativem Treprostinil. Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme des PAPm (-10%) und des pulmonalen Gefäßwiderstandes (-26%). Des Weiteren stellten sie bei 9 von 11 Patienten (ein Patient wurde auf Basis einer pulmonal kapillären Hämangiomatose aus der Studie ausgeschlossen) eine Verbesserung der NYHA-Klasse von III auf II fest [72]. In einer zweiten randomisierten, doppelblinden Studie von MCLAUGHLIN et al. [73] inhalierten 67 Patienten über 12 Wochen das Prostazyklin-Analogon Iloprost (5µg) oder ein Placebo und hatten dabei eine Monotherapie mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan. Dort zeigte sich eine Verbesserung der Belastbarkeit, der Hämodynamik und eine Verlängerung bis zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung im Vergleich zur Placebogruppe [73]. VOSWINCKEL et al. [74] testeten in einer Open-Label-Studie an insgesamt 50 Patienten (PAH; n=28, CTEPH; n=17, Lungenfibrose assoziiert mit PH; n=5) inhalatives Treprostinil + Sildenafil, im Vergleich zu Stickstoffmonoxid (NO) und Sildenafil allein. Dabei wurde während einer invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchung erst NO (20ppm, n=50), dann Sildenafil oral (50mg, n=50) und eine Stunde danach Treprostinil (n=25, 15µg/ n=25, 30µg) inhaliert. Dabei zeigten sich in der Kombination von Sildenafil und Treprostinil unter anderem eine deutlichere Reduzierung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) und des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (PAPm) als bei der alleinigen Monotherapie von NO oder Sildenafil [74]. In der 16 wöchigen, doppelblinden, Placebo kontrollierten Parallelgruppenstudie von SIMONNEAU et al. [75] wurden 267 Patienten mit PAH, die eine Epoprostenolbasistherapie und zusätzlich den Phosphodiesterase-Inhibitor Sildenafil oder Placebo bekamen, untersucht. Wieder zeigten sich Verbesserungen in der Belastbarkeit, Hämodynamik und eine Verlängerung bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung. Auffällig war, dass in der Placebogruppe (nur Epoprostenolmonotherapie) sieben Patienten im Verlauf der Studie gestorben waren. In der Gruppe mit der Kombinationstherapie von Epoprostenol + Sildenafil hatten alle Studienteilnehmer überlebt [75].

1.5.1 Therapie mit Prostazyklin bei PAH

Prostazyklin ist eine weitere wichtige vasodilatatorisch wirkende Substanz, die zu Beginn der 30er Jahre des letzten Jahrhunderts von EULER [76,77] und GOLDBLATT [78] unabhängig voneinander in der Samenflüssigkeit als eine lipidlösliche Substanz entdeckt wurde. Sie wirkt stimulierend auf die glatte Muskulatur von Uterus und Darm und zeigt zugleich blutdrucksenkende Eigenschaften. Durch die Annahme, diese Substanz würde ausschließlich in der Prostata synthetisiert, bezeichnete man sie als Prostaglandin. Durch technische Weiterentwicklung gelang es am Anfang der 60er Jahre, die chemische Strukturformel zu bestimmen [79]. Im Jahre 1976 fanden VANE und Mitarbeiter ein chemisch instabiles Prostaglandin und bezeichneten es als „PGX“. Später wurde es in Prostazyklin (PGI₂) umbenannt [80-82].

Prostazyklin entsteht primär in den Endothelzellen der Gefäßwand aus Arachidonsäure. Es aktiviert über spezifische Rezeptoren die membrangebundene Adenylatzyklase, was über weitere Prozesse zur vermehrten Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) führt. Diese Prozesse führen u.a. in glatten Muskelzellen zu einer starken Vasodilatation. Darüberhinaus ist Prostazyklin antiproliferativ und hat auf Thrombozyten eine antiaggregatorische Wirkung [65,83].

Bei Patienten mit IPAH wurde neben einer verminderten Prostazyklin-Konzentration auch eine verringerte Expression der Prostazyklin-Synthetase festgestellt [84]. Durch die mangelnde Herstellung von Prostazyklin kommt es überwiegend vermehrt zur Bildung von Thromboxan (TXA₂) im komplementären Weg. Dies führt zu einer vermehrten Vasokonstriktion und gesteigerter Thrombozytenaggregation (vgl. Abb. 1-1) [85].

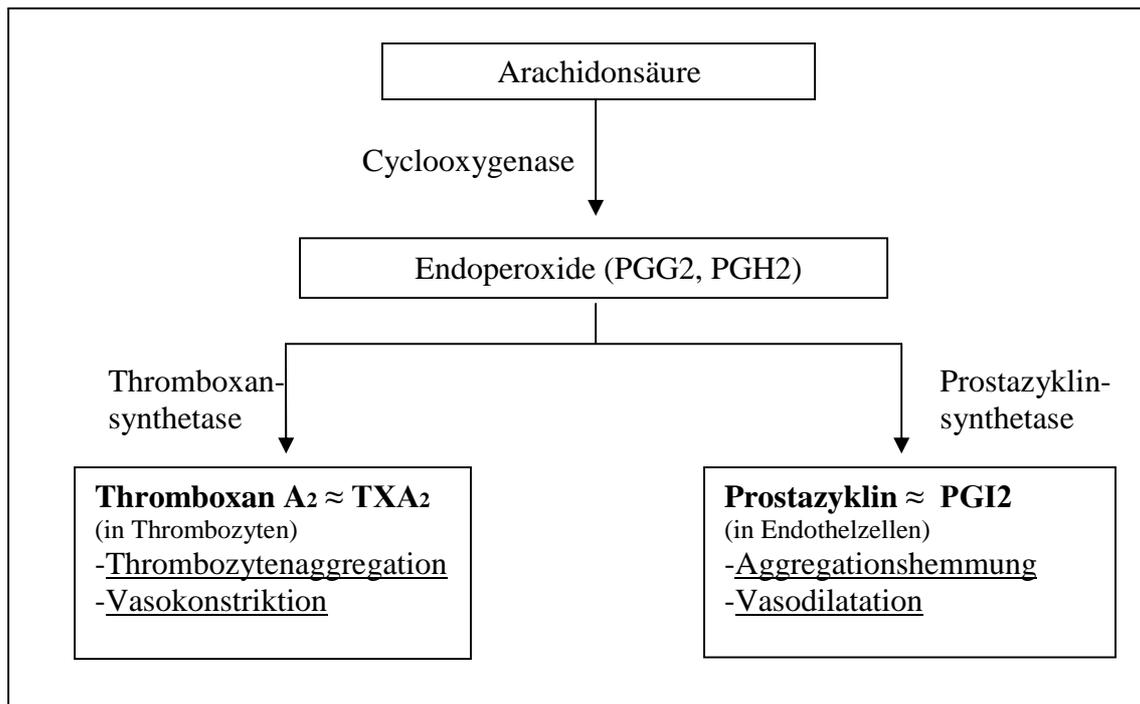


Abbildung 1-1: Thromboxan- und Prostazyklinsynthese [modifiziert nach 86]

1.5.2 Studienmedikament Treprostinil

Treprostinil ist ein trizyklisches, benzidenes Prostazyklin-Analogon. Es besitzt die für Prostazykline typischen vasodilatatorischen Eigenschaften (vgl. 1.5.1). Bei Raumtemperatur ist es stabil und es hat eine Plasma-Halbwertszeit von 4,6 Stunden [86-88].

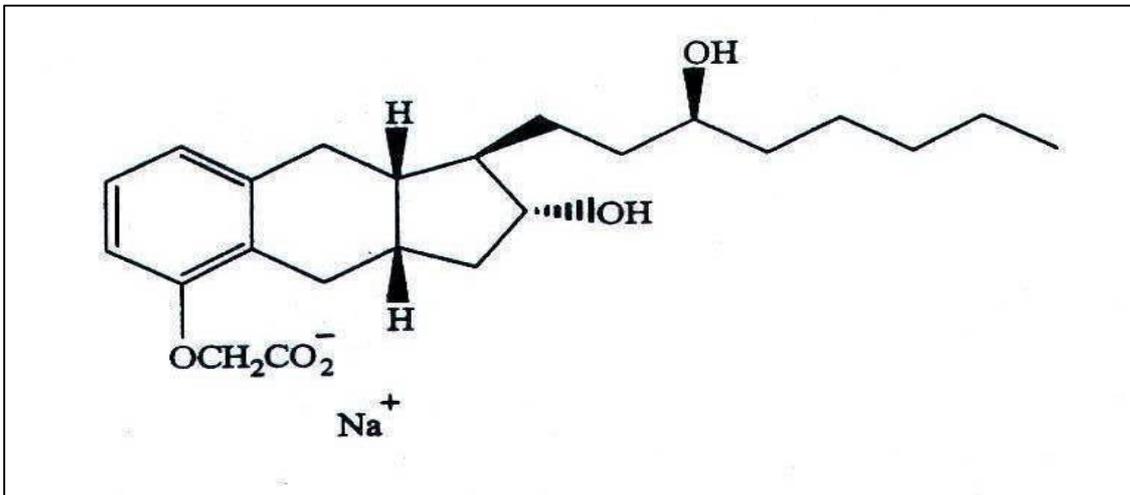


Abbildung 1-2: Strukturformel von Treprostinil [89].

Treprostinil Natrium (1R, 2R, 3AS, 9AS) - [[2,3,3 a, 4,9,9 a-Hexahydro-2-hydroxy-1-[(3S)-3-hydroxyoctyl]-1H-benz [f] inden-5-yl] oxy]. Treprostinil Natrium hat ein Molekulargewicht von 412,49 AMU und eine molekulare Formel $C_{23}H_{33}NaO_5$. [90,91]

In der 12 wöchigen, doppelblinden, randomisierten und Placebo kontrollierten Studie von SIMONNEAU et al. [58] an 470 Patienten konnte gezeigt werden, dass subkutan verabreichtes Treprostinil die Belastbarkeit und Hämodynamik bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie verbessert [58].

In der randomisierten und kontrollierten Pilotstudie von VOSWINCKEL et al. [92] wurden die Wirkungen von inhalativem Treprostinil auf die pulmonale Hämodynamik und den Gasaustausch bei pulmonaler Hypertonie untersucht. Dabei wurden insgesamt 123 Patienten aus drei verschiedenen Untersuchungen jeweils mit Hilfe einer Rechtsherzkatheteruntersuchung rekrutiert. 44 Patienten aus einer randomisierten Crossover-Design-Studie, 31 Patienten aus einer Dosis-Eskalations-Studie, und bei den übrigen 48 Patienten erfolgte eine Reduktion der Inhalationszeit während einer festgelegten Dosis. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR). Der mittlere pulmonal arterielle Druck aller eingeschlossenen Patienten betrug ca. 50 mm Hg. Bei der randomisierten Crossover-Design-Studie an 44 Patienten zeigte sowohl Treprostinil als auch Iloprost bei einer inhalativen Dosis von 7,5 μ g einen vergleichbaren PVR Rückgang, jedoch mit einem signifikantem Unterschied ($p < 0,001$) in der zeitlichen Wirksamkeit. So zeigten VOSWINCKEL et al. [92], dass Treprostinil einen länger anhaltenden Effekt auf den pulmonalen Gefäßwiderstand PVR ($p < 0,0001$)

aufweist und weniger systemische Nebenwirkungen besitzt. In der Dosis-Eskalations-Studie an 31 Teilnehmern wurden über drei Stunden steigende Treprostinil-Dosen eingeatmet. Ein maximaler akuter Rückgang des PVR wurde bei 30 µg beobachtet. In Studie 3 wurde Treprostinil in einer Dosis von 15 µg mit einem gepulsten Ultraschall-Vernebler mit 18, 9, 3, 2 Impulsen oder einem Impuls inhaliert. Dabei zeigte jeder Durchgang, egal ob mit durch 18 oder einen Impuls verabreichten 15 µg Treprostinil, eine vergleichbare, nachhaltige pulmonale Vasodilatation ohne nennenswerte Nebenwirkungen. VOSWINCKEL et al. [92] zeigten, dass inhalatives Treprostinil eine anhaltende pulmonale Vasodilatation aufweist und mit ausgezeichneter Verträglichkeit bei relativ niedrigen Dosen und in wenigen Atemzügen inhaliert werden kann.

Eine weitere von VOSWINCKEL et al. [93] nicht kontrollierte offene Beobachtungsstudie, die aus Teilen dieser vorliegenden Arbeit besteht, zeigte über 36 Monate bei 24 Patienten eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch die Kombinationstherapie mit inhalativem Treprostinil [93]. Zwei weitere Forschungsgruppen schlugen intravenös verabreichtes Treprostinil zur Verbesserung der klinischen Symptomatik auf Grund von Open-Label Studien vor [94,95].

In der von BENZA R et al. [96] 2009 veröffentlichten Langzeitbeobachtung zu TRIUMPH, in die unter anderem die Daten aus der vorliegenden Arbeit eingeflossen sind, wurden über 24 Monate 206 Patienten, die mit inhalativem Treprostinil behandelt wurden, aus verschiedensten Zentren rekrutiert. Dabei zeigte sich, dass Treprostinil in Kombinationstherapie als sicher erscheint und die positiven klinischen Effekte über den ganzen Zeitraum beibehalten werden konnten [96].

In der doppelblinden, Placebo kontrollierten und randomisierten Studie von MCLAUGHLIN et al. [97] wurde an 235 Patienten gezeigt, dass inhaliertes Treprostinil sicher und wirksam ist bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH). Die Patienten hatten entweder Bosentan (Endothelin-Rezeptor-Antagonist) oder Sildenafil (Phosphodiesterase-5-Hemmer) als PAH-Therapie und waren in NYHA-Klasse III oder IV. Das Fazit der Studie lautete, dass inhalatives Treprostinil die körperliche Belastbarkeit und die Lebensqualität verbessert sowie sicher und gut verträglich ist unter der Kombinationstherapie mit Bosentan oder Sildenafil. Diese Kombinationstherapie ist so auch von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen worden [97].

1.5.3 Pathophysiologie und Anwendungsform

Die alveoläre Oberfläche der Lunge beträgt etwa 100 m². Wie in Abbildung 1-3 zu sehen ist, liegen die arteriellen Zuflüsse direkt an den Alveolen der Lunge an. Durch diese anatomische Konstellation könnten Medikamente durch Inhalation direkt über die Alveolen in die Arteriolen gelangen und dort ansetzen [90,98].

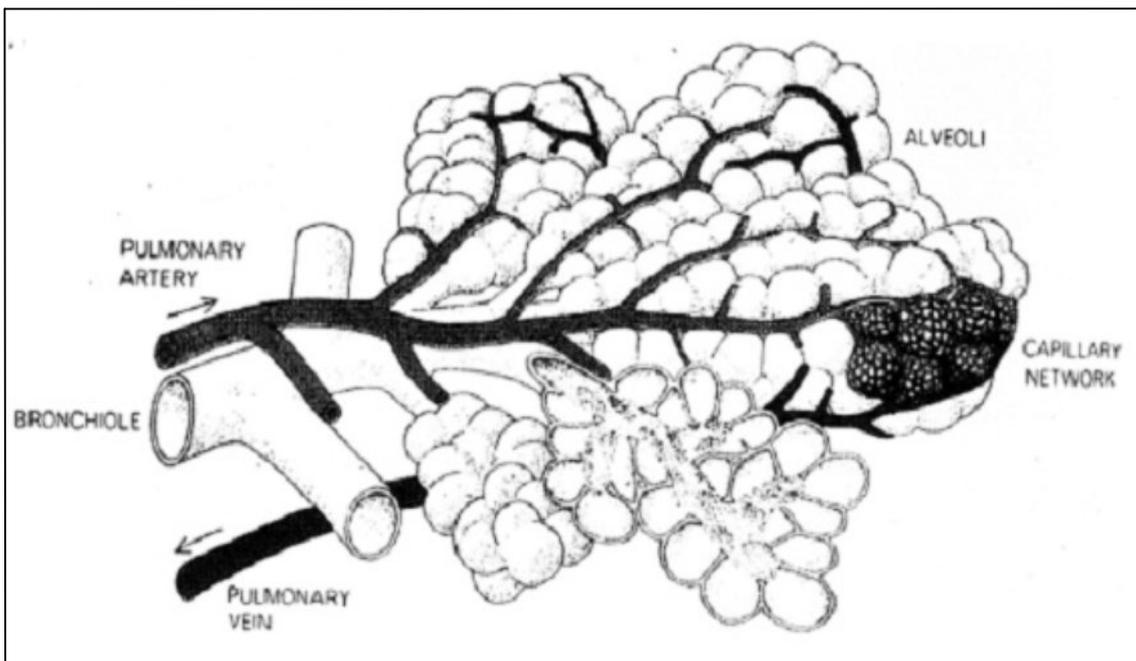


Abbildung 1-3 Lungenschema [modifiziert nach 90, 98]

Kontinuierliche Infusionen von Prostazyklin (Epoprostenol) zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität, der Hämodynamik und einen Überlebensvorteil. Das stabile Prostazyklin-Analogon Treprostinil ist auf Basis der vielfach höheren Halbwertszeit von 4,6 Stunden im Vergleich zu 6 Minuten von Epoprostenol komfortabler in der klinischen Anwendung [92,94,99,100]. Die Zulassung für subkutan verabreichtes Treprostinil besteht in den USA, Kanada und Australien. Die Indikation ist dort die Behandlung der PAH bei NYHA-Klasse II-IV und in Frankreich für die idiopathische Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH) mit NYHA-Klassifikation Grad III [101].

1.5.4 Vorteile der inhalativen Applikation von Prostazyklin

Die intravenöse oder subkutane Verabreichung von Treprostinil ist mit weiteren Risiken wie z.B. Bakterieneintritt über die Einstichstellen, Katheterinfektionen oder Schmerzen bei der Nadelpunktion verbunden. Mehrere Nachteile durch die intravenöse Applikationsform, welche zu einer Optimierung des Applikationsmodus geführt haben, lauten [101]:

- Antagonisierung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion und damit der Zunahme der Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung und konsekutivem Abfall der arteriellen Oxygenierung
- Komplexität und Störanfälligkeit der Applikationssysteme
- Möglichkeit von Katheterinfektionen und Katheterthrombosierungen
- Tachyphylaxie mit Notwendigkeit der Dosissteigerung bei hohen Substanzkosten
- Gefahr der akuten Rechtsherzkomensation bei Unterbrechung der Dauerinfusion

Auch bei der Anwendung von oral applizierbaren stabilen und resorbierbaren Formen eines Prostazyklin-Analogons würden die negativen Effekte auf den systemischen Widerstand und den Gasaustausch bestehen bleiben. Die inhalative Applikation von vasodilatativen Prostanoiden vereinigt in sich das pharmakologische Wirkprofil von Prostazyklin mit der pulmonalen Selektivität (von eingeatmetem Stickstoffmonoxid) und stellt somit einen deutlichen Fortschritt für die Behandlung der schweren pulmonalen Hypertonie dar [101].

1.6 Ziel dieser Arbeit

Die gerade vorher beschriebenen, vielversprechenden und positiven Effekte der Studien über den neuen Therapieansatz mit dem Prostazyklin-Analagon Treprostinil sind die Intention für diese Studie gewesen. Leider umfassten fast alle bisherigen Untersuchungen nur wenige Monate, daher wendet sich die vorgelegte Arbeit einer Langzeitbeobachtung zu.

Die vorliegende Studie sollte daher:

- Ø auf Basis von Untersuchungen an Patienten, welche die Diagnose pulmonale Hypertonie besitzen, die Anwendung mit inhalativem Prostazyklin (Treprostinil) über einen festgelegten Zeitraum beobachten. Dabei auf Grund genau definierter Vital-, Lungen-, Labor- und Hämodynamischer Parameter, die Sicherheit und vor allem die langfristige klinische Wirksamkeit dieser Medikation untersuchen.

- Ø darlegen, ob im Vergleich zu den bisher bekannten anderen Prostazyklin-Analoga Unterschiede im Nebenwirkungsprofil bestehen.

- Ø klären, ob Treprostinil als Zweit- oder Drittmedikation in der Therapie der PAH angewendet werden kann.

2 Material und Methodik

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenkollektive

Im Rahmen der beiden klinischen Studien TRIUMPH 005 und TRIUMPH 001 wurden am Zentrum für Innere Medizin des Uniklinikums Gießen-Marburg, am Standort Gießen an der Justus Liebig Universität, Patienten 36 bzw. 18 Monate nachbeobachtet. Es handelte sich dabei um Patienten der Lungenambulanz der Medizinischen Klinik II, Station 10 (Klinik Seltersberg). Für die beiden Studien lag jeweils die positive Zustimmung der Ethikkommission vor. Das Akronym TRIUMPH setzt sich durch **T**Reprostinil **S**odium **I**nhalation **U**sed in the **M**anagement of **P**ulmonary **A**rterial **H**ypertension zusammen.

2.1.2 Die Studie TRIUMPH 005

In dem Zeitraum von April 2004 bis Juli 2007 wurden insgesamt 15 Patienten in die TRIUMPH-Studie 005 aufgenommen. Die Patienten wurden zum Beginn der Studie Visit 1 (baseline) vom 1. bis zum 7. Tag, dann jeweils 14, 28, und 56 Tage (2 Monate) nach dem ersten Besuch bewertet und zu gleichen Teilen von jeweils 5 Probanden in die drei Gruppenarme verteilt. Nach Studienprotokoll inhalierten 5 Patienten eine Dosis von 15 µg viermal täglich, 5 weitere 30 µg viermal täglich und 5 Patienten 60 µg viermal täglich des Studienmedikaments. Danach wurden die Patienten jeweils alle drei Monate über insgesamt 36 Monate untersucht und während des kompletten Zeitraumes mit Treprostinil Sodium, einem inhalativen Prostatykin-Analogen behandelt. Am ersten Besuchstag (baseline) wurden die Probanden nach folgenden Kriterien randomisiert:

2.1.2.1 Einschlusskriterien

- ▶ Weibliche und männliche Patienten jeder Ethnika mit schwerer PH
- ▶ Älter als 18, aber nicht über 80 Jahre zum Studienbeginn
- ▶ Body Maß Index (BMI) zwischen 20-35 kg/m²
- ▶ schwere pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) oder chronisch thromboembolische pulmonal Hypertonie (CTEPH)

- ▶ im letzten Jahr durchgeführte Rechtsherzkatheter-Untersuchung im Zusammenhang mit PH, mit folgenden Ergebnissen (Diagnosekriterien PH):
 - PAPm (pulmonal arterieller Mitteldruck) ≥ 25 mmHg,
 - PAWP (pulmonal arterieller Verschlussdruck) oder linksventrikulärer, enddiastolischer Druck ≤ 15 mmHg
 - PVR (pulmonaler Gefäßwiderstand) > 3 mmHG/L/min
- ▶ Echokardiogramm am Tag des Studienbeginns mit der Feststellung einer normalen rechten Ventrikelfunktion
- ▶ keine Mitralklappenstenose
- ▶ Röntgen der Lunge am ersten Tag mit Bestätigung der PH
- ▶ der Patient muss der Therapie zustimmen und in der Lage sein die Einverständniserklärung zu unterzeichnen

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

- ▶ Schwangerschaft und / oder Stillzeit
- ▶ eine akute Begleiterkrankung
- ▶ Veränderungen in der Behandlung der PH in den letzten 6 Wochen mit:
 - Prostazyklinen (u.a. Epoprostenol, Iloprost)
 - Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan, Sitaxsentan)
 - Phosphodiesterase-Inhibitoren (u.a. Sildenafil, Tadalafil)
 - Calcium-Kanal-Blocker
- ▶ Erhöhung des Blutungsrisikos
- ▶ alle Probanden, die das Versuchsmedikament innerhalb eines Monats vor dem Beginn der Studie erhalten haben oder bei denen eine andere Versuchsmedikation innerhalb des Studienzeitraumes vorgesehen ist
- ▶ bekannte Unverträglichkeit gegen Treprostinil oder Prostazykline
- ▶ bekanntes oder im Verdacht stehendes Unvermögen der adäquaten Mitarbeit

2.1.3 Die Studie TRIUMPH 001

Bei TRIUMPH 001 handelte es sich um eine randomisierte, Placebo kontrollierte, doppelblinde Studie bei Patienten mit PAH, welche mindestens drei Monate vor Studienbeginn eine stabile Dosis an Bosentan oder Sildenafil erhalten hatten. Die doppelblinde Phase lief über 3 Monate und wurde danach als sogenanntes Open-Label weitergeführt. Dadurch war sichergestellt, dass jeder Studienteilnehmer ab diesem Zeitpunkt das Studienmedikament bekam. Es wurden insgesamt 15 Patienten im Zeitraum von November 2005 bis Juli 2007 in die Studie eingeschlossen und danach jeweils 18 Monate beobachtet. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden definiert:

2.1.3.1 Einschlusskriterien

- ▶ Vorliegen der schriftlichen und unterschriebenen Einverständniserklärung
- ▶ Älter als 18 aber ≤ 75 Jahre zum Studienbeginn
- ▶ Frauen im gebärfähigen Alter mit chirurgischer Sterilisation oder postmenopausal (mindestens 12 Monate nach letzter Amenorrhöe) oder einer sicheren Form der Schwangerschaftsverhütung. Dabei ist eine doppelte Methode anzuwenden z.B. Kondome und Pille
- ▶ Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) zwischen 200 und 450 Meter
- ▶ klinisch stabile NYHA III oder IV
- ▶ klinisch stabile diagnostizierte pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) entweder als familiäre (FPAH), idiopatische (IPAH), kollagenose assoziierte PAH, HIV-PAH oder PAH in Folge von Appetitzüglern
- ▶ in den letzten 13 Monaten durchgeführte Rechtsherzkatheter-Untersuchung im Zusammenhang mit PH, mit folgenden Ergebnissen: (Diagnosekriterien PH):
 - PAPm (pulmonal arterieller Mitteldruck) ≥ 25 mmHg,
 - PAWP (pulmonal arterieller Verschlussdruck) oder linksventrikulärer, enddiastolischer Druck ≤ 15 mmHg
 - PVR (pulmonaler Gefäßwiderstand) > 3 mmHG/L/min
- ▶ in den letzten 12 Monaten durchgeführtes Röntgen der Lunge mit Bestätigung der PH
- ▶ eine stabile Dosis von 125 mg Bosentan oder eine verschriebene stabile Dosis von Sildenafil für einen Zeitraum von mindestens den letzten 3 Monaten
- ▶ Bereitschaft der Mitarbeit an der Studie und die Fähigkeit, der Studienprozedur Folge zu leisten

2.1.3.2 Ausschlusskriterien

- ▶ Vorliegen einer pulmonal venösen Hypertension, pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD), chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD), pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH), angeborene PH oder chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
- ▶ Schwangerschaft und / oder Stillzeit
- ▶ eine akute Begleiterkrankung; ausgenommen diejenigen, die bei den Einschlusskriterien vorgesehen sind
- ▶ Veränderungen in der Behandlung der PH in den letzten 3 Monaten mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan, Sitaxsentan), Calcium-Kanal-Blocker
- ▶ Probanden, die ein Prostazyklin (u.a. Epoprostenol, Iloprost) oder Phosphodiesterase-Inhibitoren außer Sildenafil innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Beginn der Studie erhalten haben oder bei denen eines innerhalb des Studienzeitraumes vorgesehen ist
- ▶ Erhöhung des Blutungsrisikos
- ▶ alle Probanden, die das Versuchsmedikament innerhalb von 30 Tagen vor dem Beginn der Studie erhalten haben oder bei denen eine andere Versuchsmedikation innerhalb des Studienzeitraumes vorgesehen ist
- ▶ bekannte Unverträglichkeit gegen Treprostinil oder Prostazykline
- ▶ bekanntes oder im Verdacht stehendes Unvermögen der adäquaten Mitarbeit
- ▶ eine neue Dauertherapie (z.B. andere Vasodilatoren, Diuretika) im letzten Monat dazugekommen, im Zusammenhang mit PH, ausgenommen Antikoagulanzen
- ▶ irgendeine vorbekannte Erkrankung, die im Zusammenhang mit PH besteht (z.B. Lungenobstruktion, Sichelzellanämie, Mitralklappenstenose, Pfortader Hochdruck)
- ▶ Erkrankungen des Bewegungsapparates oder andere Leiden, die eine ambulante Behandlung verhindern
- ▶ irgendwelche angeborenen Erkrankungen und / oder Fehlbildungen des Herzens

Die Patienten wurden zu Anfang insgesamt fünfmal nachbeobachtet. Das erste Mal zum Studienbeginn Visit 1 (baseline),

Visit 2 (24 bis 72 Stunden nach baseline),

Visit 3 (nach 6 Wochen),

Visit 4 (24 bis 72 Stunden vor Visit 5),

Visit 5 (nach 12 Wochen)

und dann jeweils nach 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Monaten. Am zweiten Termin (Visit 2) wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und inhalierten viermal täglich entweder Treprostinil oder Placebo in Kombination mit Bosentan oder Sildenafil als Basistherapie. Laut Studienprotokoll starteten die Patienten mit 3 Zügen (18 µg) pro Inhalation. Wurde diese Dosis gut vertragen, konnte sie in den ersten zwei Wochen auf maximal 9 Züge (54 µg) für jede der vier Inhalationen am Tag gesteigert werden. Zu den Beobachtungszeitpunkten Visit 2, Visit 3 und Visit 4 verblieben die Patienten nach der Medikamenteninhalation jeweils mindestens 60 Minuten in der Lungenambulanz. Es wurden die Vitalfunktionen und die Verträglichkeit der Studienmedikation geprüft. Die Probanden wurden nach 2, 4, 8 und 10 Wochen durch das Lungenambulanzteam telefonisch kontaktiert. Dabei wurde die Medikamentenverträglichkeit, Nebenwirkungen und Inhalationsdosisverträglichkeit erfragt.

Zum Studienstart (baseline), nach 6 Wochen und nach 12 Wochen wurden untersucht: die physische Verfassung inklusive PAH Symptome, Vitalfunktionen, NYHA, Sechs-Minuten-Gehtest, Borg Dyspnoe Score (idealerweise direkt im Anschluss an den 6MWT) und klinische Laborparameter, darunter u.a. Urintest, Hämatologie, Blutungszeit und BNP. Zusätzlich wurden zu baseline und Visit 5 (12 Wochen) die komplette zusätzliche Medikation inklusive der PAH-Begleitmedikation dokumentiert, eine Röntgenaufnahme der Lunge angefertigt, die Lebensqualität anhand des „Minnesota Living with Heart Failure (MLWHF) Fragebogens quantifiziert und ein Lungenfunktionstest durchgeführt. Alle Nebenwirkungen wurden fortlaufend notiert.

2.1.4 Vorgehen in der vorliegenden Studie

Für die Datenerhebung wurden die Patienten aus der Studie TRIUMPH 005 zum Beginn (baseline) und nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30 und 36 Monaten nachbeobachtet.

Bei der TRIUMPH-Studie 001 wurden die Teilnehmer zum Beginn (baseline), nach 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten untersucht. Alle Teilnehmer bekamen nach der doppelblinden Phase das Studienmedikament mit Initialdosis von 18 µg.

Bei jedem Besuch in beiden Studien wurde auch die restliche Studienmedikation an Treprostinil notiert, um zu gewährleisten, dass die Inhalation je nach Dosisgruppe viermal am Tag erfolgte.

2.1.5 Einverständniserklärung

Die Patienten aus beiden Studien wurden über die jeweils durchzuführenden Untersuchungen aufgeklärt. Sie gaben ihr schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an den Studien. Alle Untersuchungen waren Standarduntersuchungen zum Staging der pulmonalen Hypertonie (PH) und wurden aus rein klinischen Gründen und nicht speziell für Studienzwecke durchgeführt. Für beide Studien lag ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin des Universitätsklinikums Gießen vor.

2.1.6 Aktenzeichen der Genehmigung durch die Ethik-Kommission

TRIUMPH 005: 40/04

TRIUMPH 001: 23/05

2.1.7 Studienaufbau

Für diese Arbeit wurden 15 Patienten der TRIUMPH-Studie 005 über einen Zeitraum von 36 Monaten nachbeobachtet. Aus der TRIUMPH-Studie 001 wurden 15 Probanden 18 Monate nachkontrolliert.

	Beobachtungszeiträume (Monate)									
TRIUMPH 005	base	3	6	9	12	15	18	24	30	36
TRIUMPH 001	base	3	6	9	12	15	18			

Tabelle 2-1: Beobachtungszeiträume T005 und T001

Dabei wurden zu jedem in der Tabelle 2-1 angegebenen Zeitpunkt nachfolgenden Messparameter dokumentiert und untersucht.

2.2 Messparameter

2.2.1 Dosierung

Für die Inhalation wurde der Vernebler OPTINEB® (Nebu-Tec; Elsenfeld, Germany; vgl. Abb. 2-1) verwendet. Die Handhabung des Gerätes wurde ausführlich mit den Patienten vor der ersten Medikamentenapplikation geübt. Ab dem dritten Monat nach Studienbeginn wurden die Patienten aufgefordert, sich im 3-Monatsrhythmus in der Lungenambulanz der Medizinischen Klinik II, Station 10 (Klinik Seltersberg) einzufinden.



**Abb.2-1: Vernebler OPTINEB®
(Nebu-Tec; Elsenfeld, Germany)**

2.2.2 Wegstrecke

Die Wegstrecke (6MWT) wurde in den Räumen der Lungenambulanz der Medizinischen Klinik II durchgeführt. Die dort vorhandene Gehstrecke ist 25 m lang, nahezu gerade, eben und der Gang ist gering frequentiert. Der Verlauf ist durch helles Klebeband markiert, welches jeden Meter mit Markierungen der Entfernung versehen ist. Berücksichtigt wurde die Distanz in Metern (m), die der Patient nach dem Startkommando innerhalb von exakt 6 Minuten zurücklegen konnte, unabhängig von evtl. Pausen.

2.2.3 NYHA

Die Eingruppierung in die NYHA-Klassifikation von I bis IV erfolgte auf der Basis der modifizierten New York Heart Association (NYHA) Klassifikation [28]:

- NYHA I: PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität
- NYHA II: PH mit Einschränkung bei verstärkter körperlicher Aktivität durch Dyspnoe, Abgeschlagenheit oder Synkopen, keine Ruhedyspnoe
- NYHA III: PH mit Einschränkung bei leichter körperlicher Aktivität, mit Dyspnoe, Abgeschlagenheit und Brustschmerz bei Belastung, keine Ruhedyspnoe
- NYHA IV: PH mit Einschränkung bei jeder Form der körperlicher Aktivität, Ruhedyspnoe, Abgeschlagenheit und drohendes Rechtsherzversagen

2.2.4 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik wurde mit dem MasterLab Body Pro der Firma Jaeger, Erich Jaeger GmbH, Leibnizstrasse 7, 97204 Höchberg, im Lungenfunktionslabor des Zentrums für Innere Medizin Klinik (Klinik Seltersberg) an dem Universitätsklinikum Gießen-Marburg, am Standort Gießen, durchgeführt. Der MasterLab Body Pro ist ein Universal-Lungenfunktionsmessplatz mit dem Schwerpunkt der bodyplethysmographischen Bestimmung des Atemwiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens. Weitere Standardmessprogramme sind die Spirometrie, das Fluss-Volumen und die CO-Diffusionsmessung der Lungen.

2.2.4.1 Durchführung der Lungenfunktion

Ø Vorbereitung des Studienteilnehmers:

Der Patient soll in aufrechter (nicht zusammengesackt), aber bequemer Haltung in der Body-Box sitzen (vgl. Abb.2-2)



Abb. 2-2: MasterLab Body Pro [Standort: Lungenfunktionslabor I, Klinik Selterberg an dem Universitätsklinikum Gießen-Marburg]

Ø **Mundstück:**

Vor dem Beginn jeder Messung wird der frisch desinfizierte Krümmer auf den Pneumotachographen angebracht. Der Pneumotachograph und das Mundstück werden auf die richtige Höhe eingerichtet, wobei der Kopf des Probanden leicht nach hinten neigt. Bei der Untersuchung nimmt der Patient das Mundstück zwischen Lippen und Zähne. Die Nasenklemme muss bei allen Messungen aufgesetzt werden. (vgl. Abb.2-3)



Abb. 2-3: Mundstück (transparent) plus Filter (weiß) [Microgard der Firma Cardinal Health Germany in 97204 Höchberg, REF:S772505], Nasenklemme (blau/rechts) [Cardinal Health Germany in 97204 Höchberg, REF:892120/Nasenklemme Kunststoff]

2.2.5 Lungenfunktionsparameter

Folgende Lungenparameter wurden mit Hilfe des Pneumotachographen bestimmt:

FEV1	Forciertes Endexpiratorisches Volumen Ein-Sekundenausatemungskapazität (Tiffeneau-Test): das maximale Volumen, das innerhalb einer Sekunde nach maximaler Inspiration ausgeatmet werden kann Einheitsangabe in Liter (l)
FEV1 % VC	Ein-Sekundenausatemungskapazität in Bezug auf die Vitalkapazität Angabe in Prozent (%)
RV	Residualvolumen, intrapulmonales Luftvolumen nach maximaler Expiration Einheitsangabe in Liter (l)
VC	Vitalkapazität, das Volumen, welches nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann Einheitsangabe in Liter (l)

Tabelle 2-2: Lungenfunktionsparameter

2.3 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse (BGA) ist eine Methode zur Messung wichtiger Kenngrößen des Säure-Base-Haushaltes und des Gasaustausches. Der Gesamteffekt der Atmung spiegelt sich in der jeweiligen Höhe der arteriellen O₂- und CO₂-Partialdrücke (pO₂, pCO₂) wieder.

2.3.1 Vorgehen bei der Blutgasanalyse

Da eine Arterienpunktion mit Komplikationen behaftet ist, wurden die Blutgasanalysen aus hyperämisiertem Kapillarblut aus dem Ohrläppchen durch vorheriges Einreiben mit Finalgon® von den jeweils gleichen, geschulten Schwestern der Lungenambulanz (Klinik Seltersberg) mit Hilfe eines Kapillarröhrchens entnommen [103]. Danach wurde Sauerstoffpartialdruck (pO₂) direkt in einem automatischen Mikroblutgasanalysator (ABL 510 der Firma Radiometer Copenhagen, Radiometer A/S, Emdrupvej 72, DK-2400 Kopenhagen NV, Dänemark) bestimmt. Der Automat wurde täglich mit Pufferlösung und Kalibrierungsgasen von geschultem, autorisiertem Personal des Lungenfunktionslabors geeicht und gereinigt. Die Werte der BGA wurden mit dem im Gerät eingebauten Drucker dokumentiert.

2.3.2 Blutgasmesswerte

pO₂	Sauerstoffpartialdruck Einheitsangabe in (mmHg)
-----------------------	--

2.4 Labordiagnostik

Die Blutentnahme wurden in der Lungenambulanz der medizinischen Klinik II (Klinik Seltersberg) durchgeführt und anschließend im Zentrallabor der Universität Gießen analysiert. Die Entnahme fand über die Kubitalvene statt, und der Patient befand sich zuvor für mindestens 10 Minuten in körperlicher Ruhe.

Folgende Blutvolumina und Monovetten wurden benötigt:

Bereich	Patientenblutvolumen	Monovette
Hämatologie	3 ml	Kalium-EDTA-Monovette (rot) (Sarstaedt Hämatologie Monovette)
Klinische Chemie	10 ml	Heparin-Monovette (orange) (Sarstaedt Plasma Monovette)
Gerinnung	3 ml	Natrium-Citrat-Monovette (grün) (Sarstaedt Gerinnung Monovette)

2.4.1 Laborparameter

Leukozyten	Einheit in (gig/l)
Hb	Hämoglobin Einheit in (g/l)
Creatinin	Einheit in (mg/dl)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase Einheit in (U/l)
CK	Creatininkinase Einheit in (U/l)
CRP	C-reaktives Protein Einheit in (mg/l)
BNP	Brain Natriuretic Peptide Einheit in (pg/ml)

Tabelle 2-3: Laborparameter

2.5 Begleitmedikationen

Es wurden auch die für die Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) wichtigen Begleitmedikationen, welche schon zum Beginn der Studie bestanden bzw. im Verlauf eingesetzt wurden, fortwährend notiert. Dazu zählten (vgl. Abschnitt 1.4 Pathogenese):

- Bosentan (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten)
- Sauerstoff
- Sildenafil (Phosphodiesterase-Inhibitoren)
- Ilomedin i.v. (Prostazyklin-Analogon)
- Sitaxsentan (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten)

2.6 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden jeweils im drei monatigen Rhythmus bei der Studienuntersuchung in der Lungenambulanz Gießen (Klinik Seltersberg) aufgenommen. Die Dokumentation erfolgte in den für jeden Patienten individuell angelegten Studienordner unter "Adverse Events". Es wurden die Nebenwirkungen untersucht, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer auftraten.

2.7 Dokumentation und Datenerhebung

In der Lungenambulanz der medizinischen Klinik II der Universität Gießen wurden für jeden Studienprobanden von TRIUMPH-Studie 001 und 005 eine einzelne Studienmappe angelegt, und daraus die für diese Studie notwendigen Daten entnommen.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die grafische Darstellung wurden mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel® 2007 durchgeführt. Für das deskriptive statistische Verfahren wurden der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung des Mittelwert (SEM) verwendet. Für die Darstellung der Überlebensrate wurde die Kaplan-Meier-Methode herangezogen. Die Testung auf Signifikanz erfolgte unter Zuhilfenahme des studentischen T-Tests. Ein Unterschied wurde als signifikant bei einem p-Wert von $p < 0,05$ angenommen. Anmerkend sei erwähnt, dass bei diesen geringen Probandenzahlen der Begriff "Signifikanz" eher in Form einer Hypothese zu sehen ist als in Form eines möglicherweise bestehenden Unterschiedes in den Studienpopulationen im Verlauf.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

Von den insgesamt 30 Patienten, zusammengesetzt aus jeweils 15 Teilnehmern der TRIUMPH-Studie 001 und 15 der TRIUMPH-Studie 005, konnten insgesamt 26 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dabei belief sich der Anteil der Teilnehmer aus den beiden Studien auf jeweils 13. Dies geschah aus folgenden Gründen: In der TRIUMPH-Studie 001 kam ein Proband auf Grund permanenter Nasenatmung mit der Inhalation nicht zurecht und beendete vier Wochen nach Studienbeginn die Therapie, und ein weiterer gab nach jeder Inhalation Husten und Halsschmerzen an und hörte zehn Wochen nach Studienbeginn auf.

Bei der TRIUMPH-Studie 005 berichtete ein Patient vermehrt über Synkopen unter der Therapie und beendete vier Tage nach Studienbeginn die Inhalation und ein weiterer beendete nach sechs Wochen die Inhalation auf Grund vermehrten Auftretens eines unstillbaren Hustenreizes. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die jeweils mindestens drei Monate die Studienmedikation regelmäßig inhalierten. Davon waren insgesamt 23 weibliche und 3 männliche Probanden (vgl. Tab. 3-1) vertreten.

	TRIUMPH 001	TRIUMPH 005	Gesamt
Patienten (n)	13	13	26
Geschlecht (w/m)	11/2	12/1	23/3

Tabelle 3-1: Übersicht über die Studienpopulation

n=Anzahl, w=weiblich, m=männlich

3.2 Anthropometrische Daten

Das mittlere Alter der 26 Studienteilnehmer lag bei 51,8 Jahren, wobei sich eine Altersspanne von 18 bis 72 Jahren zeigte (vgl. Tab. 3-2). Im Hinblick auf die Größe und den BMI der Probanden gab es keine signifikanten Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen. Allein beim Gewicht waren die Probanden der TRIUMPH-Studie 001 im Mittelwert über 11 kg schwerer ($p < 0,04$) als die Teilnehmer der 005 Studie.

Merkmale	TRIUMPH 001 (n = 13)	TRIUMPH 005 (n = 13)	Gesamt (n = 26)	p
Alter in Jahren: MW [Jahre] (Intervall)	48,7 (18-72)	54,9 (21-72)	51,8 (18-72)	0,30
Größe: MW \pm SEM [cm]	166,6(\pm 1,5)	160,8(\pm 2,0)	163,7(\pm 1,3)	0,06
Gewicht: MW \pm SEM [kg]	77,3(\pm 5,3)	65,6(\pm 3,2)	71,4(\pm 3,3)	0,04
BMI: MW \pm SEM [kg/m ²]	27,9(\pm 2,0)	25,4(\pm 1,3)	26,7(\pm 1,2)	0,32

Tabelle 3-2: anthropometrische Daten

n = Anzahl, MW = Mittelwert \pm SEM (Standardabweichung des Mittelwertes), p = Irrtumswahrscheinlichkeit ($p < 0,05$) für die Annahme eines Unterschiedes zwischen TRIUMPH 001 und TRIUMPH 005.

3.3 Demographische Daten

In Tabelle 3-3 ist ersichtlich, dass bei 62% der Patienten die Diagnose IPAH vorlag. Zum Studienstart besaßen 24 Probanden die NYHA-Klassifikation Grad III und zwei den NYHA Grad IV. Der Mittelwert im Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) lag insgesamt bei 352 ± 20 Meter.

Merkmale	TRIUMPH 001 (n = 13)	TRIUMPH 005 (n = 13)	Gesamt (n = 26)
Art der PAH: n (%)			
IPAH	11 (85)	5 (38)	16 (62)
HIV-PAH	0	2 (15)	2 (7,5)
CREST-PAH	0	2 (15)	2 (7,5)
Andere	2 (15)	4 (32)	6 (23)
Baseline NYHA-Klassifikation:			
III n (%)	11 (85)	13 (100)	24 (92)
IV n (%)	2 (15)	0 (0)	2 (8)
Baseline 6MWT			
MW \pm SEM [m]	370 (\pm 33)	334 (\pm 24)	352 (\pm 20)

Tabelle 3-3: demographische Daten

MW = Mittelwert \pm SEM (Standardabweichung des Mittelwertes), PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, % = Prozent, n = Anzahl, IPAH = idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie, HIV-PAH = pulmonal arterielle Hypertonie assoziiert mit HIV (humanes Immundefizienz Virus), CREST-PAH = pulmonal arterielle Hypertonie assoziiert mit CREST-Syndrom (Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie, Teleangiektasie), NYHA=New York Heart Assoziation zum Beginn der Studie (baseline), 6MWT=Sechs-Minuten-Gehtest zum Beginn der Studie (baseline)

3.4 Medikamentendosierung

3.4.1 Treprostinil Dosis für TRIUMPH 005

Die Probanden der TRIUMPH-Studie 005 inhalierten viermal täglich eine Dosierung von 15 µg (Gesamttagesdosis: 60 µg) und bis zu 60 µg (240 µg Gesamtdosis pro Tag). Von den anfangs 15 Teilnehmern bekamen fünf 15 µg, fünf weitere 30 µg und die übrigen fünf erhielten 60 µg viermal täglich. Dabei lag es im Ermessen der Studienärzte, die Dosierung entsprechend Verträglichkeit und Nebenwirkungsausprägung zu verändern. In den Studienordern sind die Atemzüge vermerkt. Folgende Mittelwerte der Atemzüge (\pm Standardabweichung) wurden festgestellt: baseline 5 AZ (\pm 3,5), 3 Monate 5,3 AZ (\pm 3,4), 6 Monate 4,5 AZ (\pm 2,7), 12 Monate 5,3 AZ (\pm 3,4), 18 Monate 5,3 AZ (\pm 3,4), 24 Monate 4,6 AZ (\pm 2,8), 30 Monate 4,5 AZ (\pm 2,9) und 36 Monaten 4,9 AZ (\pm 3,2). Jeweils viermal täglich.

Ein Atemzug entsprach 5 µg, daher ergaben sich folgende Dosierungen im Mittelwert (\pm Standardabweichung): baseline 25 µg (\pm 17,5 µg), 3 Monate 26,5 µg (\pm 17 µg), 6 Monate 22,5 µg (\pm 13,5 µg), 12 Monate 26,5 µg (\pm 17 µg), 18 Monate 26,5 µg (\pm 17 µg), 24 Monate 23 µg (\pm 14 µg), 30 Monate 22,5 µg (\pm 14,5 µg) und 36 Monaten 24,5 µg (\pm 16 µg).

3.4.2 Treprostinil Dosis für TRIUMPH 001

Die Studienteilnehmer der TRIUMPH-Studie 001 hatten zu Beginn der doppelblinden Phase alle eine Dosierung von 18 µg, aufgeteilt auf drei Atemzüge, wobei ein Atemzug 6 µg entspricht. Nach der dreimonatigen doppelblinden Phase war es den Studienärzten erlaubt, die Medikamentenkonzentration auf maximal 12 Atemzüge (72 µg) viermal täglich zu erhöhen. Folgende Atemzüge (\pm Standardabweichung) wurden im Verlauf festgestellt: baseline 3 AZ (\pm 0), 3 Monate 6,3 AZ (\pm 2,7), 6 Monate 6,8 AZ (\pm 3,0), 12 Monate 7,2 AZ (\pm 3,2), 18 Monate 7,2 AZ (\pm 3,2).

Ein Atemzug entsprach 6 µg, daher ergab sich folgende Dosierungen im Mittelwert (\pm Standardabweichung): baseline 18 µg (\pm 0 µg), 3 Monate 37,8 µg (\pm 16,2 µg), 6 Monate 37,8 µg (\pm 16,2 µg), 12 Monate 43,2 µg (\pm 19,2 µg), 18 Monate 43,2 µg (\pm 19,2 µg).

3.5 Überlebensrate

3.5.1 Überlebenszeit der Studienteilnehmer für TRIUMPH 005

Zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten hatte von den anfangs 13 Teilnehmern einer die Studie vorzeitig verlassen und vier waren verstorben. Die Ein-Jahresüberlebensrate lag bei 92%, das Überleben nach zwei Jahren bei 82% und zum Ende der Studie nach 3 Jahren waren noch 68% der Teilnehmer am Leben.

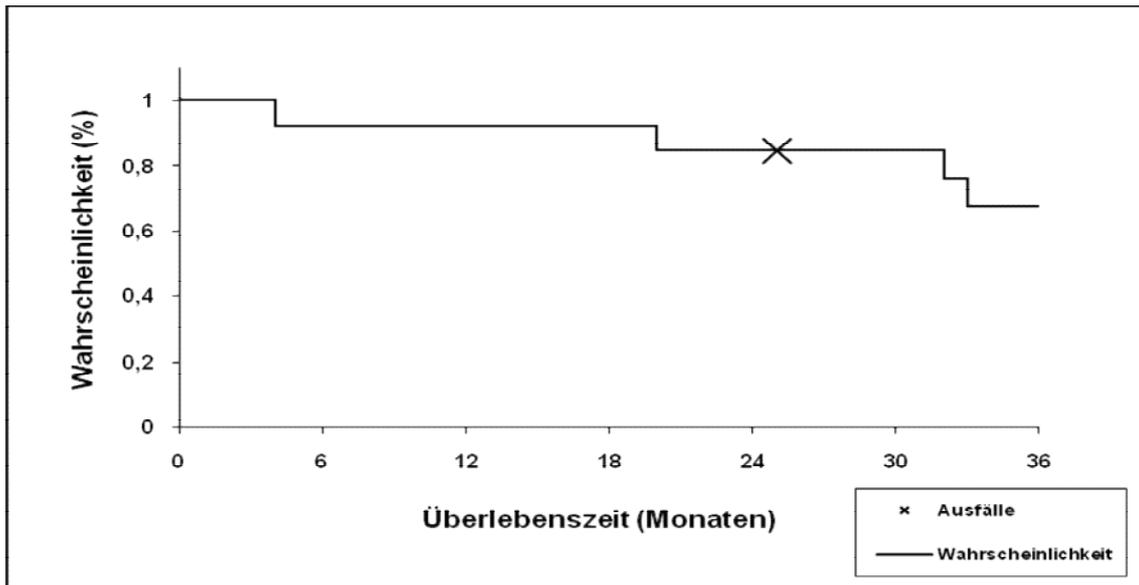


Abbildung 3-1: Überlebensrate in Prozent (%) bei TRIUMPH 005 bis 36 Monate

In der Abbildung 3-1 ist grafisch dargestellt das Überleben der Studienteilnehmer innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten. Von denen zum Zeitpunkt des Studienbeginns randomisierten 13 Teilnehmern (n=13) verstarb einer vier Monate und ein weiterer 20 Monate nach Start der Studie. Im 25. Monat verließ ein Teilnehmer die Studie auf Grund hoher Infektanfälligkeit. Danach betrug die Probandenanzahl, welche noch in der Studie involviert waren, 10 Stück (n=10). Im 31. und 32. Monat verstarben zwei weitere Patienten.

3.5.2 Überlebenszeit der Studienteilnehmer für TRIUMPH 001

In der TRIUMPH 001-Studie haben alle Probanden innerhalb der 18 Monate überlebt, wobei insgesamt drei vorzeitig ausgeschieden sind; zwei davon zum Zeitpunkt von drei Monaten und einer nach sechs Monaten.

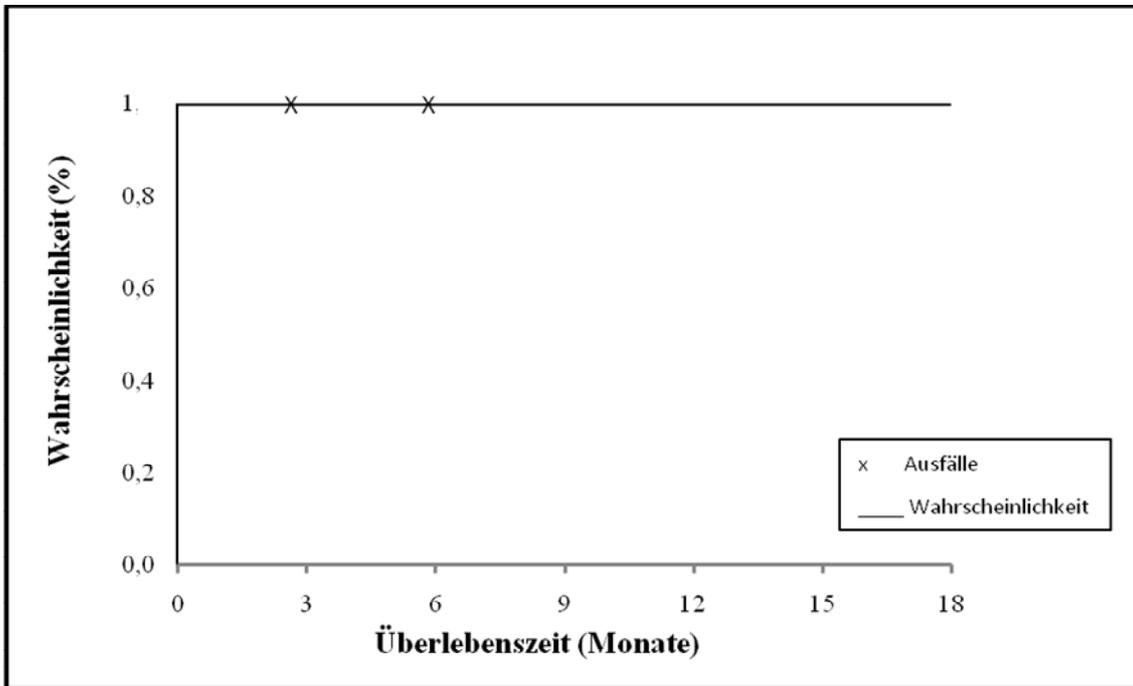


Abbildung 3-2: Überlebensrate in Prozent (%) bei TRIUMPH 001 bis 18 Monate

In der Abbildung 3-2 ist grafisch das Überleben der Studienteilnehmer innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten dargestellt. Von den zum Zeitpunkt des Studienbeginns randomisierten 13 Teilnehmern ($n=13$) haben alle überlebt. Drei Probanden sind vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. Davon zwei zum Zeitpunkt von drei Monaten und einer nach sechs Monaten, wobei die Patienten jeweils keine Gründe angaben.

3.6 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)

3.6.1 Sechs-Minuten-Gehtest der Studienteilnehmer für TRIUMPH 005

Von den 13 in dieser Studie aufgenommen Patienten konnten nur 12 in die Beobachtung des 6MWT eingeschlossen werden. Dies war nötig, da ein Proband vier Monate nach Beginn verstarb und sich zum Untersuchungszeitpunkt von drei Monaten nicht in der Lage fühlte, einen Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) durchzuführen.

Zum Anfang der Studie zeigte sich eine zurückgelegte Strecke beim Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) im Mittelwert (n=12) von 387 m (± 31 m SEM). Der Wert stieg im Verlauf bis zum Monat 6 auf 430 m (± 26 m SEM, $p < 0,002$, n=12), Monat 12 dann 425 m (± 28 SEM, $p < 0,026$, n=12), an und betrug bei Monat 24 (n=11) noch 406 m (± 30 m SEM, $p < 0,2162$). Am Ende des Zeitraumes von 36 Monaten (n=8) lautete die mittlere 6MWT 413 m (± 34 m SEM, $p < 0,362$).

3.6.1.1 Differenzwerte des Sechs-Minuten-Gehtests für TRIUMPH 005

Die Differenzstrecke wurde zuerst zu Beginn "baseline" der Studie und dem Monat 3 bestimmt und danach jeweils zu den unterschiedlichen Zeitpunkten mit den jeweiligen Ausgangswerten pro Proband verglichen. Dies ist in Abbildung 3-3 über einen Zeitraum von 36 Monaten dargestellt.

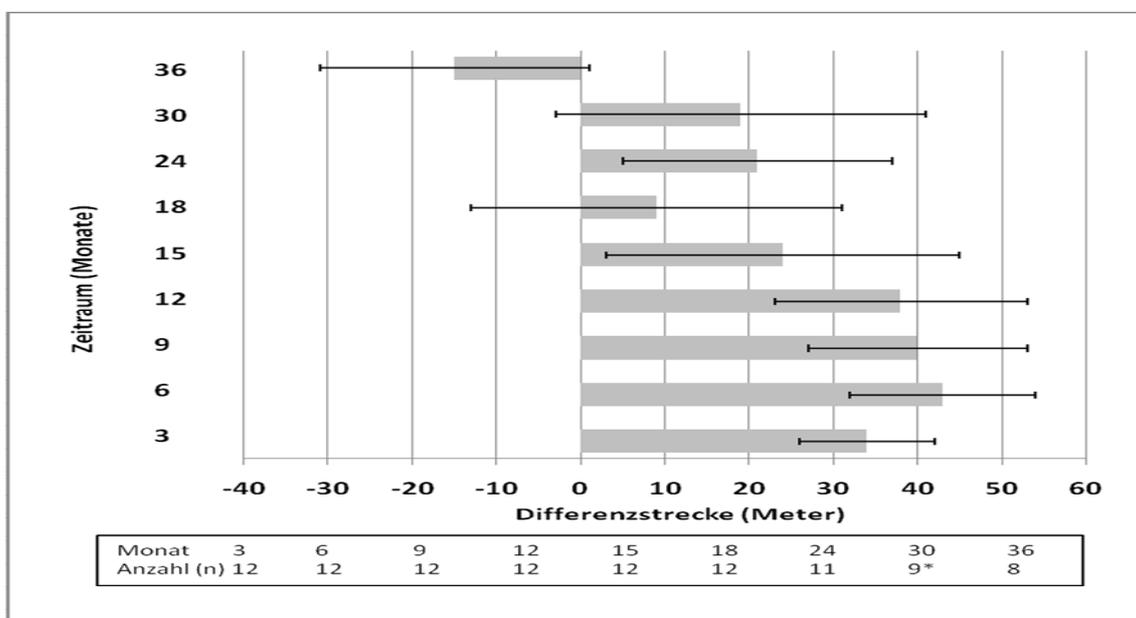


Abbildung 3-3: Differenzwerte des 6MWT über einen Zeitraum von 36 Monaten für T005

(*) n=9, statt 10 Probanden, da bei einem zum Untersuchungszeitpunkt kein 6MWT durchgeführt wurde. Bei dem Korrekturbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM).

3.6.1.2 Differenzwerte des Sechs-Minuten-Gehtests für T005 mit Begleitmedikation

In der Abbildung 3-4 sind die Differenzstrecken des 6MWT, aufgeteilt in die jeweilige Begleittherapie, dargestellt. Zu Beginn der Studie hatten sechs, ab dem dritten Monat sieben Teilnehmer eine zusätzliche Begleitmedikation mit dem Phosphodiesterase-Inhibitoren Sildenafil. (vgl. Kapitel 3.11 Begleittherapie)

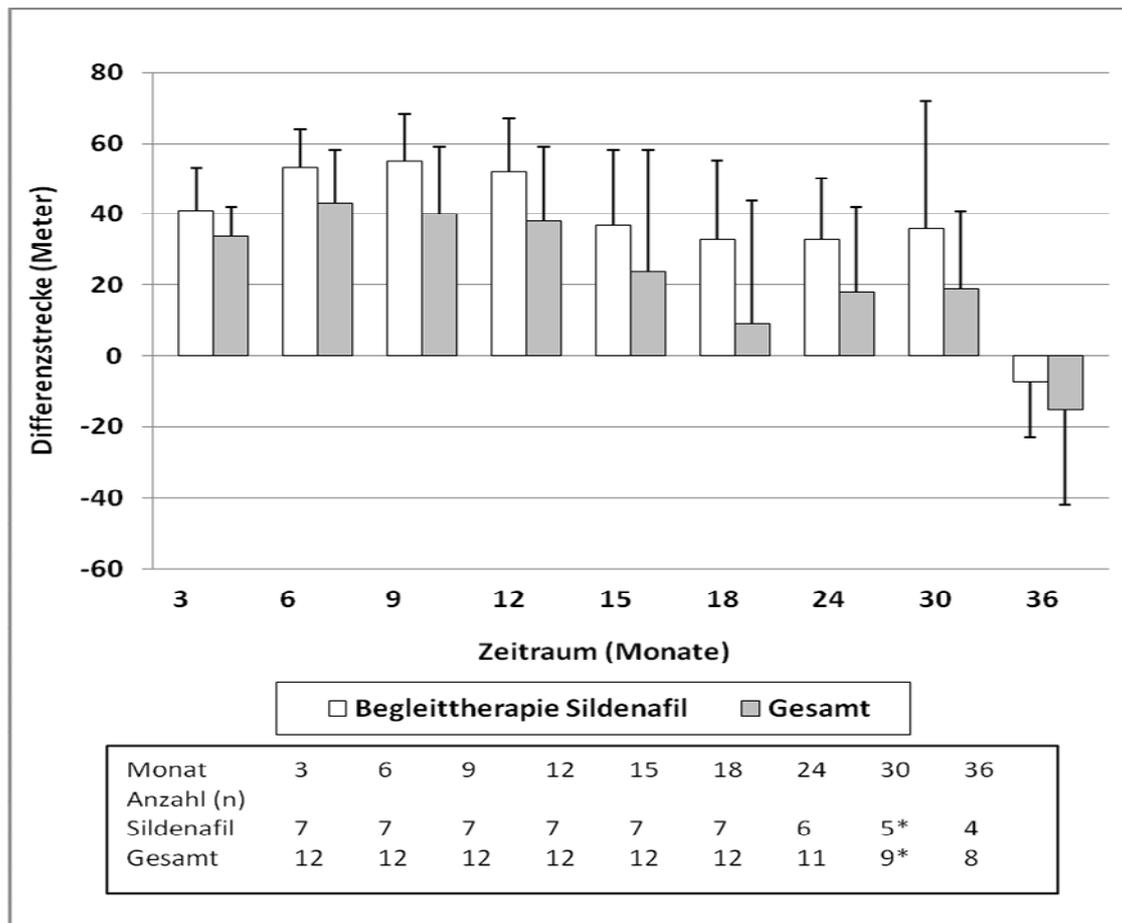


Abbildung 3-4: Differenzwerte des 6MWT mit Begleitmedikation im Verlauf von 36 Monaten für T005

Die Streckendifferenz des Sechs-Minuten-Gehtests (6MWT) über einen Zeitraum von 36 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 005 (n=12). (*) n=9, statt 10 Probanden, da bei einem zum Untersuchungszeitpunkt kein 6MWT durchgeführt wurde. Bei der Begleittherapie wurde nicht berücksichtigt, dass ein Patient für zwei Monate Bosentan und ein weiterer ab dem 32. Monat Sitaxsentan verabreicht bekam. Bei dem Korrekturbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM). Zur besseren Übersichtlichkeit wurde nur eine Ausrichtung dargestellt, der Wert gilt selbstverständlich in gleicher Höhe für die andere Seite.

3.6.2 Sechs-Minuten-Gehtest der Studienteilnehmer für TRIUMPH 001

Von den 13 in die Studie aufgenommen Patienten konnten nur 12 in die Beobachtung des 6MWT eingeschlossen werden. Dies war nötig, da ein Proband dreieinhalb Monate nach Beginn die Studie verließ, und zum Untersuchungszeitpunkt von drei Monaten auf Grund starker körperlicher Beeinträchtigung eine Durchführung des Sechs-Minuten-Gehtests nicht möglich war.

Zu Studienbeginn (n=12) zeigte sich eine mittlere Gehstrecke von 343 m (\pm 24 m SEM), nach 3 Monaten (n=12) von 380 m (\pm 22 m SEM, $p < 0,011$), nach einem Jahr von 380 m (\pm 34 m SEM, $p < 0,061$) und zum Beobachtungsende von 18 Monaten von 363 m (\pm 31 m SEM, $p < 0,303$). Die Probanden befanden sich bis zum Monat drei noch in der doppelblinden Phase, so dass alle 12 Teilnehmer erst ab diesem Zeitpunkt mit Sicherheit das Studienmedikament Treprostinil bekamen.

3.6.2.1 Differenzwerte des Sechs-Minuten-Gehtests für TRIUMPH 001

Die Differenzwerte wurden zu Beginn der Studie "baseline" bestimmt und danach jeweils zu den unterschiedlichen Zeitpunkten mit den jeweiligen Ausgangswerten pro Proband verglichen. Dies ist in Abbildung 3-5 über einen Zeitraum von 18 Monaten dargestellt.

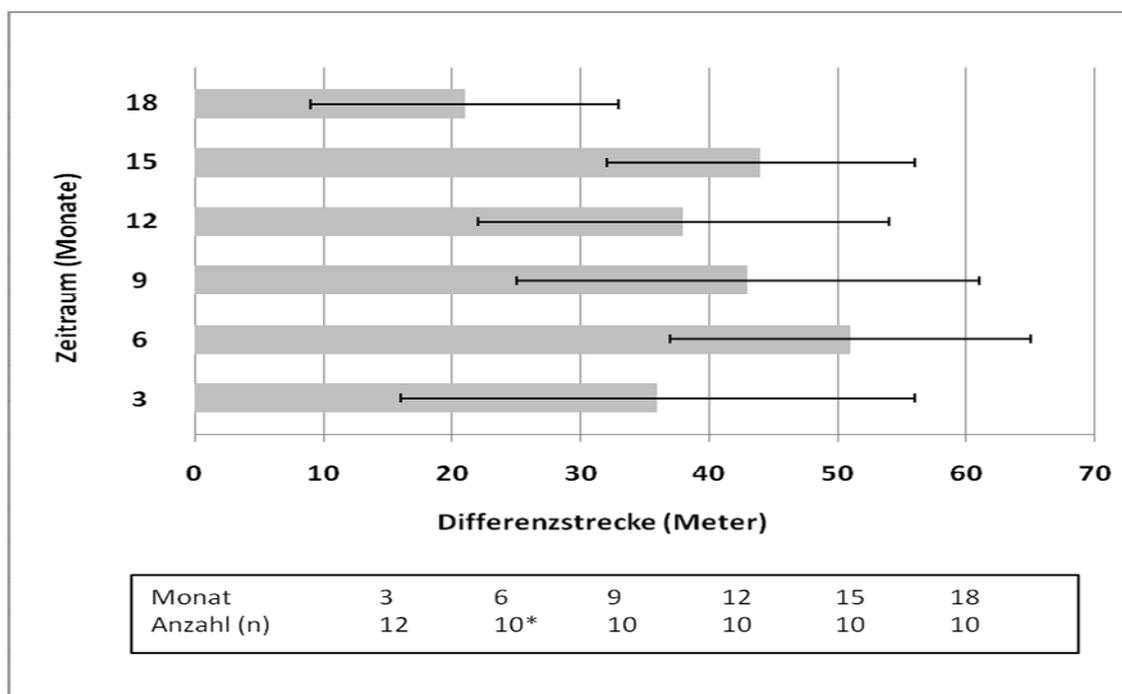


Abbildung 3-5: Differenzwerte des 6MWT über einen Zeitraum von 18 Monaten für T001

(*) n=10, ein Patient hatte die Studie verlassen und bei einem zweiten wurde zum Zeitpunkt von Monat 6 keine 6MWT durchgeführt. Bei dem Korrekturbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM).

3.6.2.2 Differenzwerte des Sechs-Minuten-Gehtests für T001 mit Begleitmedikation

Die Differenzwegstrecken wurden wie schon bei der T005-Studie dadurch ermittelt, dass zu Beginn der Untersuchung „baseline“ ein Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt und danach jeweils zu den unterschiedlichen Zeitpunkten mit den jeweiligen Ausgangswerten pro Proband verglichen wurde. Dies ist in Abbildung 3-6 über den Zeitraum von 18 Monaten dargestellt und berücksichtigt gleichzeitig auch die Begleittherapie mit Sildenafil und Bosentan. (vgl. Kapitel 3-11 Begleitmedikation)

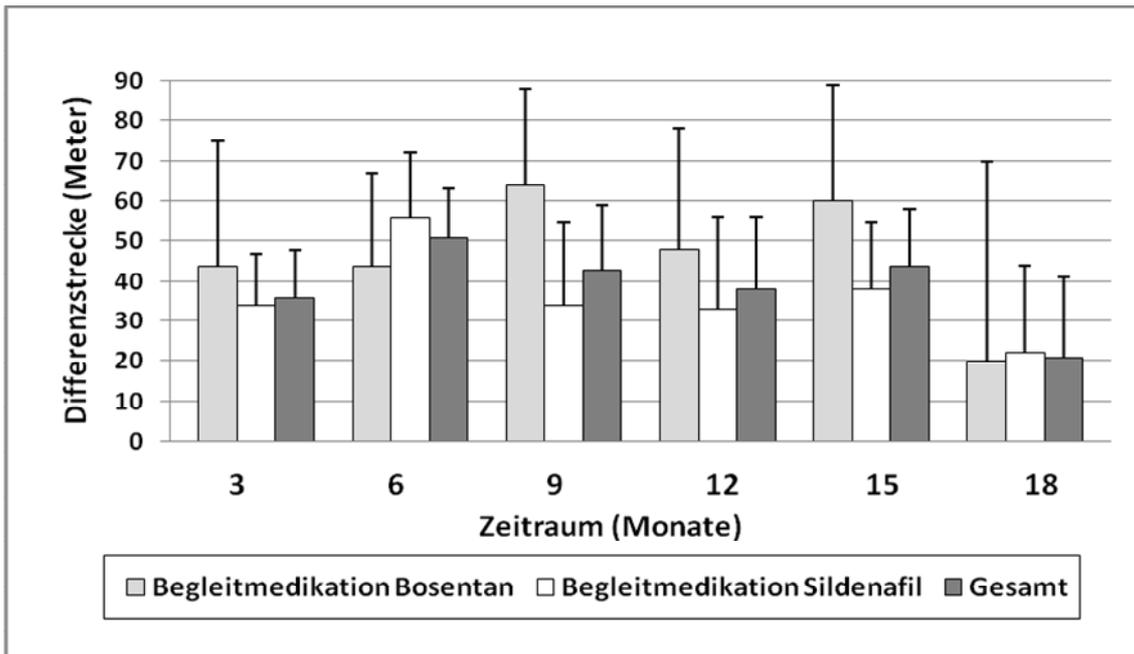


Abbildung 3-6: Differenzwerte des 6MWT mit Begleitmedikation für T001

Die Streckendifferenz des Sechs-Minuten-Gehtests (6MWT) über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=12). Bei dem Korrekturbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM). Die Probanden befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Zusätzlich hatten 7 Probanden zum Zeitpunkt von 3 Monaten (vgl. Kapitel 3.11 Begleitmedikation) neben dem Studienmedikament Treprostinil den Phosphodiesterase-Inhibitoren Sildenafil verabreicht bekommen. Den Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan hatten bis zum Zeitpunkt von 3 Monaten 4 und durch Ausscheiden eines Teilnehmers bis zum Studienende 3 Probanden bekommen.

3.7 New York Heart Assoziation (NYHA)

3.7.1 NYHA-Klassifikation der Studienteilnehmer für TRIUMPH 005

Von den 13 in die Studie aufgenommen Patienten konnten nur 12 in die Beobachtung der New York Heart Assoziation (NYHA) eingeschlossen werden. Dies geschah aus folgendem Grund: Ein Proband war vier Monate nach Beginn verstorben und zum Untersuchungszeitpunkt von drei Monaten wurde keine NYHA Einteilungen festgelegt.

Die unten stehende Abbildung 3-7 zeigt den Verlauf der NYHA Einteilung über den Zeitraum von 36 Monaten. Zu Beginn der Studie lag bei allen 12 Probanden NYHA III vor. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten (n=8) hatten drei Teilnehmer NYHA II und fünf NYHA III.

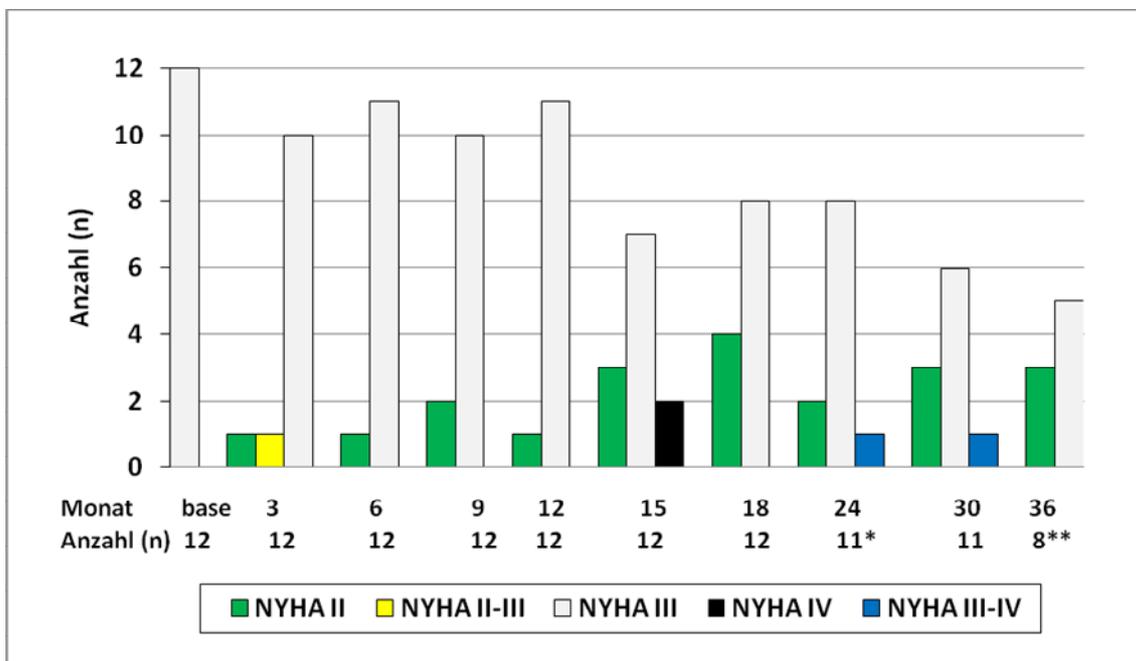


Abbildung 3-7: NYHA für TRIUMPH 005 im Verlauf von 36 Monaten

Dargestellt ist die New York Heart Assoziation (NYHA) über einen Zeitraum von 36 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=12). (*) n=11, ein Proband verstorben. (**) n=8, zwei Probanden verstorben und einer hat die Studie vorzeitig verlassen.

NYHA n(%)	Monaten								
	3 n=12	6 n=12	9 n=12	12 n=12	15 n=12	18 n=12	24 n=11	30 n=11	36 n=8
verbessert	2 (17%)	1 (8%)	2 (17%)	1 (8%)	3 (25%)	4 (33%)	2 (18%)	3 (27%)	3 (38%)
gleich	10 (83%)	11 (92%)	10 (83%)	11 (92%)	7 (58%)	8 (67%)	8 (72%)	6 (55%)	5 (63%)
verschlechtert	0	0	0	0	2 (17%)	0	1 (9%)	1 (9%)	0

Tabelle 3-4: Veränderung NYHA-Klasse vom Ausgangswert für T005

3.7.2 NYHA-Klassifikation der Studienteilnehmer für TRIUMPH 001

Von den 13 Studienteilnehmern hatten zum Beginn zehn NYHA III, einer NYHA II und zwei NYHA IV. In der Abbildung 3-8 ist der Verlauf über 18 Monate dargestellt.

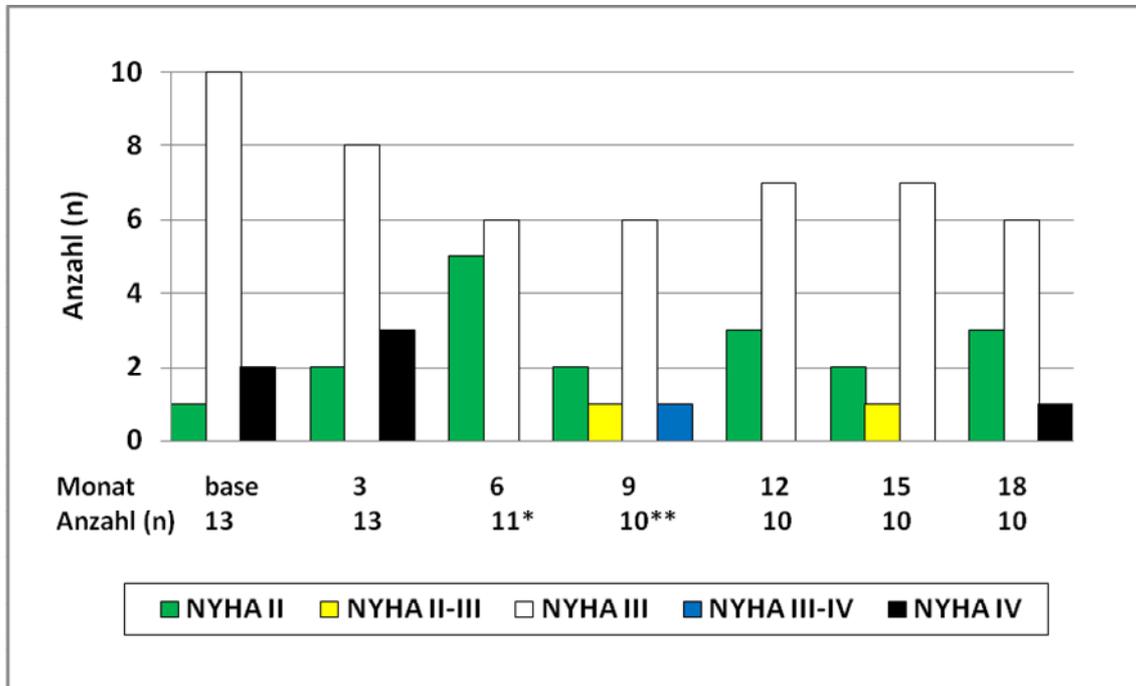


Abbildung 3-8: NYHA für TRIUMPH 001 im Verlauf von 18 Monaten

Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. (*) n=11, zwei Probanden haben die Studie vorzeitig verlassen. (**) n=10, ein Proband hat die Studie vorzeitig verlassen.

NYHA	Monaten					
	3 n=13	6 n=11	9 n=10	12 n=10	15 n=10	18 n=10
verbessert n(%)	3 (23%)	6 (55%)	5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)	5 (50%)
gleich n(%)	7 (54%)	5 (45%)	3 (30%)	4 (40%)	5 (50%)	3 (30%)
verschlechtert n(%)	3 (23%)	0	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)

Tabelle 3-5: Veränderung NYHA-Klasse vom Ausgangswert für T001

3.8 Lungenfunktion

Von den insgesamt 26 Studienteilnehmern konnten im Fall der Lungenfunktion die Ergebnisse der TRIUMPH-Studie 001 über einen Zeitraum von 18 Monaten von 11 Probanden (n=11) und der TRIUMPH-Studie 005 über einen Zeitraum von 36 Monaten von 12 Patienten (n=12) nachbeobachtet werden. Dass für T001 und T005 nicht alle Teilnehmer berücksichtigt wurden, beruht auf folgendem Grund: In der TRIUMPH-Studie 001 wurde bei zwei Probanden zum Untersuchungszeitpunkt von drei Monaten keine Lungenfunktion durchgeführt. In TRIUMPH-Studie 005 verstarb ein Proband vier Monate nach Studienbeginn und sah sich zum Untersuchungszeitpunkt von drei Monaten nicht in der Lage, eine Lungenfunktion durchzuführen.

3.8.1 Ein-Sekundenkapazität für TRIUMPH 001 und TRIUMPH 005 im Verlauf

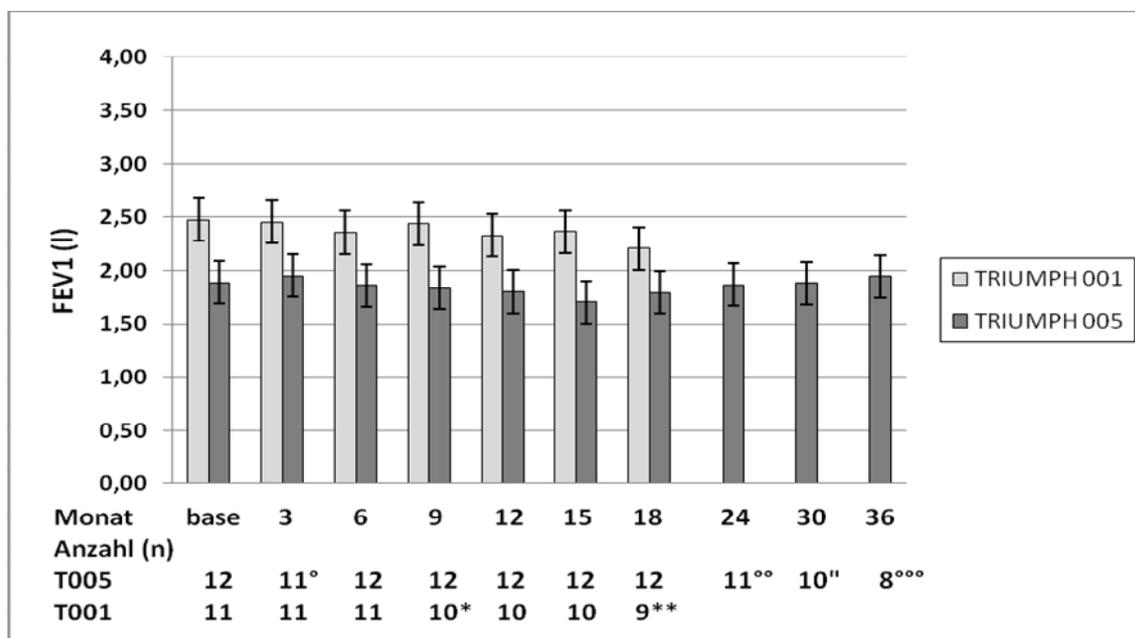


Abbildung 3-9: forciertes expiratorisches Sekundenvolumen (FEV1)

In der Abbildung 3-9 ist die Ein-Sekundenausatemkapazität (forciertes expiratorisches Sekundenvolumen = FEV1) über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=11) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=12) dargestellt. Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen der Ein-Sekundenausatemkapazität zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten (n=11, p<0,382), 12 Monaten (n=10, p<0,841) und 18 Monaten (n=9, p<0,160) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=12, p<0,570), 12 Monate: (n=12, p<0,234), 18 Monate: (n=12, p<0,199), 24 Monate: (n=11, p<0,293), 36 Monate: (n=8, p<0,129). (°) Zum Zeitpunkt von 3 Monaten konnten in der TRIUMPH-Studie 005 nur 11 von 12 Patienten, auf Grund eines Gerätedefektes und der damit verbunden nicht möglichen Durchführung der Untersuchung ausgewertet werden. (*) n=10 für T001, ein Proband hatte die Studie verlassen. (**) Für den Zeitpunkt von 18 Monaten konnten in der TRIUMPH-Studie 001 auf Grund eines Gerätedefektes nur 9 von 10 Patienten beobachtet werden. (°°) n=11, ein Proband verstarb in T005, (") n=10 für T005, ein Proband Studie vorzeitig verlassen, (°°°) n=8, zwei Probanden verstarben in T005. Bei dem Fehlerbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes.

3.8.2 Ein-Sekundenausatemungskapazität (FEV1) in Bezug auf die Vitalkapazität

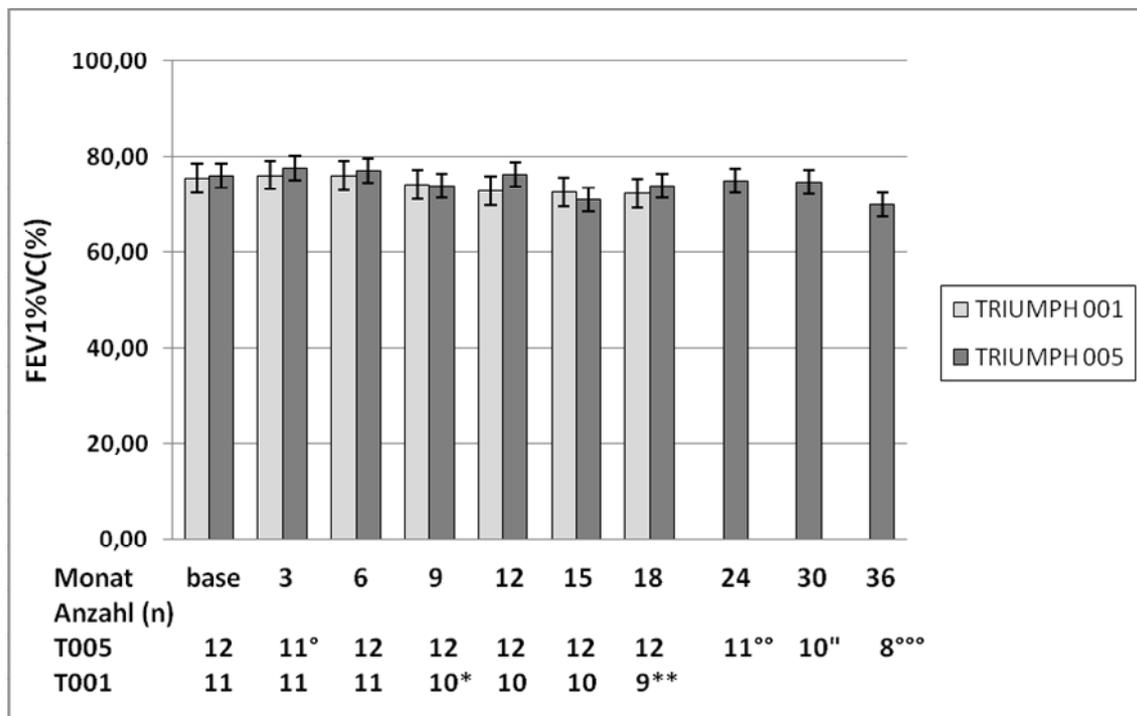


Abbildung 3-10: Ein-Sekundenausatemungskapazität (FEV1) in Bezug auf die Vitalkapazität

Die Grafik zeigt die Ein-Sekundenausatemungskapazität (forciertes expiratorisches Sekundenvolumen = FEV1) in Bezug auf die Vitalkapazität (VC) über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=11) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=12). Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Es ließen sich keine Unterschiede zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten (n=11, p<0,713), 12 Monaten (n=10, p<0,410) und 18 Monaten (n=9, p<0,719) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=12, p<0,635), 12 Monate: (n=12, p<0,915), 18 Monate: (n=12, p<0,1053), 24 Monate: (n=11, p<0,2955), 36 Monate: (n=8, p<0,083). (°) Zum Zeitpunkt von 3 Monaten konnten in der TRIUMPH-Studie 005 nur 11 von 12 Patienten, auf Grund eines Gerätedefektes und der damit verbunden nicht möglichen Durchführung der Untersuchung ausgewertet werden. (*) n=10 für T001, ein Proband hatte die Studie verlassen. (**) Für den Zeitpunkt von 18 Monaten konnten in der TRIUMPH-Studie 001 auf Grund eines Gerätedefektes nur 9 von 10 Patienten beobachtet werden. (°°) n=11, ein Proband verstorben in T005, (") n=10 für T005, ein Proband Studie vorzeitig verlassen, (°°°) n=8, zwei Probanden verstorben in T005. Bei dem Fehlerbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes.

3.8.3 Residualvolumen

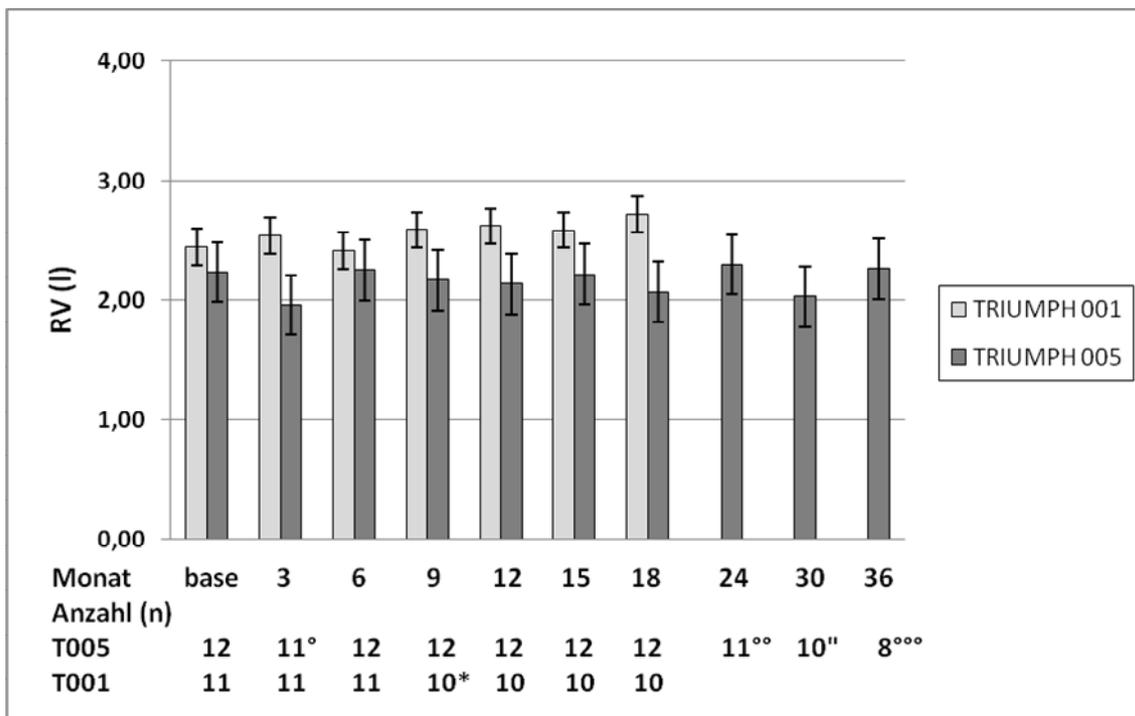


Abbildung 3-11: Residualvolumen (RV) im Verlauf

Dargestellt ist das Residualvolumen (RV) über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=11) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=12). Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen der Residualvolumina zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten (n=11, p<0,869), 12 Monaten (n=10, p<0,745) und 18 Monaten (n=9, p<0,386) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=12, p<0,911), 12 Monate: (n=12, p<0,547), 18 Monate: (n=12, p<0,314), 24 Monate: (n=11, p<0,994), 36 Monate: (n=8, p<0,738). (°) Zum Zeitpunkt von 3 Monaten konnten in der TRIUMPH-Studie 005 nur 11 von 12 Patienten, auf Grund eines Gerätedefektes und der damit verbunden nicht möglichen Durchführung der Untersuchung ausgewertet werden. (*) n=10 für T001, ein Proband hatte die Studie verlassen. (°°) n=11, ein Proband verstorben in T005, (") n=10 für T005, ein Proband Studie vorzeitig verlassen, (°°°) n=8, zwei Probanden verstorben in T005. Bei dem Fehlerbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes.

3.8.4 Vitalkapazität

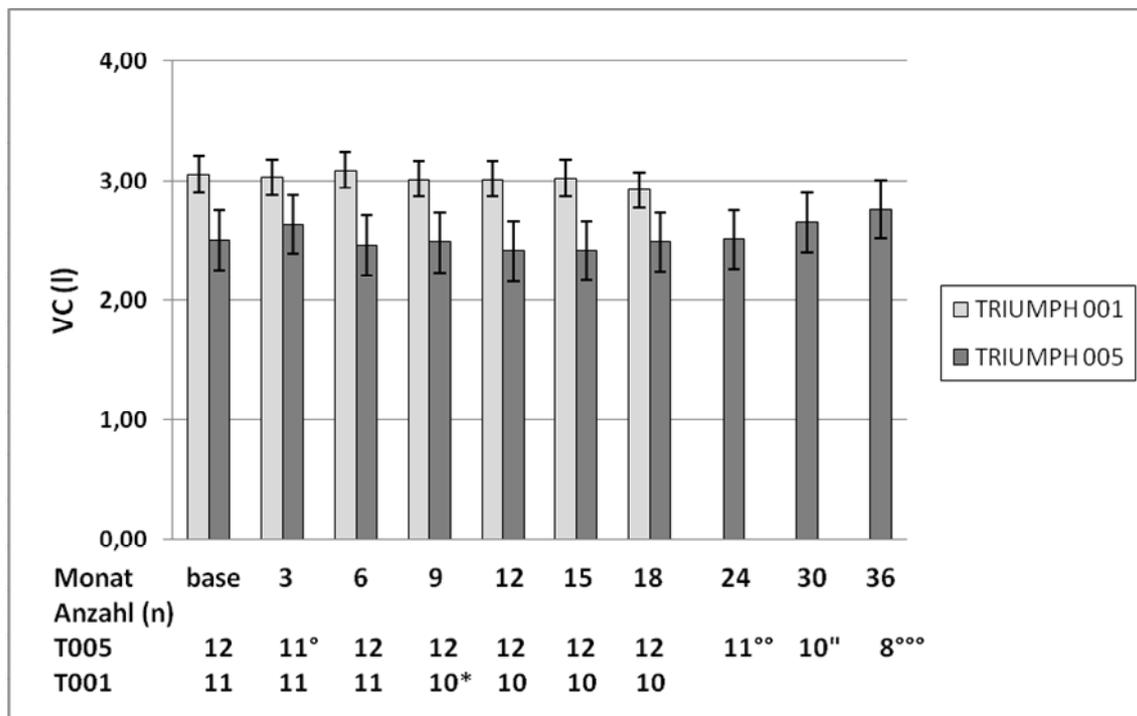


Abbildung 3-12: Vitalkapazität (VC) im Verlauf

Gezeigt wird die Vitalkapazität (VC) über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=11) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=12). Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen den Vitalkapazitäten zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten (n=11, $p < 0,674$), 12 Monaten (n=10, $p < 0,725$) und 18 Monaten (n=9, $p < 0,629$) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=12, $p < 0,432$), 12 Monate: (n=12, $p < 0,139$), 18 Monate: (n=12, $p < 0,832$), 24 Monate: (n=11, $p < 0,848$), 36 Monate: (n=8, $p < 0,802$). (°) Zum Zeitpunkt von 3 Monaten konnten in der TRIUMPH-Studie 005 nur 11 von 12 Patienten, auf Grund eines Gerätedefektes und der damit verbunden nicht möglichen Durchführung der Untersuchung ausgewertet werden. (*) n=10 für T001, ein Proband hatte die Studie verlassen. (°°) n=11, ein Proband verstorben in T005, (") n=10 für T005, ein Proband Studie vorzeitig verlassen, (°°°) n=8, zwei Probanden verstorben in T005. Bei dem Fehlerbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes.

3.9 Blutgasanalyse

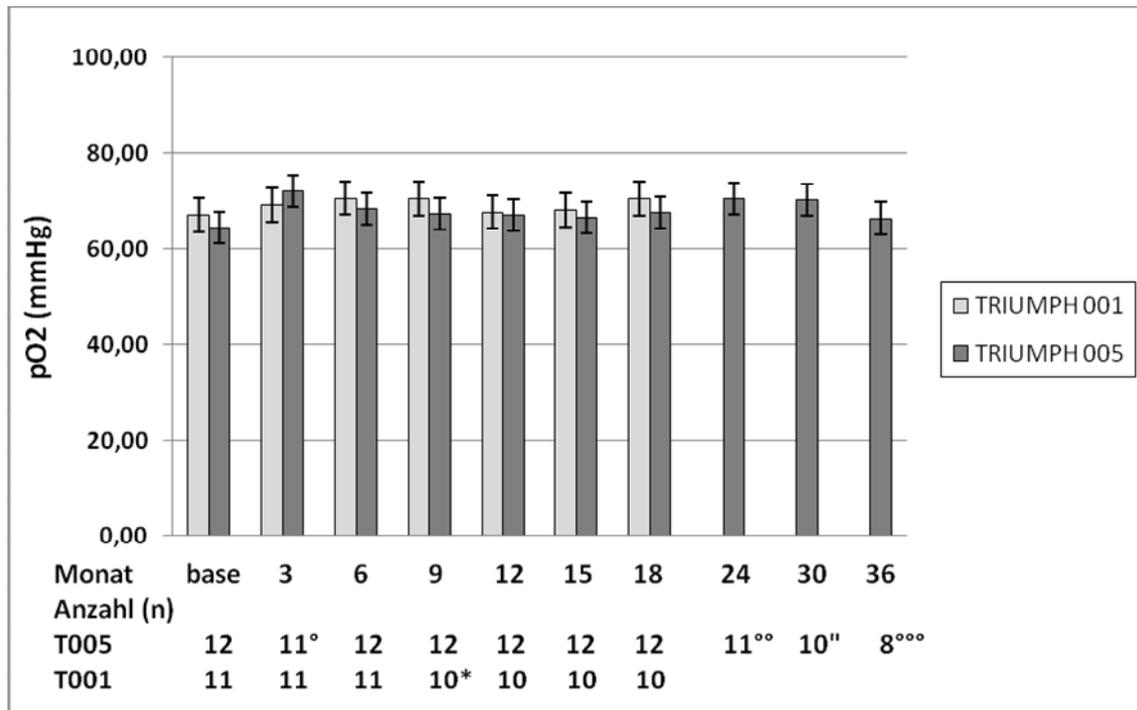


Abbildung 3-13: Sauerstoffpartialdruck (pO₂) im Verlauf

Gezeigt wird die Sauerstoffpartialdruck (pO₂) über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=11) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=12). Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sauerstoffpartialdrücken zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten (n=11, p<0,416), 12 Monaten (n=10, p<0,857) und 18 Monaten (n=9, p<0,117) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=12, p<0,182), 12 Monate: (n=12, p<0,219), 18 Monate: (n=12, p<0,286), 24 Monate: (n=11, p<0,011), 36 Monate: (n=8, p<0,945). (°) Zum Zeitpunkt von 3 Monaten konnten in der TRIUMPH-Studie 005 nur 11 von 12 Patienten, auf Grund eines Gerätedefektes und der damit verbunden nicht möglichen Durchführung der Untersuchung ausgewertet werden. (*) n=10 für T001, ein Proband hatte die Studie verlassen. (°°) n=11, ein Proband verstarb in T005, (°°°) n=10 für T005, ein Proband Studie vorzeitig verlassen, (°°°°) n=8, zwei Probanden verstarben in T005. Bei dem Fehlerbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes.

3.10 Klinische Laborparameter

Für die Auswertung der klinischen Laborparameter konnten von den insgesamt 26 Studienteilnehmern zu Beginn alle ausgewertet werden. Davon wurden von der TRIUMPH-Studie 001 über einen Zeitraum von 18 Monaten 13 Probanden (n=13) und von der TRIUMPH-Studie 005 über einen Zeitraum von 36 Monaten 13 Probanden (n=13) nachbeobachtet. Die in den grafischen Darstellungen angegebenen Normwerte entstammen der Referenzlaborliste des Kliniklabors des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriummedizin, Gaffkystraße 11, 35392 Gießen.

3.10.1 Leukozytenanzahl

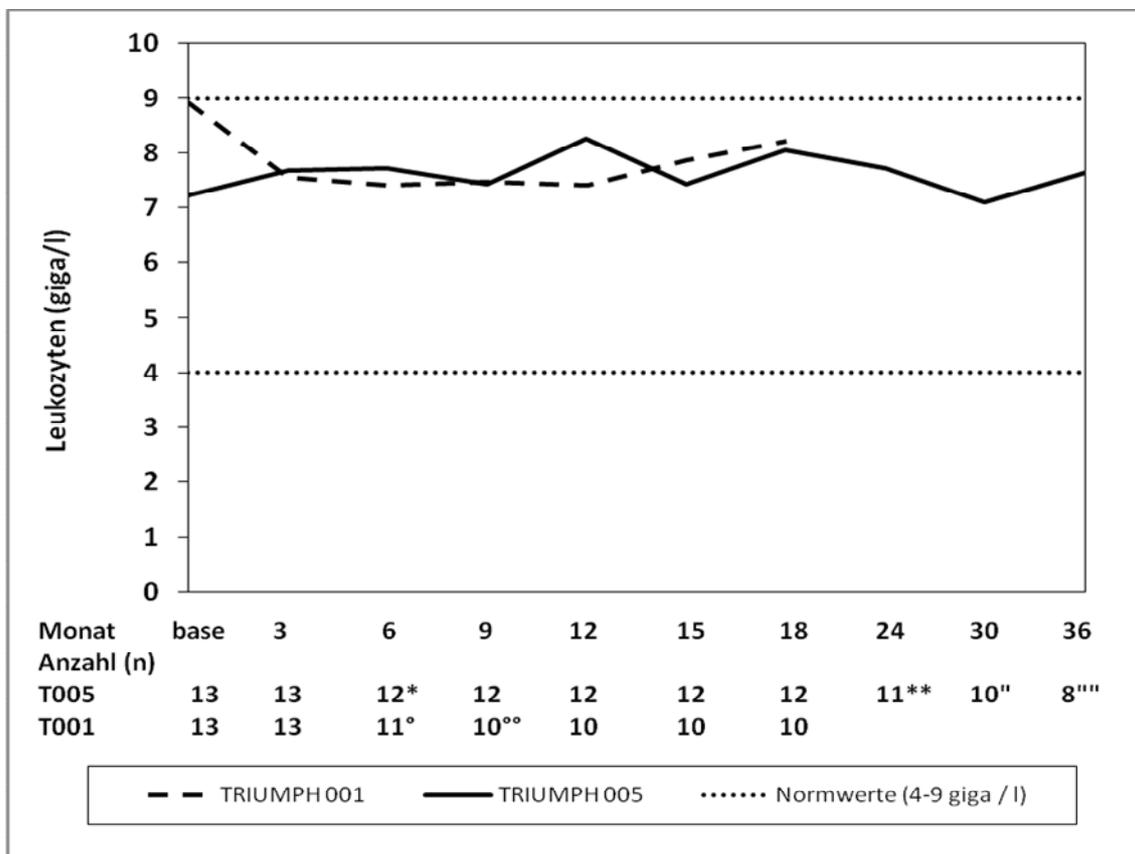


Abbildung 3-14: Leukozytenzahl im Verlauf

Dargestellt ist die Leukozytenanzahl im Blut über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=13) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=13). Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Die Normwerte (NW:4-9 giga/l) entstammen aus den Referenzwerten des klinischen Labors der Universitätsklinik Gießen. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen der Leukozytenzahl zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten (n=11, p<0,069), 12 Monaten (n=10, p<0,057) und 18 Monaten (n=10, p<0,471) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=12, p<0,366), 12 Monate: (n=12, p<0,085), 18 Monate: (n=12, p<0,173), 24 Monate: (n=11, p<0,259), 36 Monate: (n=8, p<0,098). (*) n=12, für T005, ein Patient war verstorben. (°) n=11 für T001, zwei Probanden hatten die Studie verlassen. (**) n=11, ein Proband war verstorben in T005, (") n=10 für T005, ein Proband hatte die Studie vorzeitig verlassen, ("") n=8, zwei Probanden waren verstorben in T005.

3.10.2 Hämoglobin

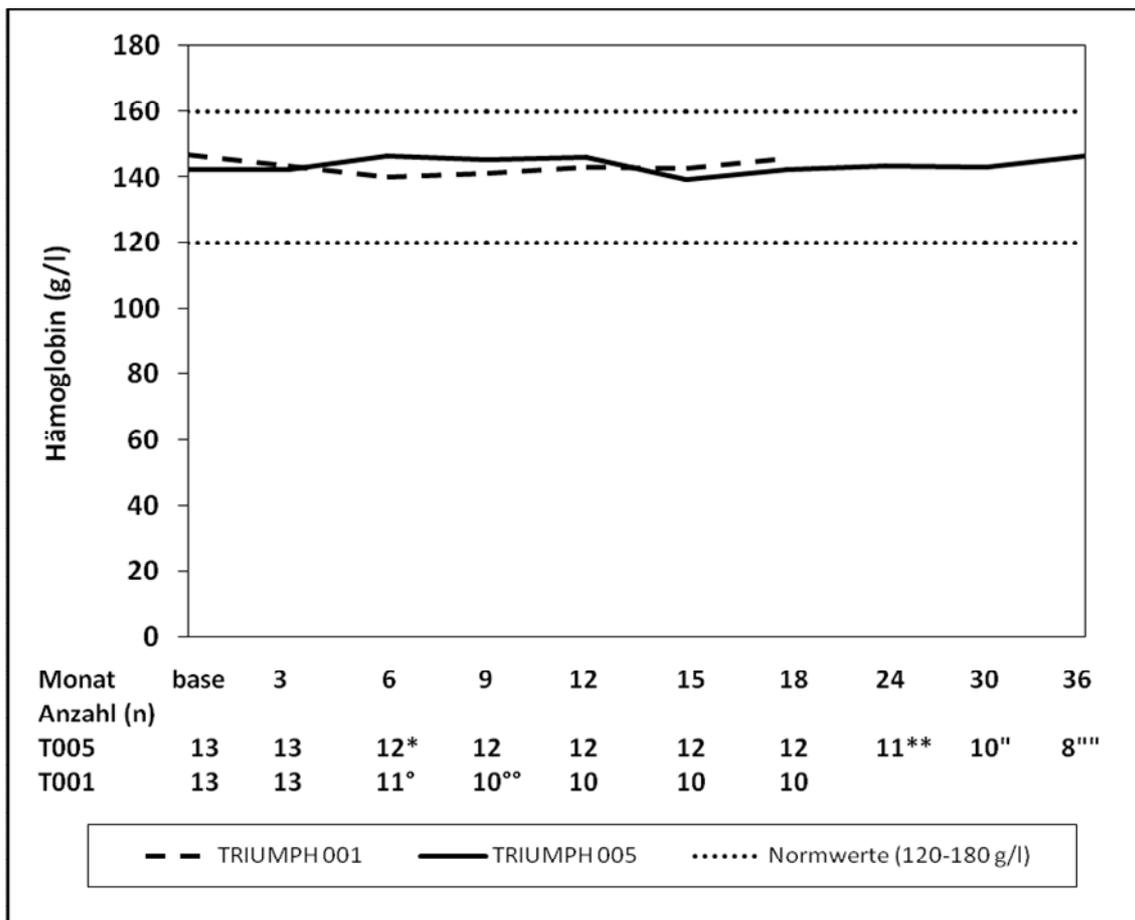


Abbildung 3-15: Hämoglobingehalt im Verlauf

Die Graphen stellen den Hämoglobingehalt im Blut über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=13) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=13) da. Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Die Normwerte (NW:120-160 g/l) entstammen aus den Referenzwerten des klinischen Labors der Universitätsklinik Gießen für einen weiblichen Erwachsenen. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen dem Hämoglobingehalt zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten (n=11, p<0,147), 12 Monaten (n=10, p<0,450) und 18 Monaten (n=10, p<0,838) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=12, p<0,833), 12 Monate: (n=12, p<0,139), 18 Monate: (n=12, p<0,674), 24 Monate: (n=11, p<0,480), 36 Monate: (n=8, p<0,130). (*) n=12, für T005, ein Patient verstorben. (°) n=11 für T001, zwei Probanden hatten die Studie verlassen. (°°) n=10 für T001, ein Patient hatte die Studie verlassen; (**) n=11, ein Proband war verstorben in T005, (") n=10 für T005, ein Proband hatte die Studie vorzeitig verlassen, ('''') n=8, zwei Probanden waren verstorben in T005.

3.10.3 Creatinin

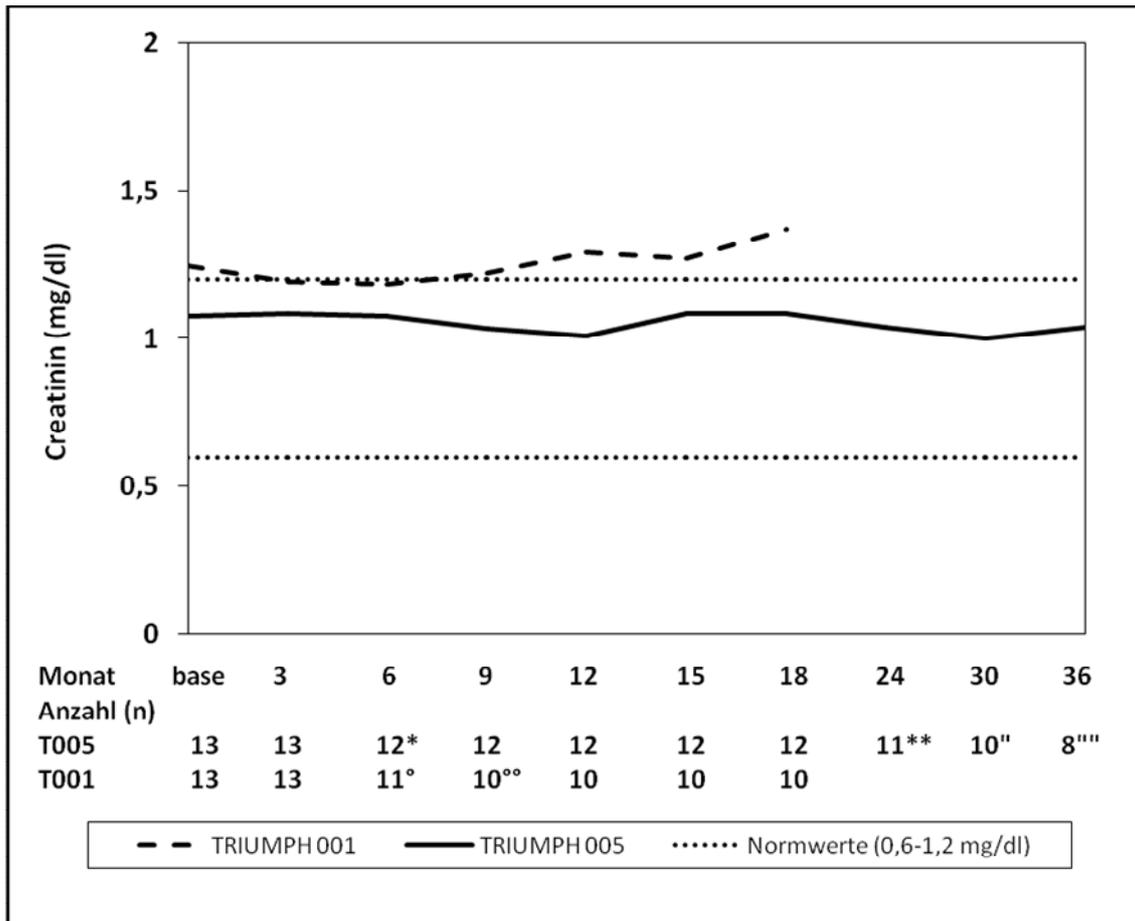


Abbildung 3-16: Creatininkonzentration im Verlauf

Abbildung 3-16 zeigt die gemessene Creatininkonzentration im Blut über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=13) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=13). Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Die Normwerte (NW: 0,6-1,3 mg/dl) entstammen aus den Referenzwerten des klinischen Labors der Universitätsklinik Gießen für einen weiblichen Erwachsenen. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Creatininkonzentration im Blut zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten (n=11, $p < 0,053$), 12 Monaten (n=10, $p < 0,879$) und 18 Monaten (n=10, $p < 0,526$) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=12, $p < 0,845$), 12 Monate: (n=12, $p < 0,267$), 18 Monate: (n=12, $p < 0,777$), 24 Monate: (n=11, $p < 0,774$), 36 Monate: (n=8, $p < 0,275$). (*) n=12, für T005, ein Patient war verstorben. (°) n=11 für T001, zwei Probanden hatten die Studie verlassen. (°°) n=10 für T001, ein Patient hatte die Studie verlassen; (**) n=11, ein Proband war verstorben in T005, (") n=10 für T005, ein Proband hatte die Studie vorzeitig verlassen, ("") n=8, zwei Probanden waren verstorben in T005.

3.10.4 Glutamat-Oxalacetet-Transaminase (GOT)

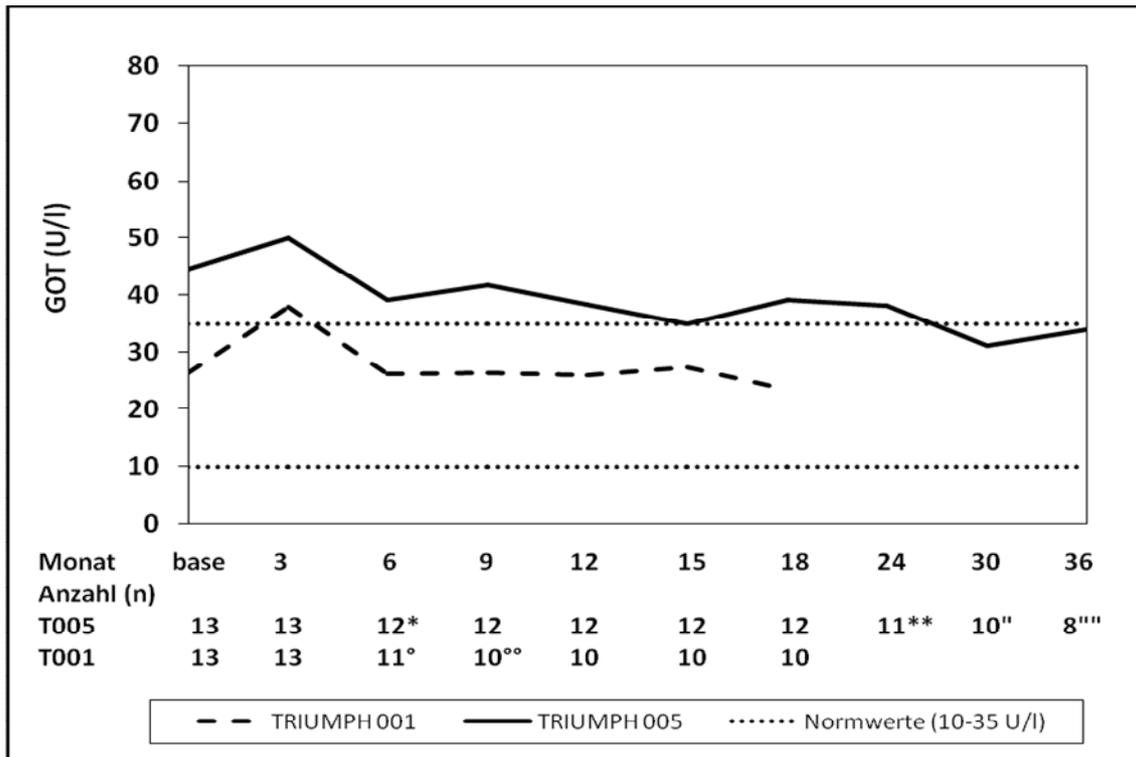


Abbildung 3-17: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)-Konzentration im Verlauf

Die Graphen zeigen die gemessene Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)-konzentration im Blut über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=13) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=13). Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Die Normwerte (NW: 10-35 U/l) entstammen den Referenzwerten des klinischen Labors der Universitätsklinik Gießen für eine weibliche Patienten über 16 Jahre. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)-konzentration zum Beginn der Studie und nach 3 Monaten (n=13, p<0,251), 6 Monaten (n=11, p<0,542), 12 Monaten (n=10, p<0,341) und 18 Monaten (n=10, p<0,156) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=13, p<0,416), 12 Monate: (n=12, p<0,342), 18 Monate: (n=12, p<0,479), 24 Monate: (n=11, p<0,307), 36 Monate: (n=8, p<0,275). (*) n=12, für T005, ein Patient war verstorben. (°) n=11 für T001, zwei Probanden hatten Studie verlassen. (°°) n=10 für T001, ein Patient hatte die Studie verlassen; (**) n=11, ein Proband war verstorben in T005, (") n=10 für T005, ein Proband hatte die Studie vorzeitig verlassen, (""") n=8, zwei Probanden waren verstorben in T005.

3.10.5 C-reaktives Protein (CRP)

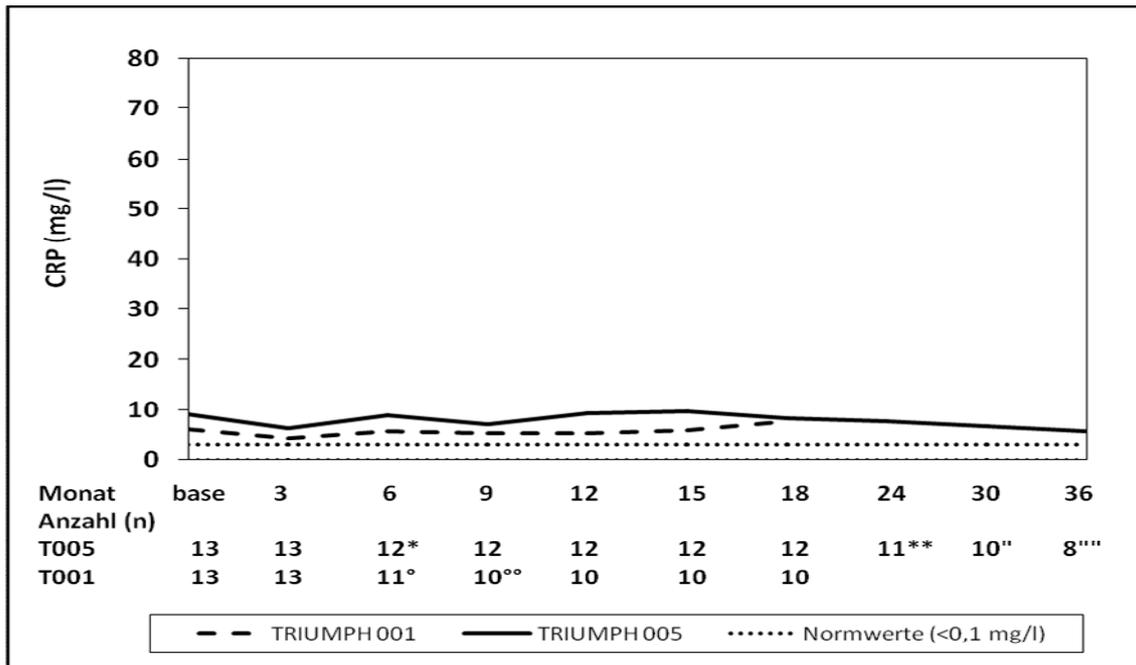


Abbildung 3-18: C-reaktives Protein (CRP)-Konzentration im Verlauf

Die Graphen zeigen die gemessene C-reaktives Protein-konzentration im Blut über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=13) und für den Verlauf von 36 Monaten für TRIUMPH-Studie 005 (n=13). Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Die Normwerte (NW: < 1 mg/l) entstammen den Referenzwerten des klinischen Labors der Universitätsklinik Gießen. Es ließen sich keine Unterschiede zwischen der C-reaktives Protein-konzentration zu Beginn der Studie und nach 3 Monaten (n=13, p<0,203), 6 Monaten (n=11, p<0,519), 12 Monaten (n=10, p<0,333) und 18 Monaten (n=10, p<0,943) für TRIUMPH 001 feststellen. In TRIUMPH 005 zeigten sich folgende Werte: Zeitpunkt 6 Monate: (n=13, p<0,807), 12 Monate: (n=12, p<0,992), 18 Monate: (n=12, p<0,738), 24 Monate: (n=11, p<0,313), 36 Monate: (n=8, p<0,848). (*) n=12, für T005, ein Patient war verstorben. (°) n=11 für T001, zwei Probanden hatten die Studie verlassen. (°°) n=10 für T001, ein Patient hatte die Studie verlassen; (**) n=11, ein Proband war verstorben in T005, (") n=10 für T005, ein Proband hatte die Studie vorzeitig verlassen, ("" n=8, zwei Probanden waren verstorben in T005.

3.10.6 Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Die Bestimmung des Brain Natriuretic Peptide (BNP) war nur für die Probanden der Studie TRIUMPH 001 möglich. In der TRIUMPH 005-Studie wurden zu Studienbeginn "baseline" und zum Zeitpunkt von drei Monaten keine BNP-Bestimmung durchgeführt, so dass für die weitere Verlaufsbeobachtung keine Vergleichswerte zur Verfügung standen.

Von den 13 Probanden (n=13) der Studie T001 konnten zu Beginn nur 12 (n=12) eingeschlossen werden, da zum Startzeitpunkt bei einem Teilnehmer der Ausgangswert nicht bestimmt wurde. Es wurden im Mittel (\pm SEM) folgende Werte erreicht: baseline 117pg/ml (\pm 40 pg/ml SEM), nach drei Monaten 87 pg/ml (\pm 29 pg/ml SEM), nach sechs Monaten 69 pg/ml (\pm 18 pg/ml SEM), nach neun Monaten 54 pg/ml (\pm 13 pg/ml SEM), nach 12 Monaten 53 pg/ml (\pm 15 pg/ml SEM), nach 15 Monaten 73 pg/ml (\pm 18 pg/ml SEM) und zum Untersuchungsende von 18 Monaten 69 pg/ml (\pm 19 pg/ml SEM). Die Differenzwerte wurde zu Beginn der Studie "baseline" bestimmt und danach jeweils zu den unterschiedlichen Zeitpunkten mit den jeweiligen Ausgangswerten pro Proband verglichen.

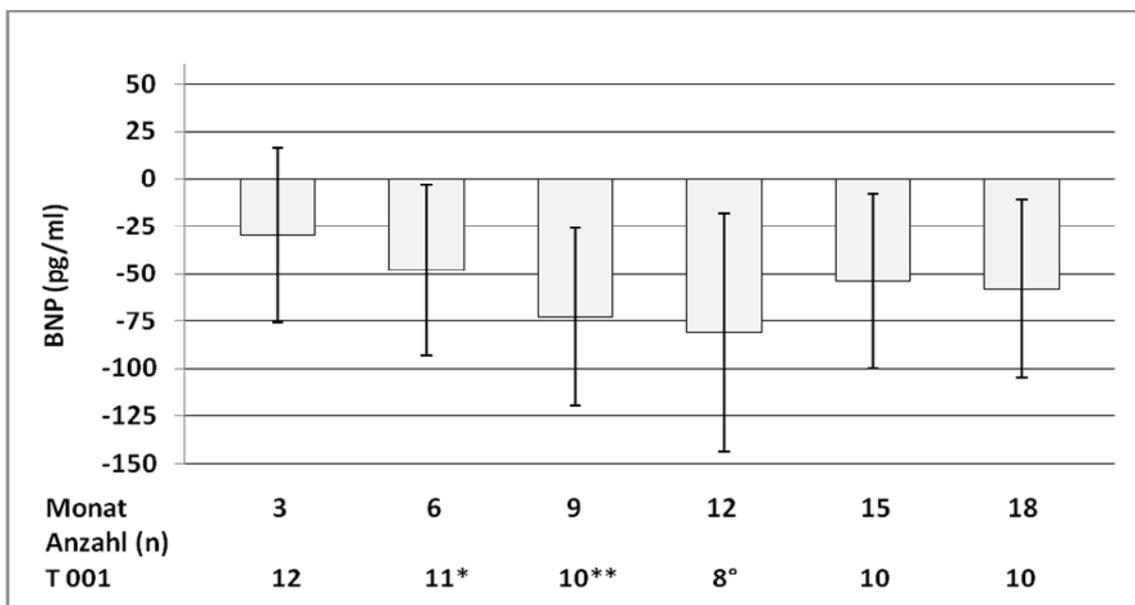


Abbildung 3-19: Differenzwerte der Brain Natriuretic Peptide-Konzentration im Verlauf

Dargestellt sind die gemessenen Differenzwerte der gemessene BNP-Konzentration im Blut über einen Zeitraum von 18 Monaten für die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 (n=12) an. Die Patienten von TRIUMPH 001 befanden sich bis zum Monat 3 noch in der doppelblinden Phase. Folgende Werte wurden ermittelt: 3 Monate (n=12, -30 pg/ml, $p < 0,529$), 6 Monate (n=11, -48 pg/ml, $p < 0,307$), 12 Monate (n=8, -81 pg/ml, $p < 0,238$) und 18 Monate (n=10, -58, $p < 0,250$). p-Wert für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den BNP-Werten zu Beginn der Studie und den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten. (*) n=11, ein Proband Studie verlassen. (**) n=10, ein Proband Studie verlassen. (°) n=8, bei zwei Probanden keine BNP-Messung durchgeführt. Bei dem Fehlerbalken handelt es sich um die Standardabweichung des Mittelwertes.

3.11 Begleitmedikation

In der Tabelle 3-6 ist die Begleitmedikation im Hinblick auf die zusätzliche Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie für TRIUMPH 005 dargestellt. Es wurden die Medikamente Bosentan, Sildenafil und eine Sauerstoff-Begleittherapie mit erfasst.

Begleittherapie Anzahl (n)(%)	Zeitraum (Monate)									
	base	3	6	9	12	15	18	24	30	36
Bosentan	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	2 (16,7)	0	0	0
Sildenafil	6 (50)	7 (58,3)	6 (54,5)	4 (50)						
Sauerstoff	5 (41,7)	5 (41,7)	5 (41,7)	5 (41,7)	5 (41,7)	5 (41,7)	6 (50)	5 (45,5)	6 (54,5)	5 (62,5)
Gesamt (n)	12	12	12	12	12	12	12	11	11	8

Tabelle 3-6: Begleittherapie für TRIUMPH 005 über 36 Monate

Für die Begleitmedikation in der TRIUMPH-Studie 001 wurden zusätzlich zum Studienmedikament Treprostinil, Bosentan, Sildenafil, Sauerstoff-Begleittherapie und Sitaxsentan miterfasst. (vgl. Tabelle 3-7)

Begleittherapie Anzahl (n)(%)	Zeitraum (Monate)						
	base	3	6	9	12	15	18
Bosentan	4 (33,3)	4 (36,4)	4 (40)	3 (30)	3 (30)	3 (30)	3 (30)
Sildenafil	7 (58,3)	7 (63,6)	7 (70)	7 (70)	7 (70)	7 (70)	7 (70)
Sauerstoff	9 (75)	9 (81,8)	8 (80)	7 (70)	7 (70)	7 (70)	7 (70)
Sitaxsentan	0	0	2 (20)	2 (20)	2 (20)	2 (20)	2 (20)
Gesamt (n)	12	11	10	10	10	10	10

Tabelle 3-7: Begleittherapie für TRIUMPH 001 über 18 Monate

3.12 Nebenwirkungen

Für die Untersuchung der Nebenwirkungen wurden die Patienten von der TRIUMPH-Studie 005 (n=13) und TRIUMPH-Studie 001 (n=13) zusammengefasst (gesamt: n=26). In Tabelle 3-8 sind die Nebenwirkungen dargestellt, welche bei ≥ 10 % der 26 Studienteilnehmer innerhalb der Beobachtungszeiträume auftraten. Eine genaue Auflistung aller Eintragungen in die jeweiligen Studienordner der Patienten unter der Rubrik „Adverse Events“ befinden sich im Anhang.

Art der Nebenwirkung bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer	Auftreten n (%)
Husten	15 (58)
Schwindel	13 (50)
Ödeme	13 (50)
Kopfschmerzen	9 (35)
Übelkeit	9 (35)
Kältegefühl	9 (35)
Schlafstörung	8 (31)
Lippen- und Akrenzyanose	7 (27)
respiratorischer Infekt	6 (23)
Herzklopfen	6 (23)
bronchopulmonaler Infekt	6 (23)
leichte Halsvenenstauung	6 (23)
gespaltener 2-Herzton	6 (23)
Harnwegsinfekt	5 (19)
Nasenbluten	4 (15)
Haarausfall	4 (15)
Synkope	4 (15)
Erbrechen	4 (15)
vermehrte Backengefäßzeichnung	4 (15)
Obstipation	3 (12)
Übelkeit	3 (12)
CRP Anstieg	3 (12)
INR Anstieg	3 (12)
Konjunktivitis	3 (12)
Sodbrennen	3 (12)
Rachenexanthem	3 (12)
Zahnschmerzen im Intervall	3 (12)

Tabelle 3-8: Art der Nebenwirkungen bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer für TRIUMPH 005 und TRIUMPH 001

3.12.1 Serious Adverse Event

Für die T001-Studie wurden unter dem Unterpunkt "Serious Adverse Event" kurz "SAE" in dem Zeitraum von 18 Monaten bei einem Probanden vermerkt, dass eine klinische Einweisung auf Grund starker Bauchschmerzen bedingt durch hämorrhagische Ovarialzysten erfolgte.

In der T005-Studie wurden über den Untersuchungszeitraum von 36 Monaten folgende Eintragungen gefunden:

Eine Patientin bekam einen Monat nach Studienbeginn starke vaginale Blutungen, welche stationär erfolgreich unter anderem mit einer Bluttransfusion behoben wurden.

Bei einem weiteren Probanden erfolgte die klinische Einweisung 10 Monate nach Start der Studie auf Grund aufgetretener broncho-pulmonaler Infektion und dadurch ausgeprägter Dyspnoe.

15 Monate nach Beginn stellte sich ein Proband in der Notaufnahme, mit anschließender stationärer Aufnahme, wegen Dyspnoe und Synkope vor. Es stellte sich nach eingehender Untersuchung heraus, dass es sich höchstwahrscheinlich um eine orthostatisch bedingte Ursache handelte.

Ein weiterer Patient wurde 26 Monate nach Therapiebeginn wegen massiver Dyspnoe und Zyanose durch PH-Verschlechterung stationär aufgenommen.

Bei einem Teilnehmer erfolgte die Einweisung, einmal zum Monat 20 wegen einer Bronchitis und zum Monat 25 auf Grund extremer Leberenzymerrhöhung, deren Ursache eine aktuelle Hepatitis A-Infektion darstellte.

4. Diskussion

Bei der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) handelt es sich um eine bis zum heutigen Tage immer noch schwerwiegende und unheilbare Erkrankung. Sie zeigt eine unvermeidliche Progression, welche in ihrem Verlauf oft tödlich endet. Die grundlegende Ursache liegt in der anhaltenden Erhöhung des pulmonal arteriellen Druckes und den damit verbunden Umbauprozessen in den Pulmonalarterien, dem sogenannten Remodeling. Die Folgen sind Belastungs- und Leistungseinschränkungen, Dyspnoe und schließlich Rechtsherzversagen.

In der aktuellen pharmakologischen Therapie der PAH macht man sich die drei vasoaktiven Signalwege, Endothelin-1 (ET-1), Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin, zu Nutze. In randomisierten klinischen Studien, welche die oben genannten Signalwege als Monotherapieansatz untersuchten, zeigten sich einerseits Verbesserungen im Sechs-Minuten-Gehtest und der Lebensqualität. Auf der anderen Seite ist bedauerlicherweise die Morbidität trotz dieser innovativen Ansätze immer noch sehr hoch und die langfristige Überlebensrate schlecht [16,103-108].

Als einzigen Ersatz für die medikamentöse Therapie und Heilung der PAH bleibt letztes nur die Lungentransplantation. Doch zeigten SAGGAR et al.[109], CHEN [110] und BENZA [111] in ihren Studien, dass die Zuteilung von Lungentransplantaten an Patienten mit Lungenhochdruck keine Priorität darstellt und die Überlebensraten bei doch erfolgten Organempfängern noch suboptimal sind. Es bleibt daher sehr wichtig, die notwendigen medikamentösen Therapien für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) zu verbessern und auszubauen, nicht nur um das Überleben der Patienten zu sichern, sondern auch, um eine adäquate Lebensqualität sicherzustellen.

Es gibt bis zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Studien, die sich mit der Langzeitbeobachtung mit dem inhalativen Prostazyklinanalogon Treprostinil als medikamentösen Therapieansatz im Bereich der pulmonal arteriellen Hypertonie befassten. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit PAH, die das Prostazyklinanalogon Treprostinil inhalativ verabreicht bekamen, über einen Zeitraum von 18 bzw. 36 Monaten untersucht. Dabei wurden die Entwicklung der Überlebensrate, des Sechs-Minuten-Gehtests, der NYHA-Klassifikation, der Labor- und Lungenparameter und der klinischen Nebenwirkungen über die entsprechenden Zeiträume untersucht.

4.1 Methodenkritik

Die beiden Patientengruppen sind weitgehend identisch, aber insgesamt relativ klein. Weiterhin ist die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) eine sehr seltene Erkrankung. Es gelang durch die zentrierte Behandlung an einem hochspezialisierten Zentrum für pulmonale Hypertonie (PH) vergleichsweise viele Probanden in die Studien einzuschließen.

Durch die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien wird sicherlich eine gute Vergleichbarkeit und ein notwendiger Patientenschutz, zum Beispiel von Schwangeren, sichergestellt. Solche Festlegungen schließen aber auch andere Patienten, welche ebenfalls einer adäquaten Behandlung bedürfen, aus [3].

Es sei weiterhin darauf hingewiesen, dass gemäß Studienprotokoll (vgl. 2.1.3) in der Studie-T001 in den ersten drei Monaten die Patienten entweder Placebo oder das Studienmedikament Treprostinil bekamen. Daher besteht für diesen Zeitraum eine Unklarheit in der medikamentösen Behandlung.

Die vorliegende Studie ist eine offene, nicht kontrollierte Beobachtungsstudie. Laut FEINSTEIN [112] haben Beobachtungsstudien einerseits mehrere Vorteile gegenüber randomisierten kontrollierten Studien. Darunter zum Beispiel geringere Kosten, größere Aktualität und eine größere Bandbreite von Patienten [112].

Auf der anderen Seite gibt es Bedenken hinsichtlich einer Verzerrung für offene Beobachtungsstudien, welche ihre Verwendung für Behandlungsvergleiche einschränkt [113,114]. So verglichen KUNZ und OXMAN [114] randomisierte klinische Studien mit nicht-randomisierten klinischen Studien. Dazu benutzen sie als Datenquellen Cochrane Review Methodology Database, Medline, SciSearch, Bibliographien, Zeitschriften, persönliche Kommunikation mit Methodikern und die Referenzlisten der relevanten Artikel. Sie fanden 11 Studien für den Vergleich randomisierter kontrollierter mit nicht-randomisierten Studien. Davon acht für die Auswertungen der gleichen Intervention und drei über verschiedene Interventionen. Des Weiteren zwei Studien für den Vergleich ausreichend verborgene zufällige Zuteilung und unzureichend verdeckte zufällige Zuteilung und fünf Studien, die das Verhältnis zwischen Qualität und Schätzungen der Behandlungseffekte untersuchten. Sie schlussfolgerten, dass bei fehlender Randomisierung die offensichtlichen Auswirkungen in beiden Richtungen verzerrt werden können. Dadurch würden die Effekte größer oder kleiner erscheinen als sie wirklich sind [114].

CHALMERS et al. [115] untersuchten kontrollierte klinische Studien zur Behandlung von akutem Myokardinfarkt und die mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch die Wahl des Zuordnungsverfahrens. Sie untersuchten insgesamt 145 Paper. Darunter 57, bei denen der Randomisierungsprozess verblindet wurde, 45 mit Entblindung und 43, bei denen die Steuerelemente von einem zufälligem Prozess ausgewählt wurden. Dabei zeigten sie, dass mindestens eine prognostische Variable fehlverteilt wurde ($p < 0,05$): in 14,0 % der verblindeten randomisierten Studien, in 26,7 % der entblindeten randomisierten Studien, und in 58,1 % der nicht-randomisierten Studien. Unterschiede in den Letalitätsraten zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe ($p < 0,05$) wurden in 8,8 % der verblindeten randomisierten Studien, 24,4 % der entblindeten randomisierten Studien und 58,1 % der nicht-randomisierten Studien festgestellt [115].

BENSON und HARTZ [116] verglichen Beobachtungsstudien mit randomisierten kontrollierten Studien. Dafür durchsuchten sie die Abridge Index Medicus und die Cochrane Datenbank zwischen 1985 und 1998 nach Beobachtungsstudien mit zwei oder mehr Behandlungsmethoden. Diese verglichen sie mit kontrollierten randomisierten Studien in der Medline- und Cochrane-Datenbank mit denselben Behandlungsmethoden. Sie fanden 136 Berichte und über 19 verschiedene Behandlungsmethoden. In den meisten Fällen waren die Schätzungen der Behandlungseffekte in Beobachtungsstudien denen der randomisierten kontrollierten Studie ähnlich. Nur in zwei der 19 Analysen der Behandlungseffekte lag die kombinierte Effektstärke der Beobachtungsstudien außerhalb des 95-Prozent-Konfidenzintervalls für die kombinierte Effektstärke der randomisierten kontrollierten Studien. Sie fanden kaum Anhaltspunkte dafür, dass Schätzungen der Behandlungseffekte in Beobachtungsstudien seit 1984 konsistent größer oder qualitativ verschieden sind von solchen, die in randomisierten kontrollierten Studien festgestellt wurden [116].

4.2 Patienten

In dieser Studie waren über 88 % der Probanden weiblich (n=23) und hatten ein Durchschnittsalter von 51,8 Jahren. Sie wiesen dadurch ein typisches Risikoprofil für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) auf [2]. Bei den allgemeinen anthropometrischen Daten wie Alter, Körpergewicht und Körpergröße zeigten sich recht einheitliche Werte in den beiden Studienpopulationen. Lediglich die Patienten der TRIUMPH-Studie 001 waren etwas schwerer als die Teilnehmer von T005. Im Vergleich zu anderen Studien, welche sich mit Treprostinil oder einem anderen Prostazyklinanalogon im Hinblick auf die Therapie des Lungenhochdrucks befassten, zeigten sich aber sehr ähnliche patientencharakteristische Daten.

Die anthropometrischen Daten der vorliegenden Studie flossen in die bis dato größten multizentrische Langzeitbeobachtungsstudie mit inhalativem Treprostinil von BENZA et al. [96] ein. Insgesamt wurden dort 206 Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten aus verschiedenen Zentren rekrutiert. Zusätzlich zu Treprostinil (bis zu 72pg viermal täglich) empfingen 143 Patienten Bosentan und 63 Sildenafil als Basistherapie. Dabei hatten 56% die Diagnose IPAH und 11% die NYHA Klasse II, 86% die NYHA Klasse III und 3% NYHA IV. Das mittlere Alter lag bei 54 (18-75) Jahren und der Anteil von weiblichen Probanden (81 %) überwog deutlich. In der vorliegenden Studie waren 88% der Probanden weiblich (n=23) und hatten ein mittleres Alter von 51,8 Jahre (18-72 Jahre). 62% besaßen die Diagnose IPAH, 92% NYHA III und 8% NYHA IV.

SIMONNEAU et al.[58] konnten in ihrer 12 Wochen andauernden doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie über Treprostinil, welches kontinuierlich subkutan appliziert wurde, 470 Patienten einschließen. Dabei bekamen 233 Patienten Treprostinil und 237 ein Placebo. Über einen Infusionskatheter wurde den Probanden über das subkutane Fettgewebe im Bereich der Bauchdecke, mit einer Dosis von 1,25 ng/kg/min, Treprostinil zugeführt. Diese Dosis wurde bei Anzeichen einer Verbesserung der PH und bei akzeptablem Nebenwirkungen auf maximal 22,5 ng/kg/min erhöht. Das mittlere Alter im Treprostinil-Arm lag bei 44,6 Jahren und 85 % waren weiblich. 11% NYHA II, 82 % NYHA III und 8 % NYHA IV. Im Placebo-Arm lag das mittlere Alter bei 44,4 Jahren, wobei 78 % weiblich waren und 12 % NYHA II, 81 % NYHA III und 8 % die NYHA Klasse IV zeigten. Einschränkend sei erwähnt, dass die Studie aus dem Jahr 2002 stammt, als noch in primäre und sekundäre Formen der PH unterschieden wurde und die klinische Einteilung (vgl. Tabelle 1-2: Klassifikation der pulmonalen Hyperto-

nie) nicht festgelegt war. Auch wurden in dieser Studie Patienten mit PAH und HIV ausgeschlossen.

Es lässt sich in der Zusammenfassung aber darstellen, dass sich im Bezug auf das Alter, die Geschlechterverteilung, die Körpergröße und das Gewicht keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen unserer Studie und denen anderer aktueller Studien mit Treprostiniltherapie zeigten und diese daher als vergleichbar bezeichnet werden können [68-75].

4.3 Überlebensrate

Ein sehr wichtiger Bestandteil dieser Studie war die Beobachtung der Auswirkung durch den Einsatz von Treprostinil auf das Überleben der Probanden. Die Ein-, Zwei- und Drei-Jahresüberlebensrate lag bei TRIUMPH 005 bei 92 %, 82 % und 68 %, wobei ein Teilnehmer die Studie vorzeitig verlassen hatte. Bei TRIUMPH 001 hatten nach 18 Monaten alle Probanden überlebt und drei waren vorzeitig ausgeschieden.

In der offenen multizentrischen Langzeitbeobachtungsstudie mit inhalativem Treprostinil von BENZA et al. [96] an 206 Patienten, in der die vorliegenden Studiendaten mit einfließen, waren nach zwei Jahren noch 131 Probanden (64 %) in der Studie verblieben. Bei den übrigen 75 Teilnehmern traten bei 30 unerwünschte Ereignisse auf, in 14 Fällen zeigte sich ein Fortschreiten der Erkrankung, 13 widerriefen ihre Zustimmung, 11 schieden aus sonstigen Gründen aus und sieben Probanden waren verstorben.

Eine weitere Studie, die sich über einen längeren Zeitraum unter anderem mit der Überlebenszeit beschäftigte, ist die Open-Label Studie von BARST et al. [107]. Dort wurden über vier Jahre insgesamt 860 Patienten untersucht, die subkutan Treprostinil als Monotherapie oder als Begleitmedikation in ihrer PAH-Therapie bekamen. BARST et al. [107] kamen zu dem Ergebnis, dass die Überlebensrate für alle 860 Patienten über die ein bis vier Jahre bei 87-68 % lag. Für die Teilnehmer mit subkutanem Treprostinil als Monotherapie lag sie nach dem ersten Jahr bei 91 % und dem vierten Jahr bei 72 %. Von den 860 Patienten hatten 199 (23 %) auf Grund von zu starken Nebenwirkungen abgebrochen, 136 (16 %) waren gestorben, 117 (14 %) hörten vorher auf, da sie keine Verbesserung bemerkten, 29 (3 %) entzogen vorzeitig ihre Zustimmung und 11 (1 %) wurden Lungen transplantiert. Als Begleitmedikation bekamen 105 Patienten den

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan (12 %) und 25 den Phosphodiesterase-Inhibitor Sildenafil (3 %). Zu erwähnen ist, dass auch Patienten mit NYHA-Klasse II (128/15 %) eingeschlossen wurden. Der Hauptteil lag mit 654 (76 %) bei NYHA III. Auch wurden in dieser Gesamtstudie 13 (2 %) Patienten mit HIV-Erkrankung eingeschlossen, so dass diese Studie auch teilweise mit der vorliegenden vergleichbar ist. Das mittlere Alter lag bei 46 Jahren (5-84 Jahren), obwohl hier auch Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Der Hauptanteil lag auch hierbei mit 653 (76 %) bei den Frauen.

HOEPER et al. [117] bewerteten in einer multizentrischen retrospektiven Analyse den klinischen Verlauf von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) mit dem intravenösen Prostazyklinanalogon Iloprost. Wichtig ist, dass in den meisten Fällen inhalatives Iloprost, ein weiteres Prostazyklinanalogon, als First-Line-Therapie gegeben wurde. Dabei wurden zwischen 1997 und 2001 79 Patienten in die Studie eingeschlossen und danach über fünf Jahre lang nachbeobachtet. Am Ende des Beobachtungszeitraums zeigte sich, dass nach fünf Jahren 61 % der Patienten (n=50) verstorben waren und 26 % (n=21) eine Lungentransplantation erhielten. Retrospektiv zeigte sich, dass nach Beginn der Iloprost-Therapie 54 % der Patienten ein Jahr, 31 % drei Jahre und 15 % fünf Jahre überlebten. Bei dieser Studie war die PAH weit fortgeschritten und progressiv. HOEPER et al. [117] kamen zu dem Schluss, dass trotz anfänglicher hämodynamischer und klinischer Verbesserung langfristiges Überleben mit Iloprost-Therapie begrenzt sei.

Nicht nur im Vergleich zu der Studie von HOEPER et al. [117] sollte in der gesamten Betrachtung im Hinblick auf das Überleben beachtet werden, dass trotz aller Therapiemaßnahmen die Überlebensrate in Studien in erster Linie vom eingeschlossenen Patientenkollektiv abhängig ist. So waren die Probanden von HOEPER et al. [117] in der Progression des Krankheitsverlaufes fortgeschrittener als in der vorliegenden Studie. Es lag der Anteil der Probanden mit NYHA IV zu Beginn der intravenösen Iloprost-Therapie bei 67 % (n=49). Im Vergleich bei TRIUMPH 001 bei 15 % (n=2) und in der TRIUMPH-Studie 005 hatte kein Teilnehmer eine so starke körperliche Leistungseinschränkung, dass er NYHA IV eingruppiert werden musste.

VOSWINCKEL et al. [93] untersuchten in ihrer offenen, klinischen Beobachtungsstudie, in der die Daten aus der vorliegenden Arbeit einfließen, über 36 Monate insgesamt 27 Patienten mit Begleitmedikation von inhalativem Treprostinil, wobei 24 eine PAH und

drei eine CTEPH aufwiesen. Sie verabreichten eine Gesamtdosis von 60 µg bis zu 240 µg täglich. Sieben Patienten verstarben innerhalb des Untersuchungszeitraumes, davon zwei auf Grund des Fortschreitens der PAH und fünf durch andere Ursachen. Bei einem Patienten erfolgte die Umstellung auf intravenös verabreichtes Prostaglandin. Es zeigte sich eine Ein-Jahresüberlebensrate von 92 %, eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 85 %, und 75 % der Patienten überlebten drei Jahre.

Damit scheinen sich die Daten aus der vorliegenden Studie zu decken, in der bei T001 nach 18 Monaten 100 % der Patienten überlebten und bei T005 82 % nach zwei Jahren. Es scheint sich ein positiver Trend in Richtung Überleben in den ersten beiden Jahren in der Kombinationstherapie mit Treprostinil zu zeigen. Jedoch gibt es aktuell sehr wenige Vergleichsstudien, die inhalatives Treprostinil als Begleitmedikation verwenden bzw. ist die Patientenzahl in dieser Studie zu gering, um eine sichere Aussage über den Bereich von zwei Jahren hinaus zu geben.

4.4 Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)

Für den Sechs-Minuten-Gehtest gibt es weltweit unterschiedliche Standards. Der Test wurde deshalb strikt nach den derzeitigen Empfehlungen der AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) [31] durchgeführt, um eine Standardisierung und Vergleichbarkeit zu erreichen. Es wurde auch während der Untersuchung darauf Wert gelegt, die Patienten nicht zu beeinflussen, schneller oder langsamer zu laufen. Der Gehtest wurde überwiegend morgens abgehalten, um eventuelle tageszeitliche Schwankungen zu minimieren.

Für die Patienten in der TRIUMPH-Studie 005 zeigte sich eine Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtestes zu Beginn der Studie im Mittelwert von 387 m (± 31 m SEM, n=12), nach 6 Monaten auf 430 m (± 26 m SEM, $p < 0,002$, n=12), nach 12 Monaten auf 425 m (± 28 m SEM, $p < 0,026$, n=12) und betrug bei Monat 24 (n=11) noch 406 m (± 30 m SEM, $p < 0,216$). Am Ende des Zeitraumes von 36 Monaten (n=8) lautete die mittlere 6MWT 413 m (± 34 m SEM, $p < 0,362$). Dadurch ergab sich eine Differenzerhöhung der Wegstrecke zum Zeitpunkt von 6, 12, 24 und 36 Monaten von +43 m (± 11 m SEM, n=12), + 38 m (± 15 m SEM, n=12), +21 m (± 16 m SEM, n=11) und -15 m (± 16 m SEM, n=8).

In der TRIUMPH-Studie 001 war ebenfalls eine Verbesserung des 6MWT festzustellen. So lag der Ausgangswert im Mittel zum Studienbeginn (n=12) bei 343 m (\pm 24 m SEM), nach 3 Monaten (n=12) bei 380 m (\pm 22 m SEM, $p < 0,011$), nach einem Jahr (n=10) bei 380 m (\pm 34 m SEM, $p < 0,061$) und zum Beobachtungsende von 18 Monaten (n=10) bei 363 m (\pm 31 m SEM, $p < 0,303$). Dabei lag die Gehstreckenerhöhung bei 3, 6, 12 und 18 Monaten bei + 36 m (\pm 12 m SEM, n=12), +51 m (\pm 12 m SEM, n=10), +38 m (\pm 18 m SEM, n=10) und + 21 m (\pm 20 m SEM, n=10). Mit diesen Werten bestätigt sich die in vergleichbaren Studien dargestellte Verbesserung des 6MWT durch Treprostinil und anderen Prostazyklinanaloga in der Therapie der PH. So zum Beispiel in der wichtigsten offenen, multizentrischen Vergleichsstudie von BENZA et al. [96] an 206 Patienten. Dort lag die Verbesserung der Sechs-Minuten-Gehstrecke im Mittel nach 6 Monaten bei +28 m (n=170, $p < 0,0001$), nach 12 Monaten bei +31 m (n=152, $p < 0,0001$), nach 18 Monaten bei +32 m (n=134, $p < 0,0001$) und nach 24 Monaten bei +18 m (n=118, $p < 0,013$).

Bei SIMONNEAU et al. [75] wurden in einer 16-wöchigen, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie insgesamt 267 Patienten mit der Diagnose PAH aus 41 Zentren in 11 Ländern untersucht. Es wurde der Zusatz von Sildenafil (n=133) oder Placebo (n=123) bei Patienten mit einer mindestens drei monatigen bestehenden intravenösen Therapie mit dem Prostazyklinanalogon Epoprostenol untersucht. Es zeigte sich nach 16 Wochen eine Verbesserung der mittleren 6MWT um 28,8 Meter (95 % KI, 13,9 bis 43,8 Meter, $p = 0,0002$). Gleichzeitig wurde auch ein Rückgang des pulmonal arteriellen Druckes und eine Verbesserung der Herzleistung festgestellt.

In der Open-Label Studie von CHANNICK et al. [72] wurde über einen Zeitraum von zwölf Wochen insgesamt 12 Patienten mit inhalativem Treprostinil behandelt. Dabei bekamen jeweils sechs Patienten eine Dosis von 30 μ g viermal täglich und sechs Patienten 45 μ g viermal täglich. Alle 12 Probanden hatten trotz einer Bosentan-Therapie eine symptomatische PAH. Der primäre Endpunkt war der 6MWT nach 12 Wochen. Er zeigte, dass bei elf Patienten (einer war frühzeitig auf Grund einer Diagnoseänderung ausgeschieden) eine Sechs-Minuten-Gehstrecken-Verbesserung von baseline 339 m (\pm 86 m) auf 406 m (\pm 121 m), was ein Plus von 67 m bedeutete ($p = 0,01$). VOSWINCKEL et al. [93] zeigten in ihrer offenen, klinischen Beobachtungsstudie, die aus Teilen dieser Arbeit besteht, mit 27 Patienten und inhalativem Treprostinil über drei

Jahre eine Sechs-Minuten-Gehtest-Entwicklung im Mittel nach 3, 12, 24 und 36 Monaten von $337 \text{ m} \pm 24 \text{ m}$, $396 \text{ m} \pm 24 \text{ m}$, $371 \text{ m} \pm 30 \text{ m}$ und $340 \text{ m} \pm 43 \text{ m}$.

Auch stellten BENZA et al. [118] in ihrer Langzeitbeobachtungsstudie an 2716 PAH-Patienten fest, dass sich eine Sechs-Minuten-Gehstrecke von über 440 m positiv auf die Ein-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) auswirkt. Weiter schlugen sie als therapeutisches Ziel mindestens eine 6MWT von 380 bis 440 m vor.

Dieses Ziel wurde im Mittel für die Patienten in T001 im ersten Jahr und für die Patienten von T005 in den gesamten drei Jahren erreicht. Damit bestätigt die Untersuchung die bekannte verbessernde Wirkung von Prostazyklin auf den 6MWT [75,93,96].

4.5 NYHA-Klassifikation

Einschränkend sollte erwähnt werden, dass die Patienten nach den Vorgaben der NYHA in die entsprechenden Gruppen eingeteilt worden sind. Schaut man sich die Definitionen der Einteilungen an (vgl. Kapitel 2.2.3 NYHA), stellt man fest, dass ein gewisser subjektiver Spielraum des jeweiligen Verantwortlichen für die richtige Einteilung besteht. Dies zeigt sich auch in dieser Studie, wo z.B. die Angabe zwischen zwei Klassen erfolgte.

Bei der Entwicklung der NYHA-Klassen zeigte sich bei TRIUMPH 005, dass von den zu Beginn 12 Teilnehmern alle NYHA III aufwiesen; nach 6 Monaten elf NYHA III und einer NYHA II, nach 12 Monaten elf NYHA III und einer NYHA II, nach 18 Monaten acht NYHA III und vier NYHA II, nach zwei Jahren acht NYHA III, einer NYHA III-IV und zwei NYHA II. Am Ende des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten ($n=8$) hatten drei NYHA II und fünf NYHA III erreicht. Die besten Ergebnisse zeigten sich nach 15 und 18 Monaten, wo jeweils von den 12 Probanden einmal drei und dann vier Teilnehmer NYHA II erreichten.

In der TRIUMPH-Studie 001 hatte zu Beginn ein Proband NYHA II, zehn NYHA III, und zwei NYHA IV; nach 12 Monaten ($n=10$) drei NYHA II, sieben NYHA III und zum Ende bei 18 Monaten ($n=10$) drei NYHA II, sechs NYHA III und einer NYHA IV. Das beste Ergebnis zeigte sich nach 6 Monaten. Hier scheint sich unter Umständen auch der Effekt der Entblindung aus der doppelblinden Phase bemerkbar machen. Ab diesem

Zeitpunkt war dann sichergestellt (vgl. Studienaufbau TRIUMPH 001), dass mindestens für drei Monate alle Studienteilnehmer das Medikament Treprostinil bekommen hatten. Nach drei Monaten (n=13) hatten zwei Patienten NYHA II, acht NYHA III und drei NYHA IV erreicht, nach sechs Monaten (n=11) fünf Patienten NYHA II und sechs NYHA III. Vollständigkeitshalber ist zu erwähnen, dass die zwei Probanden, die in dieser Zeit die Studie verließen, beide die NYHA IV-Einteilung aufwiesen.

Eine der Studien, die sich auch mit der NYHA-Veränderung bei Verabreichung mit inhalativen Treprostinil beschäftigt, ist von CHANNICK et al. [72]. Von den 12 in ihre Open-Label-Studie eingeschlossenen Probanden konnten elf ausgewertet werden. Es zeigte sich, dass neun von elf Patienten in einem Zeitraum von zwölf Wochen eine Verbesserung der NYHA-Klasse von III auf II aufwiesen.

Auf der anderen Seite zeigten MCLAUGHLIN et al. [97], dass in ihrer 12-wöchigen doppelblinden Studie mit 235 Patienten, wobei 98 % NYHA III oder NYHA IV aufwiesen, keine signifikante Änderung in den NYHA-Klassen in diesem Zeitraum zu sehen war.

Auch bei in der multizentrischen Langzeitbeobachtungsstudie von BENZA et al. [96], die aus Teilen dieser Arbeit besteht, wurde die Entwicklung der NYHA-Klassen gegenüber den Ausgangswerten in einem Zeitraum von 24 Monaten untersucht. Davon zeigten von den 206 Patienten 62 (36 %) nach 6 Monaten, 58 (37 %) nach 12 Monaten, 47 (34 %) nach 18 Monaten und 43 (36 %) nach 24 Monaten eine Verbesserung ihrer NYHA-Klasse zum Ausgangswert.

Solche Werte mit einer Verbesserung der NYHA-Klasse von >30 % konnten wir in der T005-Studie nur zu den Zeitpunkten nach 18 (n=12) mit 33 % und nach 36 Monaten (n=8) mit 38 % der Teilnehmer feststellen. Bei der T001-Studie konnten wir eine Ähnlichkeit mit unseren Werte feststellen, wovon vom Monat 6 bis 18 eine Verbesserung der NYHA-Klasse von 40-55 % zu sehen war. Nur nach drei Monaten lag der Anstieg bei 23 %. In diesem Zeitraum waren die Patienten noch in der doppelblinden Phase. Was sich in der multizentrischen Langzeitbeobachtungsstudie von BENZA et al. [96] noch zeigte, war, dass in dem Zeitraum von 24 Monaten 58-62% der Patienten keine Änderung der NYHA-Klasse zeigten. Bei unseren vorliegenden Daten waren es in der TRIUMPH-Studie 005 55-93 % und in der TRIUMPH-Studie 001 30-54 %.

Dass eine Verbesserung der NYHA-Klasse als therapeutisches Ziel anzustreben ist, bestätigen noch einmal BENZA et al. [118] in ihrer Beobachtungsstudie an 2716 PAH-Patienten. Sie schlagen ein Erreichen von NYHA I und II vor. Ob Treprostinil eine Verbesserung der NYHA-Klasse bewirkt lässt sich allein durch die geringe Probandenzahl in dieser Studie nicht sagen. Auch äußern sich BENZA et al. [96] nicht explizit dazu. Interessant ist in ihrer Studie aber noch, dass nur 2-7 % der Patienten eine Verschlechterung der NYHA-Klasse aufwiesen.

Was man aber feststellen kann, ist, dass einerseits einige Patienten von der Therapie, im Hinblick auf ihre körperliche Leistungsfähigkeit, als Maßstab der NYHA-Einteilung profitierten, aber auf der anderen Seite über die Hälfte keine Änderung zeigte.

4.6 Lungenfunktion

Im Umfang dieser Studie wurden die Ein-Sekundenkapazität (FEV₁), die Vitalkapazität, die Ein-Sekundenkapazität in Bezug auf die Vitalkapazität und das Residualvolumen zu den oben angegebenen Untersuchungszeitpunkten (vgl. Studienaufbau) festgestellt und jeweils pro Proband mit dem Ausgangswert verglichen.

Die Ein-Sekundenkapazität lag für die Patienten in der TRIUMPH-Studie 005 zu Beginn im Mittel bei 1,89 l ($\pm 0,19$ l SEM, n=12), nach 6 Monaten bei 1,87 l ($\pm 0,19$ l SEM, p<0,5699, n=12), nach 12 Monaten bei 1,80 l ($\pm 0,20$ l SEM, p<0,234, n=12), und betrug bei Monat 24 (n=11) noch 1,87 l ($\pm 0,20$ l SEM, p<0,293). Am Ende des Zeitraumes von 36 Monaten (n=8) zeigte sich eine mittlere Ein-Sekundenkapazität von 1,95 l ($\pm 0,26$ l SEM, p<0,129). In der TRIUMPH-Studie 001 lag der Ausgangswert im Mittel zum Studienbeginn (n=11) bei 2,29 l ($\pm 0,16$ l SEM), nach 6 Monaten (n=11) bei 2,36 l ($\pm 0,17$ l SEM, p<0,858), nach einem Jahr (n=10) bei 2,21 l ($\pm 0,19$ l SEM, p<0,841) und zum Beobachtungsende von 18 Monaten bei 1,97 l ($\pm 0,23$ l SEM, p<0,160). Über die gesamten Zeiträume, sowohl in T001 als auch in T005, lagen keine signifikanten Veränderungen (p<0,05) in der Ein-Sekundenkapazität vor.

Bei der Entwicklung der Ein-Sekundenausatemkapazität (FEV₁) in Bezug auf die Vitalkapazität zeigte sich bei TRIUMPH 005, dass die 12 Teilnehmer zu Beginn einen Mittelwert von 76 % aufwiesen, nach 6 Monaten 77 % (n=12, p<0,635), nach 12 Monaten 76 % (n=12, p<0,915) und nach zwei Jahren 75 % (n=11, p<0,296). Am Ende des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten (n=8) lag der Mittelwert der Ein-

Sekundenausatemungskapazität (FEV1) in Bezug auf die Vitalkapazität bei 70 % ($p < 0,083$). In der TRIUMPH-Studie 001 hatten zu Beginn alle Probanden ($n=11$) einen Mittelwert von 76 %, nach 6 Monaten 76 % ($n=11$, $p < 0,713$), nach 12 Monaten 73 % ($n=10$, $p < 0,410$) und zum Ende bei 18 Monaten 72 % ($n=9$, $p < 0,719$). Über den gesamten Zeitraum sowohl in der TRIUMPH-Studie 005 von 36 Monaten, als auch in der TRIUMPH-Studie 001 über 18 Monaten blieb die Ein-Sekundenkapazität (FEV1) in Bezug auf die Vitalkapazität auf konstantem Niveau ($p < 0,05$).

Die Residualvolumina für die Patienten in der TRIUMPH-Studie 005 lagen zu Beginn im Mittel bei 2,23 l ($\pm 0,14$ l SEM, $n=12$), nach 6 Monaten bei 2,25 l ($\pm 0,11$ l SEM, $p < 0,911$, $n=12$), nach 12 Monaten bei 2,14 l ($\pm 0,16$ l SEM, $p < 0,547$, $n=12$), und betragen bei Monat 24 ($n=11$) noch 2,30 l ($\pm 0,13$ l SEM, $p < 0,994$). Am Ende des Zeitraumes von 36 Monaten ($n=8$) lautete das mittlere Residualvolumen 2,26 l ($\pm 0,20$ l SEM, $p < 0,738$). In der TRIUMPH-Studie 001 lag der Ausgangswert im Mittel zum Studienbeginn ($n=11$) bei 2,44 l ($\pm 0,21$ l SEM), nach 6 Monaten ($n=11$) bei 2,42 l ($\pm 0,25$ l SEM, $p < 0,869$), nach einem Jahr ($n=10$) bei 2,62 l ($\pm 0,22$ l SEM, $p < 0,745$) und zum Beobachtungsende von 18 Monaten bei 2,72 l ($\pm 0,23$ l SEM, $p < 0,386$). Es ließen sich zu keinem Zeitpunkt in keiner der beiden Studien signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) in den Residualvolumina im Vergleich zum Ausgangswert feststellen.

Bei der Vitalkapazität zeigte sich in TRIUMPH 005, dass die 12 Teilnehmer am Anfang einen Mittelwert von 2,50 l aufwiesen, nach 6 Monaten 2,46 l ($n=12$, $p < 0,432$), nach 12 Monaten 2,41 l ($n=12$, $p < 0,140$) und nach zwei Jahren 2,51 l ($n=11$, $p < 0,848$). Am Ende des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten ($n=8$) lag der Mittelwert der Vitalkapazität bei 2,76 l ($p < 0,802$). In der TRIUMPH-Studie 001 hatte zum Startzeitpunkt die Vitalkapazität aller Probanden ($n=11$) einen Mittelwert von 3,05 l, nach 6 Monaten 3,09 l ($n=11$, $p < 0,674$), nach 12 Monaten 3,02 l ($n=10$, $p < 0,725$) und zum Ende von 18 Monaten 2,92 l ($n=9$, $p < 0,629$). Über die gesamten Zeiträume, sowohl in T001 für 18 Monate als auch in T005 über 36 Monate, zeigte sich ein konstanter Verlauf ($p < 0,05$) für die Vitalkapazität der Studienteilnehmer.

Derzeit gibt es keine Studie, die diese Parameter in einer Langzeituntersuchung mit inhalativem Treprostinil untersucht hat. Es zeigte sich sowohl in der TRIUMPH 001- als auch in der TRIUMPH 005-Studie keine signifikante Veränderung ($p < 0,05$) in den Verläufen der Ein-Sekundenkapazität, der Ein-Sekundenausatemungskapazität in Bezug

auf die Vitalkapazität, des Residualvolumens und der Vitalkapazität. Sie blieben auf konstantem Niveau und zeigten keine Verschlechterung.

4.7 Laborparameter

Im Rahmen dieser Studie wurden die klinischen Laborparameter: Leukozytenanzahl, Hämoglobin-Konzentration, Creatinin-Konzentration, die Höhe der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die C-reaktive-Protein-Konzentration (CRP) und das Brain Natriuretic Peptide (BNP) im Verlauf von jeweils T005 und T001 untersucht.

Die Leukozyten im Blut lagen für die Patienten der TRIUMPH-Studie 005 zu Beginn im Mittelwert bei 7,2 giga/l ($\pm 0,6$ giga/l SEM, n=13), nach 12 Monaten bei 8,3 giga/l ($\pm 0,8$ giga/l SEM, p<0,085, n=12), und betragen in Monat 24 (n=11) noch 7,7 giga/l ($\pm 1,1$ giga/l SEM, p<0,259). Am Ende des Zeitraumes von 36 Monaten (n=8) lautete die mittlere Leukozytenanzahl im Blut 7,7 giga/l ($\pm 0,9$ giga/l SEM, p<0,098). In der TRIUMPH-Studie 001 lag der Ausgangswert im Mittel zum Startzeitpunkt (n=13) bei 8,93 giga/l ($\pm 0,60$ giga/l SEM), nach einem Jahr (n=10) bei 7,42 giga/l ($\pm 0,73$ giga/l SEM, p<0,057) und zum Beobachtungsende von 18 Monaten (n=10) bei 8,23 giga/l ($\pm 0,94$ giga/l SEM, p<0,471). Über die gesamten Zeiträume, sowohl in T001 als auch in T005, zeigten sich keine signifikanten Veränderungen (p<0,05) und die Mittelwerte der Leukozyten im Blut lagen innerhalb der Normwerte (4-9 giga/l) des klinischen Labors der Universität Gießen.

In der Entwicklung der Hämoglobin-Konzentration zeigte sich bei TRIUMPH 005, dass die 13 Teilnehmer zu Beginn einen Mittelwert von 142 g/l (± 6 g/l SEM) aufwiesen, nach 12 Monaten 146 g/l (n=12, p<0,139) und nach zwei Jahren 143 g/l (n=11, p<0,480). Am Ende des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten (n=8) lag der Mittelwert der Hämoglobin-Konzentration im Blut bei 146 g/l (p<0,130). In der TRIUMPH-Studie 001 lag der Mittelwert der Hämoglobin-Konzentration aller Probanden (n=13) zu Beginn bei 147 g/l (± 3 g/l SEM), nach 12 Monaten bei 143 g/l (n=10, p<0,450) und zum Ende, nach 18 Monaten, bei 146 g/l (n=10, p<0,838). Im gesamten Studienverlauf sowohl der TRIUMPH-Studie 005 von 36 Monaten als auch in der TRIUMPH-Studie 001 über 18 Monate blieb die Hämoglobin-Konzentration im Blut auf konstantem Niveau (p<0,05) und innerhalb des Referenzbereiches von 120-180 g/l für einen weiblichen Erwachsenen (klinisches Labor Universität-Gießen).

Die Creatininkonzentration für die Patienten in der TRIUMPH-Studie 005 lag zu Beginn im Mittelwert bei 1,1 mg/dl ($\pm 0,1$ mg/dl SEM, n=13), nach 12 Monaten bei 1,0 mg/dl ($\pm 0,0$ mg/dl SEM, $p < 0,267$, n=12) und betrug bei Monat 24 (n=11) weiterhin 1,0 mg/dl ($\pm 0,1$ mg/dl SEM, $p < 0,774$). Am Ende des Zeitraumes von 36 Monaten (n=8) lautete die mittlere Creatininkonzentration 1,0 mg/dl ($\pm 0,1$ mg/dl SEM, $p < 0,275$). In der TRIUMPH-Studie 001 lag der Ausgangswert im Mittel zum Studienbeginn (n=13) bei 1,2 mg/dl ($\pm 0,1$ mg/dl SEM), nach einem Jahr (n=10) bei 1,3 mg/dl ($\pm 0,2$ mg/dl SEM, $p < 0,879$) und zum Beobachtungsende von 18 Monaten bei 1,4 mg/dl ($\pm 0,2$ mg/dl SEM, $p < 0,527$). Es ließen sich zu keinem Zeitpunkt in keiner der beiden Studien signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) der Creatininkonzentration im Blut feststellen. Die Werte in der T005-Studie lagen über den gesamten Untersuchungszeitraum innerhalb der Normwerte von 0,6-1,2 mg/dl eines weiblichen Erwachsenen (klinisches Labor Universität-Gießen). Bei T001 zeigte sich nur zum Ende des Monats 18 eine 0,2 mg/dl-Erhöhung über dem Normwert (keine Signifikanz, $p < 0,527$).

Bei der Messung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) zeigte sich in TRIUMPH 005, dass die 13 Probanden am Anfang einen Mittelwert von 44 U/l (± 5 U/l SEM) aufwiesen, nach 12 Monaten 38 U/l (± 7 U/l SEM, n=12, $p < 0,342$) und nach zwei Jahren 38 U/l (± 7 U/l SEM, n=11, $p < 0,307$). Am Ende des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten (n=8) lag der Mittelwert der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase bei 34 U/l (± 4 U/l SEM, $p < 0,275$). In der TRIUMPH-Studie 001 hatten zum Startzeitpunkt alle Probanden (n=13) einen Mittelwert von 26 U/l (± 2 U/l SEM), nach 6 Monaten 26 U/l (± 2 U/l SEM n=11, $p < 0,542$), nach 12 Monaten 26 U/l (± 2 U/l SEM n=11, n=10, $p < 0,341$) und zum Ende von 18 Monaten 24 U/l (± 2 U/l SEM, n=10, $p < 0,155$).

Zur Erinnerung: Das Studienmedikament Treprostinil wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, verstoffwechselt und über den Urin ausgeschieden, 4 % ohne Umwandlung und ca. 64 % als Stoffwechselprodukt [88-90]. Vergleichbare Studien, welche die einzelnen Laborparameter so detailliert untersuchten, liegen aktuell nicht vor.

Bei der Untersuchung des C-reaktiven Proteins (CRP) zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den vorherigen Laborwerten. So zeigte sich in der TRIUMPH-Studie 005, dass die 13 Teilnehmer zu Beginn einen Mittelwert von 9,0 mg/l ($\pm 2,9$ mg/l SEM) aufwiesen,

nach 12 Monaten 9,3 mg/l ($\pm 2,9$ mg/l SEM, n=12, p<0,992) und nach zwei Jahren 7,8 mg/l ($\pm 2,0$ mg/l SEM n=11, p<0,313). Am Ende des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten (n=8) lag der Mittelwert der CRP-Konzentration im Blut bei 5,7 mg/l ($\pm 1,8$ mg/l SEM, p<0,848). In der TRIUMPH-Studie 001 hatten zu Beginn alle Probanden (n=13) einen Mittelwert von 6,1 mg/l ($\pm 1,7$ mg/l SEM), nach 12 Monaten von 5,3 mg/l ($\pm 1,1$ mg/l SEM, n=10, p<0,333) und zum Ende bei 18 Monaten von 7,8 mg/l ($\pm 2,6$ mg/l SEM, n=10, p<0,943). Über den kompletten Studienzeitraum in der TRIUMPH-Studie 005 von 36 Monaten und in der TRIUMPH-Studie 001 über 18 Monate blieb die CRP-Konzentration im Blut auf konstantem Niveau (p<0,05).

Ein wichtiger Indikator in Bezug auf die Herzfunktion ist das Brain Natriuretic Peptide, kurz BNP. Er wurde auch in anderen Studien untersucht und dort sogar als Prognoseparameter für Patienten mit PAH entdeckt [119-121]. In der vorliegenden Studie war die Auswertung nur für Patienten der Studie T001 möglich. Es zeigt sich ein Rückgang vom Ausgangswert nach 3 Monaten (n=12, -30 pg/ml, p<0,530), 6 Monaten (n=11, -48 pg/ml, p<0,307), 12 Monaten (n=8, -81 pg/ml, p<0,238) und 18 Monaten (n=10, -58pg/ml, p<0,250). MCLAUGHLIN et al. [97] bestätigten diese Werte in ihrer 12 wöchigen, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie an 235 Patienten, wobei sie im Mittel nach 6 Wochen -71pg/ml (p<0,0003) und nach 3 Monaten -57 pg/ml (p<0,002) erreichten. Dass die BNP-Konzentration wichtig für die Prognose der PAH ist, legten BENZA et al. [118] in Ihrer Beobachtungsstudie an 2716 PAH-Patienten nochmals nahe. Dort wurde ein BNP-Wert von >180pg/ml als prognostisch ungünstig und ein Wert <50 pg/ml als positiv für die Ein-Jahres-Überlebensrate angegeben. In der vorliegenden Studienpopulation lag der Ausgangswert der BNP-Konzentration zu Beginn der Studie bei 117 pg/ml (n=12), nach 18 Monaten bei 69 pg/ml (n=10) und zwischenzeitlich im Monat 9 bei 54 pg/ml (n=10) im Mittel. Die Werte waren zwar nicht signifikant, doch scheinen sie die Aussagen der Studien von MCLAUGHLIN et al. [97] zu bestätigen, die auch eine Verbesserung der BNP-Konzentration unter Treprostinil zeigten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Studie zeigte, dass die hauptsächlich auftretenden Nebenwirkungen Husten (58 %), Schwindel (50 %), Ödeme (50 %) und Kopfschmerzen (35 %) waren. Über diese berichteten auch MCLAUGHLIN et al. [98] in ihrer doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie, in der 235 Patienten untersucht wurden. Von diesen hatten demnach 115 Patienten Treprostinil und 120 ein Placebo bekommen. Dabei hatten in dem Treprostinil-Arm 54 % Husten, 41 % Kopfschmerzen, 19 % Übelkeit und 17% Schwindel als häufigste Nebenwirkungen angegeben. Interessant ist dort, dass in dem Placebo-Arm auch bei 29 % Husten, 23 % Kopfschmerzen, 15 % Schwindel und 11% Übelkeit auftraten.

Der Husten, als häufigste Nebenwirkung, hängt unter anderem mit dem richtigen Applizieren von Treprostinil über einen Inhalator zusammen. Dies macht auch die richtige Einweisung des Patienten mit dem Applikator unverzichtbar. Dass die Verabreichung von Treprostinil als Aerosol zur Inhalation gut funktioniert, zeigten VOSWINCKEL et al. [122]. Sie verabreichten in ihrer randomisierte Open-Label-Studie 39 Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie entweder Placebo oder eine der folgenden Dosierungen von 30 µg, 45 µg oder 60 µg, und verglichen die akuten hämodynamischen Effekte mit der Inhalation von Stickstoffmonoxid (NO) während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Dabei konnten VOSWINCKEL et al. [122] zeigen, dass unter der Dosierung von 30, 45 und 60 µg inhaliertem Treprostinil sich der pulmonal arterielle Mitteldruck (PAPm) von 40,1 mmHg (\pm 4,9 mmHg) auf 33,3 mmHg (\pm 4,4 mmHg), von 50,4 mmHg (\pm 6,2 mmHg) auf 38,1 mmHg (\pm 8,4 mmHg) und von 39 mmHg (\pm 4,8 mmHg) auf 32,2 mmHg (\pm 4,9 mmHg) verringerte. Diese akuten Wirkungen auf die Hämodynamik waren vergleichbar mit der Inhalation von Stickstoffmonoxid bei 20 ppm. Desweiteren zeigten sie eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik im Vergleich zum Placebo. VOSWINCKEL et al. [122] beobachteten keine signifikanten Nebenwirkungen und kamen zu dem Fazit, dass die Anwendung von inhalativem Treprostinil mit einem Dosieraerosol machbar ist und gut von den Probanden vertragen wird.

Zu der Überlegung inhalative versus intravenöse Verabreichung von Treprostinil gibt die folgende Studie einen guten Hinweis: Bei BARST et al. [107] zeigt sich der Hauptnachteil der intravenösen Treprostinil-Applikation. Von den 860 Patienten verließen 199 die Studie auf Grund unangenehmer Nebenwirkungen. Davon gaben 196 als Begründung Schmerzen an der Einstichstelle bzw. Schmerzreaktionen an der

Infusionsstelle an. Die meisten taten dies im ersten Jahr der Behandlung. So verließen 34 % (27-40) im ersten Jahr und 9 % (6-14) im zweiten Jahr die Studie auf Grund von Schmerzen. Bei BARST et al. [107] hatten von den 860 Patienten 415 (48 %) ernsthafte Nebenwirkungen. Die Hauptnebenwirkung, Herzinsuffizienz, trat bei 122 (14 %) Probanden auf, 76 (9 %) zeigten eine pulmonale Hypertension, 38 (4 %) eine Synkope und 28 (4 %) Dyspnoe. Die meisten „herkömmlichen“ Nebenwirkungen hatten etwas mit der intravenösen Applikationsform zu tun. So gaben von den 860 Patienten 792 (92 %) Schmerzen durch die Infusionsstelle, 700 (81 %) örtliche Reaktionen und 170 (20 %) Blutungen und Blutergüsse an. BARST et al. [107] untersuchten auch die Fehlerquellen durch das Pumpsystem und das Infusionsset. So traten bei 222 Patienten (26 %) Pumpstörungen auf und 74 (9 %) hatten Schwierigkeiten mit dem Infusionset. Sicherlich wäre im Hinblick auf eine größere Studienzahl interessant zu beobachten, welche Handhabungsbeobachtung die Patienten in dieser Studie mit dem Vernebler OPTINEB® hatten. Zwar hatten VOSWINCKEL et al. [122] an 39 Patienten gezeigt, dass die Handhabung gelingt, aber eine größere Fallzahl würde die Ergebnisse noch weiter festigen.

Auch zeigten BARST et al. [107] in ihrer Studie mit 860 Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten die für Prostazykline typischen Nebenwirkungen. So traten Übelkeit bei 235 (37 %) und Kopfschmerzen bei 214 (25 %) der behandelten Probanden auf.

In der wichtigsten Vergleichsstudie von BENZA et al. [96] zeigte sich ein ähnliches Nebenwirkungsprofil. So gaben 53 % der Patienten Husten, 34 % Kopfschmerzen, 21 % Übelkeit und 18 % Dyspnoe an.

Die vorliegende Studie bestätigt die typischen und bekannten Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen und Übelkeit in der Therapie mit Prostazyklinen [96,97,118]. Weiter zeigten sich typische Symptome wie Brustschmerz und Schwindel, sicherlich unter anderem durch das Fortschreiten der pulmonalen Hypertonie (PH) und die Hauptnebenwirkungen wie Husten und Hustenreiz, ursächlich mit bedingt durch die inhalative Applikationsform des Medikamentes.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist bis zum heutigen Tage immer noch eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung. Sie zeichnet sich durch progressive Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes aus und führt damit zu Umbauprozessen, dem sogenannten Remodeling der Lungengefäßwände, zur fortschreitenden Dyspnoe, massiver Leistungseinschränkung und oft zum Tode auf Grund von Rechtsherzversagen. Die drei wichtigsten Signalwege dieser pathologischen Umbauprozesse stellen auch gleichzeitig die wichtigsten medikamentösen Therapieansätze dar. Dazu zählen Endothelin-1 (ET-1), Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazykline. In vielen Mono- und wenigen Kombinationstherapie-Studien konnten Verbesserungen des Überlebens, der Hämodynamik und der kardialen Leistungsfähigkeit gezeigt werden. Bedauerlicherweise waren diese Ergebnisse und Studien oft nur von kurzer Dauer. An diesen Punkten möchte die nachfolgende Studie ansetzen.

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Langzeitbeobachtung mit dem Prostazyklinanalogon Treprostinil bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH), wobei die meisten entweder den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan oder den Phosphodiesterase-Inhibitor Sildenafil als Basismedikation der PAH einnahmen. Es wurden insgesamt 26 Patienten, davon 13 über 18 Monate und weitere 13 über einen Zeitraum von 36 Monaten beobachtet. Als primäre Endpunkte wurde das Überleben und die Entwicklung der Wegstrecke des Sechs-Minuten-Gehtestes über die jeweiligen Zeiträume untersucht. Sekundäre Parameter waren die Entwicklung der NYHA-Klasse, Lungenfunktionsparameter wie die Ein-Sekundenausatemungskapazität (FEV₁), FEV₁ in Bezug auf die Vitalkapazität (VC), Residualvolumen (RV), Vitalkapazität, Sauerstoffpartialdruck (pO₂) und Laborparameter wie Hämoglobin, Leukozytenzahl, Creatinin und GOT, CRP und BNP im Verlauf.

Das mittlere Alter lag bei 51,8 Jahren (18-72), 88 % der Teilnehmer waren weiblich, 62 % hatten die Diagnose IPAH, 7,5 % HIV-PAH, 7,5 % CREST-PAH und 23 % andere Ursachen der pulmonalen Hypertonie (PH). Darüberhinaus hatten 92 % die NYHA-Klasse III und einen mittleren Sechs-Minuten-Gehtest von 352 m (± 20 SEM). Als zusätzliche PAH-Therapie hatten in T005 8,3 % Bosentan und 50 % Sildenafil und in T001 33,3 % Bosentan und 58,3 % Sildenafil erhalten.

Das Überleben lag in der T001-Studie nach 18 Monaten bei 100 %. Die Teilnehmer von T005 hatten eine Ein-, Zwei- und Drei-Jahresüberlebensrate von 92 %, 85 % und 68 %.

Die mittlere Medikamentendosis lag bei T001 bei $6,4 \text{ AZ} \pm 1,5 \text{ SD}$ ($=38,4 \text{ } \mu\text{g} \pm 9 \text{ } \mu\text{g SD}$) und bei T005 bei $4,9 \text{ AZ} \pm 0,3 \text{ SD}$ ($=24,5 \text{ } \mu\text{g} \pm 1,65 \text{ } \mu\text{g SD}$), viermal täglich. Eine mittlere Veränderung im Sechs-Minuten-Gehtest von +51 m, +38 m und +21 m wurde zum Zeitpunkt von 6, 12 und 18 Monaten bei TRIUMPH 001 festgestellt. In T005 lag die mittlere 6MWT-Differenzstrecke bei +43 m, +38 m, +9 m, + 21 m, + 19 m und -15 m bei 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten. Die Entwicklung der NYHA-Klassen verbesserte sich in T001 bei 23-55 % der Probanden, blieb konstant bei 30-54 % und verschlechterte sich bei 10-23 %. In der T005-Studie zeigte sich eine Verbesserung bei 8-38 %, Konstanz bei 58-83 % und Verschlechterung bei 9-17 % der Teilnehmer.

Bei den Lungenfunktionsparametern zeigten sich mittlere Werte im Verlauf für die Ein-Sekundenkapazität in T001 von 1,97-2,36 l, in T005 von 1,71-1,95 l, bei der Ein-Sekundenausatemungs-Kapazität in Bezug auf die Vitalkapazität in T001 72-76 %, in T005 von 70-78 %, beim Residualvolumen in T001 von 2,4-2,7 l, in T005 von 1,9-2,3 l und im Bereich der Vitalkapazität in T001 von 2,9-3,1 l und in T005 mittlere Werte von 2,4-2,7 l.

Im Bereich der gemessenen Laborwerte ergaben sich Mittelwerte für Hämoglobin in T001 von 140-147 g/l, in T005 von 140-147 g/l, für die Leukozytenzahl in T001 von 7,42-8,93 giga/l, in T005 von 7,1-8,3 giga/l, für Creatinin in T001 1,2-1,4 mg/dl, in T005 1,0-1,1 mg/dl, für GOT in T001 von 24-38 U/l, in T005 von 34-50 U/l und CRP in T001 von 4,3-7,8 mg/l, in T005 von 5,7-9,0 mg/l. Beim BNP zeigten sich mittlere Differenzwerte in T001 vom -30 ng/l bis -81 ng/l im Verlauf.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Husten (58 %), Schwindel (50 %), Ödeme (50%), Kopfschmerzen (35 %) und Übelkeit (35 %) und entsprachen damit den allgemein bekannten Vorkommnissen bei anderen Prostzyklintherapien.

Aus der vorliegende Studie lässt sich ableiten, dass inhalatives Treprostinil bei den gemessenen Lungenfunktionsparametern: Ein-Sekundenausatemungskapazität, Ein-Sekundenausatemungskapazität in Bezug auf die Vitalkapazität, Residualvolumen und Vitalkapazität und den gemessenen Laborparameter: Hämoglobin, Leukozytenzahl, Creatinin und GOT, CRP und BNP keine signifikante Veränderung bewirkt ($p < 0,05$), bei einigen Patienten hämodynamische Parameter, wie den Sechs-Minuten-Gehtest und die NYHA-Klasse zu verbessern vermag und als sinnvolle Ergänzung im Rahmen einer Zweit- oder Drittmedikation in der PAH-Stufentherapie eingesetzt werden könnte.

5.2 Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe and life-threatening disease until present day. It is characterized by a progressive increase of the pulmonary vascular resistance which leads to rearrangement processes, so-called 'remodeling', of the pulmonary vessel walls, progressing dyspnoea, massive limitations in performance and often to right-heart-failure-related death. The three most important signaling pathways of these pathologic rearrangement processes form at the same time the most important approach to medicamentous therapy. Among these are endothelin-1 (ET-1), nitrogen monoxide (NO) and prostacyclins. Many mono- and few combination therapy-studies were able to point out improvements in survivability, hemodynamics and cardiac performance. Unfortunately, these results and studies were brief, which marks the point the following study is going to address.

The study at-hand deals with a long-time-survey with prostacyclin analogue treprostinil of patients who suffer from pulmonary arterial hypertension that featured either the endothelin receptor antagonist bosentan or the phosphodiesterase inhibitor sildenafil as the basic medication of PAH. Overall, 26 patients were observed, of whom 13 were observed for 18 months and another 13 were observed for 36 months. As primary endpoints, survival and the development of six minute walk test have been studied for the different periods of time, respectively. Secondary parameters were the development of the NYHA-class, lung functions (FEV1, FEV1%VC, RV, VC, pO2) and laboratory parameters (Hb, Leukos, Creatinin, GOT, CRP, BNP) during the course of the study.

The average age was 51,8 years (18-72), 88 % of the participants were females, 62 % were diagnosed with IPAH, 7,5 % with HIV-PAH, 7,5 % with CREST-PAH and 23 % with different causes for PAH. Moreover, 92 % were classified NYHA-class III and had a 6WMT of 352 m (± 20 SEM). As an additional PAH-therapy, in T005 8,3 % received bosentan and 50 % sildenafil and in T001, 33,3 % received bosentan and 58,3 % sildenafil.

The survivability within T001 was at 100 % after 18 months. The participants of T005 had a one-, two-, and three-year-survivability of 92 %, 85 %, and 68 %, respectively. The average medication dose in T001 consisted of 6,4 AZ $\pm 1,5$ SD ($=38,4 \mu\text{g} \pm 9 \mu\text{g}$ SD) and in T005 of 4,9 AZ $\pm 0,3$ SD ($=24,5 \mu\text{g} \pm 1,65 \mu\text{g}$ SD), four times a day. An average change of the 6MWT of +51 m, +38 m, and +21 m has been measured for TRUMPH 001 after 6, 12 and 18 months, respectively. In T005, the average difference

of the 6MWT was at +43 m, +38 m, +9 m, +21 m, +19 m and -15 m after 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months, respectively. The development of the NYHA-classes improved for 23-55 % in T001, remained constant for 30-54 % and worsened for 10-23 % of the participants. In T005, an improvement was observed for 8-38 %, constancy for 58-83 % and a decline for 9-17 % of the participants.

Regarding the lung-function-parameters, the mean values during the respective course of each of the studies were 1,97 to 2,36 l FEV1 during T001, 1,71 to 1,95 l FEV1 during T005, 72 to 76 % FEV1%VC during T001, 70 to 78 % FEV1%VC during T005, 2,4 to 2,7 l RV during T001, 1,9 to 2,3 l RV during T005, 2,9 to 3,1 l VC during T001 and 2,4 to 2,7 l VC during T005.

For the measured laboratory parameters, mean values of 140 to 147 g/l Hb during T001, 140 to 147 g/l Hb during T005, 7,42 to 8,93 giga/l Leukos during T001, 7,1 to 8,3 giga/l Leukos during T005, 1,2 to 1,4 mg/dl Creatinin during T001, 1,0 to 1,1 mg/dl Creatinin during T005, 24 to 38 U/l GOT during T001, 34 to 50 U/l GOT during T005, 4,3 to 7,8 mg/l CRP during T001 and 5,7 to 9,0 mg/l CRP during T005 were received. The BNP showed mean difference values of -30 to -81 ng/l during the course of T001.

The most common side effects were cough (58 %), vertigo (50 %), edema (50 %), headache (35 %) and nausea (35 %) and therefore corresponded with the generally known appearances of other prostacyclin-therapies.

With the help of the study at-hand, one can deduce that inhaled treprostinil does not lead to significant changes ($p < 0,05$) of the herein examined lung-function-parameters FEV1, FEV1%VC, RV and VC as well as the measured laboratory parameters Hb, Leukos, Creatinin, GOT, CRP and BNP. However, treprostinil increased hemodynamic parameters like the 6MWT and the NYHA-class of some patients and therefore could be used as reasonable addition in the context of a second- and third-medication in progressive PAH-therapy.

6 Literaturverzeichnis

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R
Updated clinical classification of pulmonary hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2009; 54(1 Suppl): S43-54
2. Gaine SP, Lewis LJ
Primary pulmonary hypertension
Lancet 1998; 352 (9129): S719-725
3. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H
Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie
Pneumologie 2006; 60: S749-771
4. Machado R, Eickelberg O, Elliott G, Geraci M
Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2009; 54 (1 Suppl): S32- 42
5. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR
Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies
Circulation 2010; 121(18): S2045-2066
6. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Behetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jordeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G
Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (2009)
European Heart Journal 2009; 30(20): S2493-2537
7. Barst RJ, McGoon M, Torbicki, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S
Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2004; 43: S40-47
8. Grunig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, Fischer C, Olschewski H, Kuecherer HF, Kübler W
Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary Hypertension gene
Circulation 2000; 102 (10): 1145 – 1150
9. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A
Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2009; 54(1 Suppl): S55-66

10. Renner MK, Lang I
aktuelle Aspekte der Pulmonalen Hypertonie
Journal of Cardiology 2010; 17(7-8): S293-299
11. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H
Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review
European Respiratory Journal 2009; 34(4): S888-894
12. Dumitrescu D, Freyhaus H, Rosenkranz S
Pulmonal arterielle Hypertonie
Deutsche medizinische Wochenschrift 2008; 133: S1009 – 1020
13. Olschewski H
Dana Point: What is new in diagnostics of pulmonary hypertension ?
Deutsche medizinische Wochenschrift 2008; 133: S180-182
14. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension
pulmonale Hypertonie: Definition
Dana Point, CA, 2008
15. Grimminger F, Olschewski H, Seeger W
Diagnose und Differentialdiagnose der pulmonalen Hypertonie
Schäfers HJ, Seeger W(ed). Pulmonale Hypertonie. 2001; Berlin, Wien. Blackwell: S23-63
16. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé, Rainisio M, Simonneau G
Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival
Journal of the American College of Cardiology 2002; 40 (4): S780-788
17. Runo JR, Loyd JE
Primary pulmonary hypertension
Lancet. 2003;361 (9368): S1533-1544
18. Lang M
Pulmonale Hypertension-ein Update
INTERN 2010; 23(2): S4-13
19. Cogan J, Pauciulo M, Batchman A
High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2006; 174: S590-598

20. Aldred M, Vijayakrishnan J, James V, Soubrier F, Gomez-Sanchez MA, Martensson G, Galie N, Manes A, Corris P, Simonneau G, Humbert M, Morrell NW, Trembath RC
BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension.
Human Mutation 2006; 27: S212-213
21. Morel NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Weir EK
Cellular and Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2009; 54(1): S20-31
22. Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA 3rd, Lane KB, Wheeler LA, Robbins IM, Garrison G, Hedges LK, Loyd JE
Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension
Genetics in Medicine 2005; 7: S169-174
23. Oudiz R
Pulmonary Hypertension associated with left-sided heart disease
Clinics in Chest Medicine 2007; 28: S233-241
24. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P
Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism
New England Journal of Medicine 2004; 350 (22): S2257-2264
25. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G
Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2006; 173(9): S1023-1030
26. Rubin LJ, ACCP
Consensus statement: Primary Pulmonary Hypertension
Chest 1993; 104: S236-250
27. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE, ACCP
Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence based clinical practice guidelines
Chest (Suppl1) 2004; 126: S14-34
28. British Cardiac Society Guideline and Medical Practice Committee
Recommendations on the management of pulmonary hypertension in medical practice
Heart 2001; 86: S1-13

29. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K
Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2000; 161: S487-492
30. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S
A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain
Chest 2001; 119: S256-270
31. American Thoracic Society
ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002; 166: S111-117
32. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M
Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension
European Respiratory Journal 2001; 17: S647-652
33. Rosenkranz S
Pulmonal arterielle Hypertonie
Clinical Research in Cardiology Supplements.2007; 2 (Heft2): S1101-119
34. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, Grunig E, Loyd JE, Adnot S, Coccolo F, Ventura C, Phillips JA 3rd, Knowles JA, Janssen B, Eickelberg O, Eddahibi S, Herve P, Nichols WC, Elliott G
Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions
Journal of the American College of Cardiology 2004; 43: S33-39
35. Farber HW, Loscalzo J
Pulmonary arterial hypertension
New England Journal of Medicine 2004; 351: S1655-1665
36. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Kurt R, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M
Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2004; 43: S13-24
37. Stenmark KR, Mecham RP
Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling
Annual Review of Physiology 1997; 59: S89-144
38. McLaughlin VV, McGoon MD
Pulmonary arterial hypertension
Circulation 2006; 114: S1417-1431

39. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ
Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension
New England Journal of Medicine 1993; 328: S1732-1739
40. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D
Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease ?
Annals of Internal Medicine 1991; 144: S464-469
41. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Carayon A, Riquet M, Noe E, Piette JC, Godeau P, Gandjbakhch I
Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension
Cardiovascular Research 1997; 33: S196-200
42. Lüscher TF, Barton M
Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs
Circulation 2000; 102: S2434-2440
43. Bailey CL, Channick RN, Rubin LJ
A new area in the treatment of primary pulmonary hypertension
Heart 2001; 85: S251-252
44. Moncada S, Palmer RW, Higgs EA
Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology
Pharmacological Reviews 1991; 43: S109-142
45. Marin J, Rodriguez-Martinez MA
Role of nitric oxide in physiological and pathological conditions
Pharmacology and Therapeutics 1997; 75: S111-134
46. Christopherson KS, Bredt DS
Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease
The Journal of Clinical Investigation 1997; 100: S2424-2429
47. Bogdan C
Nitric Oxide and the immune response
Nature Immunology 2001; 2: S907-916
48. Calver A, Collier J, Vallance P
Nitric oxide and Cardiovascular control
Experimental Physiology 1993; 78: S303-326
49. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO
Clinical biology of nitric oxide
British Journal of Surgery 1995; 82: S1598-1610

50. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS
The biology of nitric oxides in the airways
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1994; 149:
S538-551
51. Palmer RM, Ferrige AG and Moncada S
Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor
Nature 1987; 327: S524-526
52. Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ
Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid
The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 1986; 237:
S893-900
53. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, Channick R, Keogh AM, Gomez-Sanchez MA, Kneussl M, Grimminger F
Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2004; 43: S68-72
54. Giaid A, Saleh D
Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension
New England Journal of Medicine 1995; 333: S214-221
55. Giaid A
Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension
Chest 1998; 114: S208-210
56. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapsen VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW
A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension
New England Journal of Medicine 1996; 334: S296-301
57. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W
Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension
New England Journal of Medicine 2002; 347: S322-329

58. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ
Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002; 165: S800-804
59. 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
Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension
New England Journal of Medicine 2005; 353(20): S2148-2157
60. 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 RA, Frumkin LR
Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2004; 169: S441-447
61. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G
Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension
New England Journal of Medicine 2002; 346: S896-903
62. 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
Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2
Circulation 2008; 117(23): S3010-3019
63. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N
Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan
Journal of the American College of Cardiology 2006; 47(10): S2049-2056
64. Galie N, Badesch D, Oudiz, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, Frost AE, Zwicke D, Naeije R, Shapiro S, Olschewski H, Rubin LJ
Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2005; 46(3): S529-535
65. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G
Treatment of pulmonary arterial hypertension
New England Journal of Medicine 2004; 351: S1425-1436
65. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J
Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension
European Respiratory Journal 2005; 26(5): S858-863

67. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N
Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2009; 54(1 Suppl): S78-84
68. Jacobs W, Boonstra A, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A
Addition of prostanoids in pulmonary hypertension deteriorating on oral therapy
The Journal of Heart and Lung Transplantation 2009; 28(3): S280-284
69. Wilkens H, Guth A, Jochem König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, Böhm M, Sybrecht GW
Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension
Circulation 2001; 104(11): S1218-1222
70. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E
Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids
European Respiratory Journal 2003; 22(2): S330-334
71. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G
Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2
European Respiratory Journal 2004; 24(3): S353-359
72. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ
Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension
Journal of the American College of Cardiology 2006; 48(7): S1433-1437
73. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ
Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2006; 174(11): S1257-1263
74. Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Olschewski H, Seeger W, Ghofrani HA
Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension.
Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2008; 21(5): S824-832
75. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB
Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol Therapy in Patients with pulmonary arterial Hypertension: a randomized trial
Annals of Medicine 2009; 150(1): S63

76. Euler von US
Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen
Archiv for experimental Pathology 1934; 75: S78-84
77. Euler von US
Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes
Klinische Wochenschrift 1935; 14: S1182-1183
78. Goldblatt MW
A depressor substance in seminal fluid
presented at the 159th meeting of the Biochemical Society in London, December 15, 1933
Chem & Ind (London) 1933; 52: S1056-1057
79. Bergström S, Rhyhage R, Samuelsson B, Sjövall J
Prostaglandins and related factors
The Journal of Biological Chemistry 1963; 238: S3555-3564
80. Gryglewski RJ, Bunting S, Moncada S, Flower RJ, Vane JR
Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin x) which they make from prostaglandin endoperoxides
Prostaglandins 1976; 12: S685-713
81. Bunting S, Gryglewski RJ, Moncada S, Vane JR
Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin x) which relaxes strips of mesenteric and celiac arteries and inhibits platelet aggregation
Prostaglandins 1976; 12: S897-915
82. Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, Vane JR
An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation
Nature 1976; 263: S663-665
83. Kerins DM, Murray R, FitzGerald GA
Prostacyclin and prostaglandin E1: molecular mechanisms and therapeutic utility
Prog Hemost Thromb 1991; 10: S307-337
84. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, Voelkel NF
Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1999; 159: S1925-1932

85. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE
An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension
New England Journal of Medicine 1992; 327: S70-75
86. Karow T, Lang-Roth R
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Thomas Karow Köln 2009; 17: S152
87. McNulty MJ, Sailstad JM, Steffen RP
The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analog 15AU81 in the anesthetized beagle dog
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1993; 48(2): S159-166
88. Steffen RP, de la Mata M
The effects of 15AU81, a chemically stable prostacyclin analog, on the cardiovascular and rennin-angiotensin systems of anesthetized dogs [corrected]
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1991; 43(4): S277-286
89. Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, Hunt T, Wade M
Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers
Journal of Cardiovascular Pharmacology 2004; 44: S209-214
90. Löffler G, Petrides PE
Biochemie und Pathobiochemie
Springer Verlag Heidelberg 2003; 7Auflage: S451-455
91. United Therapeutics Corporation
Treprostinil for Inhalation
Investigators Brochure 2008; IND Number: 70, 362: S11-23
92. Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, Gall H, Gessler T, Schmehl T, Ghofrani HA, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Seeger W, Olschewski H
Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies.
Journal of American College of Cardiology 2006; 48(8): S1672-1681
93. Voswinckel R, van Dijk J, **Edelmann R**, Gall H, Channick R, Olschewski H, Ghofrani HA, Seeger W, Rubin LJ
Long term open label treatment with inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009; 179: A3352

94. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, McLaughlin VV, Krichman A, Widlitz AC, Barst RJ
Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005; 172(12): S1586-1589
95. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ
Safety and efficacy of i.v. treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12 week-trial
Chest 2006; 129(3): S683-688
96. Benza R, Rubin L, McLaughlin VV, Channick R, Voswinckel R, Tapson V, Robbins I, Olschewski H, Seeger W
TRIUMPH 1: Long-Term Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil Sodium in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) – Two Year Follow-Up.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009; 179: A1041
97. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick R, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W
Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial
Journal of American College of Cardiology 2010; 55: S1915-1922
98. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K
Prometheus: Innere Organe
Georg Thieme Verlag 2009: S140-146
99. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, Vizza CD, Olschewski H, Sitbon O, Barst RJ
Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension
Journal of American College of Cardiology 2004; 43: S56-61
100. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G
Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease
CHEST 2004; 126: S420-427
101. Matthys H, Seeger W
klinische Pneumologie
Springer Medizin Verlag Heidelberg 2008; 4Aufl: S493-495
102. Hollmann W, Mader A, Heck H, Liesen H, Olbrecht J
Laktatdiagnostik: Die Entwicklung und praktische Bedeutung in der Sportmedizin und klinische Leistungsdiagnostik
Medizintechnik 1985; 105: S154-162

103. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S
Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy
Circulation 2002; 106: S1477-1482
104. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M
A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006
European Respiratory Journal 2007; 30(6): S1103-1110
105. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ
Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension
European Respiratory Journal 2005; 25: S244-249
106. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM
Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003; 167(4): S580-586
107. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ
Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil.
European Respiratory Journal 2006; 28(6): S1195-1203
108. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G
Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension
European Heart Journal 2006; 27(5): S589-595
109. Sagar R, Lynch JP, Belperio JA, Weigt SS, Derhovanessian A, Gupta S, Sagar R
Pulmonary arterial hypertension and lung transplantation
Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2010; 31(2): S147-160
110. Chen H, Shiboski SC, Golden JA, Gould MK, Hays SR, Hoopes CW, Marco T
Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009; 180(5): S468-474
111. Benza RL, Miller DP, Frost A, Barst RJ, Krichman AM, McGoon MD
Analysis of the lung allocation score estimation of risk of death in patients with pulmonary arterial hypertension using data from the REVEAL Registry
Transplantation 2010; 90(3): S298-305
112. Feinstein AR
Epidemiologic analyses of causation: the unlearned scientific lessons of randomized trials
Journal of Clinical Epidemiology 1989; 42: S481-489

113. Moses LE
Measuring effects without randomized trials? Options, problems, challenges
Medical Care 1995; 33:Suppl: AS8-14
114. Kunz R , Oxman AD
The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials
British Medical Journal 1998; 317: S1185-1190
115. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H Jr
Bias in treatment assignment in controlled clinical trials
New England Journal of Medicine 1983; 309: S1358-1361
116. Benson K, Hartz AJ
A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials
New England Journal of Medicine 2000; 342: S1878-1886
117. Hoepfer M, Gall H, Seyfarth HJ, Halank M, Ghofrani HA, Winkler J, Golpon H, Olsson KM, Nickel N, Opitz C, Ewert R
Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension
European Respiratory Journal 2009; 34(1): S132-137
118. 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
Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)
Circulation 2010; 122(2): S106-108, S156-172
119. Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J
Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension.
Journal of American College of Cardiology 2004; 43(5): S764-770.
120. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M
Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension
Chest 2006; 129(5): S1313-1321
121. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K
Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension
Circulation 2000; 102(8): S865-870

122. Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, Schmehl T, Gessler T, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Seeger W, Ghofrani HA, Olschewski H.
Metered dose inhaler delivery of treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension.
Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2009; 22(1): S50-56

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Thromboxan- und Prostazyklinsynthese	19
Abbildung 1-2: Strukturformel von Treprostinil	20
Abbildung 1-3: Lungenschema	22
Abbildung 2-1: Vernebler OPTINEB® (Nebu-Tec; Elsenfeld, Germany)	31
Abbildung 2-2: MasterLab Body Pro [Standort: Lungenfunktionslabor I, Klinik Seltersberg an dem Universitätsklinikum Gießen-Marburg	33
Abbildung 2-3: Mundstück (transparent) plus Filter (weiß) [Microgard der Firma Cardinal Health Germany in 97204 Höchberg, REF:S772505], Nasenklemme (blau/rechts) [Cardinal Health Germany in 97204 Höchberg, REF:892120/Nasenklemme Kunststoff]	33
Abbildung 3-1: Überlebensrate in Prozent (%) bei TRIUMPH 005 bis 36 Monate	41
Abbildung 3-2: Überlebensrate in Prozent (%) bei TRIUMPH 001 bis 18 Monate	42
Abbildung 3-3: Differenzwerte des 6MWT über einen Zeitraum von 36 Monaten für T005	43
Abbildung 3-4: Differenzwerte des 6MWT mit Begleitmedikation im Verlauf von 36 Monaten für T005	44
Abbildung 3-5: Differenzwerte des 6MWT über einen Zeitraum von 18 Monaten für T001	45
Abbildung 3-6: Differenzwerte des 6MWT mit Begleitmedikation für T001	46
Abbildung 3-7: NYHA für TRIUMPH 005 im Verlauf von 36 Monaten	47
Abbildung 3-8: NYHA für TRIUMPH 001 im Verlauf von 18 Monaten	48
Abbildung 3-9: forciertes expiratorisches Sekundenvolumen (FEV1)	49

Abbildung 3-10: Ein-Sekundenausatemungskapazität (FEV1) in Bezug auf die Vitalkapazität	50
Abbildung 3-11: Residualvolumen (RV) im Verlauf	51
Abbildung 3-12: Vitalkapazität (VC) im Verlauf	52
Abbildung 3-13: Sauerstoffpartialdruck (pO ₂) im Verlauf	53
Abbildung 3-14: Leukozytenzahl im Verlauf	54
Abbildung 3-15: Hämoglobingehalt im Verlauf	55
Abbildung 3-16: Creatininkonzentration im Verlauf	56
Abbildung 3-17: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)- Konzentration im Verlauf	57
Abbildung 3-18: C-reaktives Protein (CRP)-Konzentration im Verlauf	58
Abbildung 3-19: Differenzwerte der Brain Natriuretic Peptide- Konzentration im Verlauf	59

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Definition der pulmonalen Hypertonie 2008 (modifiziert nach Dana Point/Kalifornien)	8
Tabelle 1-2: WHO-Klassifikation der PH nach Dana Point 2008	11
Tabelle 1-3: WHO-Klassifikation der klinischen Symptomatik von Patienten mit PH	12
Tabelle 2-1: Beobachtungszeiträume T005 und T001	30
Tabelle 2-2: Lungenfunktionsparameter	34
Tabelle 2-3: Laborparameter	35
Tabelle 3-1: Übersicht über die Studienpopulation	37
Tabelle 3-2: anthropometrische Daten	38
Tabelle 3-3: demographische Daten	39
Tabelle 3-4: Veränderung NYHA-Klasse vom Ausgangswert für T005	47
Tabelle 3-5: Veränderung NYHA-Klasse vom Ausgangswert für T001	48
Tabelle 3-6: Begleittherapie für TRIUMPH 005 über 36 Monate	60
Tabelle 3-7: Begleittherapie für TRIUMPH 001 über 18 Monate	60
Tabelle 3-8: Art der Nebenwirkungen bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer für TRIUMPH 005 und TRIUMPH 001	61

7.3 Auflistung aller Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind alle Eintragungen unter der Rubrik "Adverse Events" aus dem jeweiligen Studienordner der Patienten aufgeführt.

Alle aufgetretenen Nebenwirkungen	Auftreten(n)	Anteil (%)
Husten	15	58
Schwindel	13	50
Ödeme	13	50
Kopfschmerzen	9	35
Durchfall	9	35
Kältegefühl	9	35
Schlafstörung	8	31
Lippen- und Akrenzyanose	7	27
respiratorischer Infekt	6	23
Herzklopfen	6	23
bronchopulmonale Infektion	6	23
leichte Halsvenenstauung	6	23
gespaltener 2-Herzton	6	23
Harnwegsinfekt	5	19
Nasenbluten	4	15
Haarausfall	4	15
Synkope	4	15
Erbrechen	4	15
vermehrte Backengefäßzeichnung	4	15
Obstipation	3	12
Übelkeit	3	12
CRP Anstieg	3	12
INR Anstieg	3	12
Konjunktivitis	3	12
Sodbrennen	3	12
Rachenexanthem	3	12
Zahnschmerzen im Intervall	3	12
Calcium-Anstieg	2	8
Verstärkung der Dyspnoe	2	8
Allgemeinverschlechterung	2	8
Halsrötung	2	8
Heiserkeit	2	8
intraabdominale Blutung	2	8
Zahnentzündung	2	8
ASL/AST Erhöhung	2	8
Erkältung	2	8
Thoraxdruck	2	8
Brustdruck	2	8
Halsschmerzen	2	8
allgemeine Augenschmerzen	2	8
Cystitis	2	8
intermittierende Zahnschmerzen	2	8
Uhrglassnägel	2	8
Ikterus	2	8
Fußspasmen	2	8
Angstzustände	1	4

Alle aufgetretenen Nebenwirkungen	Auftreten(n)	Anteil (%)
Taubheit der Beine	1	4
Sturz, wegen Kniebeschwerden	1	4
Sturz, durch Taubheit der Beine	1	4
Verschlechterung der Leistungsfähigkeit	1	4
Hyperuricämie	1	4
Schlappeheit und allgemeine Schwäche	1	4
(gefühlte) Bronchialobstruktion	1	4
Juckreiz	1	4
Schnupfen	1	4
Augenrötung	1	4
gastrointestinale Infektion	1	4
Blut im Stuhl	1	4
Wunde am Unterschenkel	1	4
Fußentzündung rechts	1	4
Neuritis beider Beine	1	4
Hüftschmerz	1	4
GPT Erhöhung	1	4
Schulterschmerz rechts und allgemein	1	4
Hypercholerestämie	1	4
wiederholte Cholecystitis	1	4
Nabel-und Narbenentzündung	1	4
Armschmerzen wegen Arthritis	1	4
arterielle Hypertonie	1	4
Müdigkeit	1	4
Blutverlust wegen Ovarialzyste	1	4
Armfraktur	1	4
Hepatitis A Infektion	1	4
Mittelohrentzündung	1	4
vaginale Infektion	1	4
Migräneattacke	1	4
Hemoptysis	1	4
seelisches Leiden	1	4
Hypoxämieverschlechterung	1	4
Pilzinfektion	1	4
Bauchschmerzen	1	4
verminderte Darmbewegung	1	4
Pneumothorax	1	4
Pneumonie	1	4
Dyspnoe	1	4
Depression	1	4
Husten nach Inhalation	1	4
Präsynkope	1	4
subcutanes, abdominales Hämatom	1	4
Zeckenbiss	1	4
Sonnenallergie	1	4
Herpes Zoster	1	4
leichte endinspiratorische Geräusche	1	4
Bewegungseinschränkung	1	4
Nackenschmerz	1	4
Ohrentzündung	1	4
Hypothyreose	1	4

Alle aufgetretenen Nebenwirkungen	Auftreten(n)	Anteil (%)
orale Soor-Infektion	1	4
PH Verschlechterung	1	4
Pankreatitis	1	4
Epileptischer Anfall	1	4
Ruhelosigkeit	1	4
schmerzhafter Stuhldrang	1	4
geschwollene Augenlider	1	4
Brustschmerz	1	4
Lichtscheue	1	4
Rückenschmerzen	1	4
Niereninsuffizienz	1	4
Sehverschlechterung	1	4
Tinnitus	1	4
generelle Schwäche	1	4
Gewichtsverlust	1	4
Ulcus duodeni mit Pankreatitis	1	4
Sepsis durch Pilzinfektion	1	4
Herzinsuffizienz	1	4
Hypotonie	1	4
Schwindel während 6MWT	1	4
vermehrtes Schwitzen bei Nacht	1	4
Ohrspeicheldrüsenentzündung	1	4
Anämie	1	4
vermehrte Monatsblutung	1	4

7.4 Danksagungen

Meinem Betreuer, Prof. Dr. med. Robert Voswinckel danke ich für die Stellung des Dissertationsthema, das entgegengebrachte Vertrauen und die unermüdliche geduldige Unterstützung während dieser Arbeit.

Ich bedanke mich beim gesamten Team der Lungenambulanz in Gießen. Insbesondere bei Melanie Thamm, Dr. med. Frank Reichenberger und Dr. med. Henning Gall für die ärztliche Begleitung. Nicht vergessen möchte ich die Ambulanzschwestern Barbara Zenke, Zeynep Erdogan und Christina Traber-Ferdinand, die durch ihre Unermüdlichkeit vieles erst ermöglicht haben.

Danken möchte ich noch meiner Familie, die mir durch ihre unzähligen Unterstützungen mein Studium und diese utopische Idee einer Dissertation zur Realität verhalfen.

Ein besonderer Dank gilt allen Patienten.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

8 Publikation

Voswinckel R, van Dijk J, **Edelmann R**, Gall H, Channick R, Olschewski H, Ghofrani HA, Seeger W, Rubin LJ

Long term open label treatment with inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009; 179: A3352