

Pulmonalvasoaktive Therapie bei Patienten mit portopulmonaler Hypertonie

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

vorgelegt von Steveling, Esther Helen
aus Wittmund

Gießen 2011

Aus der Medizinischen Klinik II, Abteilung Pneumologie,
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen,
unter der Leitung von Prof. Seeger

Gutachter: PD Dr. F. Reichenberger

Gutachter: Prof. Dr. R. Schulz

Tag der Disputation: 25.05.2012

VORWORT	1
1. EINLEITUNG	1
1. 1. DEFINITION DER PULMONALEN HYPERTONIE, PULMONALARTERIELLEN HYPERTONIE UND PORTOPULMONALEN HYPERTONIE	1
1. 2. HISTORISCHE GRUNDLAGEN	2
1. 3. LUNGENERKRANKUNGEN ASSOZIIERT MIT LEBERERKRANKUNGEN.....	2
1. 4. EPIDEMIOLOGIE DER PAH UND DER PORTO-PH.....	3
1. 5. PATHOGENESE DER PORTO-PH (HISTOPATHOLOGIE, PATHOPHYSIOLOGIE UND GENETIK) ...	5
1. 6. DIAGNOSTIK DER PORTO-PH.....	6
1. 7. KLASSIFIKATION DER PH.....	8
1. 8. SCHWEREGRADEINTEILUNG DER PAH UND DER PORTO-PH	10
1. 9. PROGNOSE DER PORTO-PH	11
1. 10. THERAPIE DER PAH	12
1. 11. THERAPIE DER PORTO-PH	14
1. 12. ZIEL DER STUDIE UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	16
2. METHODIK	17
2. 1. PATIENTEN.....	17
2. 2. WHO-KLASSIFIKATION.....	17
2. 3. 6-MINUTEN-GEH-TEST	18
2. 4. LABORPARAMETER UND CHILD-PUGH-KLASSIFIKATION.....	18
2. 5. ULTRASCHALL UND DOPPLER	19
2. 6. RECHTSHERZKATHETER	19
2. 8. THERAPIEINDIKATION	22
2. 9. THERAPIE.....	22
2. 10. VERLAUFSKONTROLLE	22
2. 11. STATISTISCHE ANALYSE.....	23
3. ERGEBNISSE	24
3. 1. CHARAKTERISTIKA DER PORTO-PH PATIENTEN	24
3. 2. VERÄNDERUNGEN UNTER PULMONALVASOAKTIVER THERAPIE ÜBER ZWÖLF MONATE.....	26
3. 3. KOMBINATIONSTHERAPIE ÜBER ZWÖLF MONATE	31
3. 4. SUBGRUPPENANALYSE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER WHO-KLASSE.....	35
3. 5. SUBGRUPPENANALYSE IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHILD-STADIUM.....	43
3. 6. SUBGRUPPENANALYSE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER GENESE DER LEBERERKRANKUNG.....	48
3. 7. PATIENTEN OHNE PULMONALVASOAKTIVE THERAPIE.....	55
4. DISKUSSION	61
4. 1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND ERGEBNISSE	61
4. 2. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	63
4. 2. 1. WIE EFFEKTIV IST DIE PULMONALVASOAKTIVE THERAPIE DER PORTO-PH?.....	63
4. 2. 2. UNERWÜNSCHTE MEDIKAMENTENWIRKUNGEN	73
4. 2. 3. BESTEHT EINE ABHÄNGIGKEIT DER EFFEKTIVITÄT BEZÜGLICH DER WHO-KLASSE?	76
4. 2. 4. BESTEHT EINE ABHÄNGIGKEIT DER EFFEKTIVITÄT BEZÜGLICH CHILD-STADIUM?.....	77
4. 2. 5. BESTEHT EINE ABHÄNGIGKEIT DER EFFEKTIVITÄT BEZÜGLICH DER GENESE DER LEBERERKRANKUNG?.....	77
4. 3. VORSCHLAG EINES THERAPIEALGORITHMUS	78
4. 4. LIMITIERUNG DER STUDIE	80
4. 4. 1. PATIENTENZAHL.....	80

4. 4. 2. RETROSPEKTIVITÄT	80
4. 4. 3. HETEROGENITÄT	80
4. 4. 4. FEHLENDE THERAPIELEITLINIEN	81
4. 5. AUSBLICK.....	81
<u>5. SUMMARY.....</u>	<u>82</u>
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>83</u>
<u>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>84</u>
<u>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>86</u>
<u>9. TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>87</u>
<u>10. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>89</u>
<u>11. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....</u>	<u>96</u>
<u>12. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....</u>	<u>97</u>
<u>13. DANKSAGUNG</u>	<u>98</u>

Vorwort

Schwerpunkt der Abteilung, in der die Datengenerierung der hier vorliegenden Studie stattfand, ist die Betreuung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

Während die Therapie der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (IPAH) und die der anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (PAH) durch Leitlinien klar definiert ist, trifft dies für die Untergruppe der portopulmonalen Hypertonie (porto-PH) nicht zu. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der schlechten prognostischen Ausgangslage der porto-PH unbefriedigend und wurde zur Ausgangssituation unserer Studie.

33 Patienten mit porto-PH wurden daher retrospektiv ausgewählt, um bei dieser Entität die pulmonalvasoaktive Therapie zu evaluieren und die Effektivität und unerwünschten Medikamentenwirkungen aufzuzeigen.

1. Einleitung

1. 1. Definition der pulmonalen Hypertonie, pulmonalarteriellen Hypertonie und portopulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als ein in Ruhe bestehender mittels Rechtsherzkatheter gemessener pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP) von ≥ 25 mmHg. Bei einer PAH liegt eine PH mit einem pulmonalarteriellen Okklusionsdruck (PAWP) von ≤ 15 mmHg vor. Weiterhin liegt ein reduziertes, beziehungsweise normales Herzzeitvolumen (CO) vor. Von einer porto-PH wird bei einer PAH assoziiert mit portaler Hypertonie oder Lebererkrankung gesprochen. Andere Ursachen für eine PAH müssen ausgeschlossen worden sein. (61, 70)

1. 2. Historische Grundlagen

Die porto-PH stellt eine Untergruppe der PAH dar, diese wiederum gehört zu den Hauptformen der PH. (siehe hierzu auch 1.7. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie) Die PH wurde erstmalig 1891 in einer Publikation von Ernst von Romberg erwähnt. (83) Anfang der fünfziger Jahre wurde der Begriff der primären pulmonalen Hypertonie von der sekundären pulmonalen Hypertonie abgegrenzt. (18) Die porto-PH wurde erstmals 1951 in einer Fallstudie erwähnt. Bei einer Patientin mit portokavalem Shunt wurde die portale Hypertonie in Zusammenhang mit der existierenden PH gesehen. (69) 1974 veranlasste die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein PH-Expertentreffen. (42) 25 Jahre später fand 1998 das zweite Treffen der WHO in Evian statt. Hier wurde erstmals eine detaillierte Klassifikation der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) festgelegt. (72) Eine Revision der dort erzielten Ergebnisse wurde zuletzt von McLaughlin et al. 2009 publiziert. (70)

1. 3. Lungenerkrankungen assoziiert mit Lebererkrankungen

Lungenerkrankungen bei einer zugrundeliegenden Lebererkrankung werden häufig beobachtet. Hierbei ist zwischen pulmonalalveolären, -interstitiellen, und -vaskulären Veränderungen zu unterscheiden. Hauptsymptom aller Veränderungen ist die Dyspnoe. Alveoläre Erkrankungen können im Rahmen von Pneumonien bei durch die Lebererkrankung bedingter Immunsuppression oder durch eine Aspiration bei Alkoholerkrankung auftreten. Atelektasen, die durch Kompression der Lunge entstehen, werden bei Aszites beobachtet. Interstitielle Veränderungen werden bei der primären biliären Leberzirrhose gesehen. Hierbei kommen lymphozytäre interstitielle Lungenerkrankungen, fibrosierende Alveolitis oder kryptogen organisierte Pneumonie vor. Vaskuläre Veränderungen spielen pathophysiologisch vorrangig bei dem hepatopulmonalen Syndrom und der porto-PH eine Rolle. (12)

Beim hepatopulmonalen Syndrom liegt eine Beeinträchtigung des Gasaustausches durch eine intrapulmonale Vasodilatation vor. Mit einer Prävalenz von 5-47% bei

Leberzirrhose ist es häufiger als die porto-PH und stellt die wichtigste Differentialdiagnose dar. (61)

Auch extraparenchymatöse Veränderungen, wie ein Pleuraerguss, können zu einer pulmonalen Einschränkung führen. Eine extrapulmonale Ursache der Dyspnoe bei zugrundeliegender Lebererkrankung ist beispielsweise eine Myopathie bei Leberzirrhose. (12)

1. 4. Epidemiologie der PAH und der porto-PH

Mit einer Inzidenz von 15 pro 1 Millionen Einwohner ist die PAH eine seltene Erkrankung. (53) Nach dem französischen nationalen PAH Register liegt in bis zu 39% eine idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH) und in 4% eine familiäre pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH) zugrunde. Bei 53% der PAH-Patienten wird eine mit anderen Erkrankungen assoziierte PAH diagnostiziert. (53) Die PAH entsteht hierbei als Folge von: HIV-Infektion, Appetitzüglertherapie, kongenitalen Herzerkrankungen (CHD), Kollagenosen (CTD) oder einer porto-PH. Innerhalb der PAH-Gruppe liegt gemäß dem französischen PAH-Register (siehe hierzu Abbildung 1) in circa 11% eine porto-PH vor, (53) sie gilt somit als 3. bis 4. häufigste Form der PAH. (53)

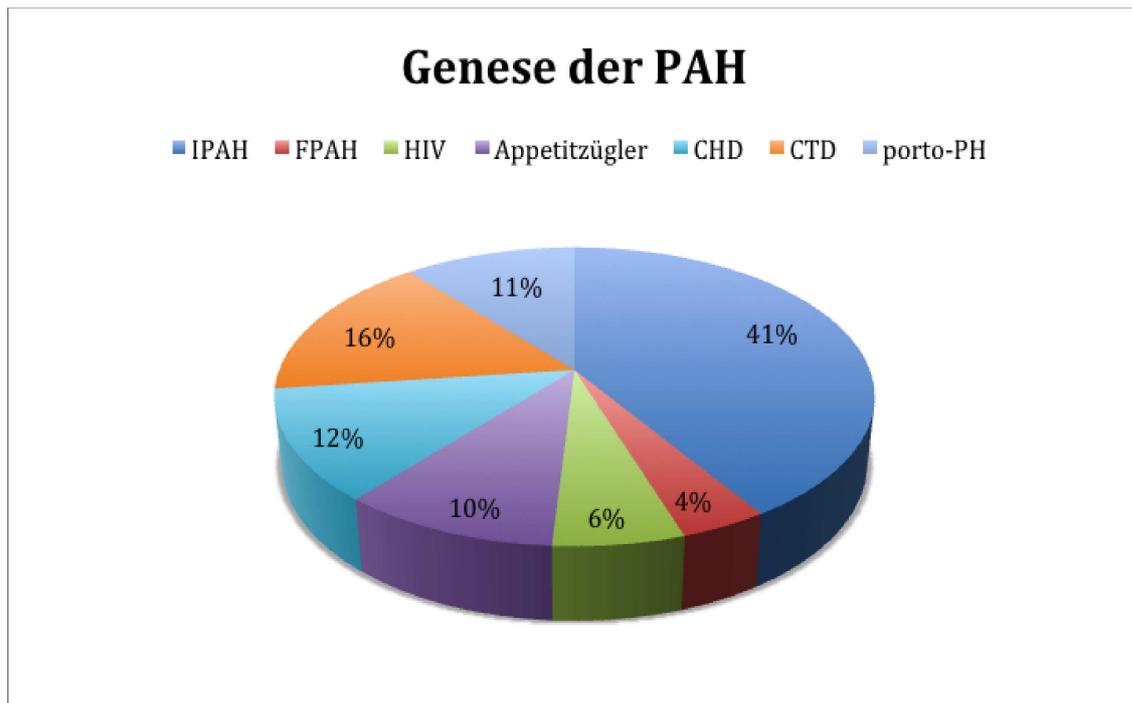


Abbildung 1: Epidemiologie der Genese der PAH nach dem französischen nationalen Register

(53)

Betrachtet man das Risiko bei einer Lebererkrankung oder einer portalen Hypertonie eine porto-PH zu entwickeln, so wird dies in der Literatur mit einer Inzidenz von 0,5-41% sehr variabel angegeben. (49) Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose sind nur Angaben für die Entstehung der PAH genannt und liegen bei 2-10%. (65) In Autopsiestudien konnten pulmonalvaskuläre Veränderungen bei 0,7% der Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu 0,1% bei Patienten ohne Leberzirrhose nachgewiesen werden. Mehrheitlich liegt der Lebererkrankung eine äthyltoxische oder infektiöse Genese zugrunde. (19, 46)

Weitere Lebererkrankungen, die zu porto-PH führen, sind: portale Venenthrombose (Budd-Chiari), hepatische Venensklerose, kongenitale Erkrankungen und portale Hypertonie ohne hepatische Grunderkrankung. (12) Bei eindeutiger Korrelation von Lebererkrankung und PAH bzw. porto-PH scheint die Entwicklung der porto-PH unabhängig von der Ätiologie und dem Schweregrad der zu Grunde liegenden Lebererkrankung zu sein. Die Geschlechtsverteilung fällt bei der porto-PH gleichmäßig aus, das Durchschnittsalter liegt im Vergleich zur IPAH und zur FPAH höher. (61)

1. 5. Pathogenese der porto-PH (Histopathologie, Pathophysiologie und Genetik)

Der Lungenkreislauf ist normalerweise ein Niederdrucksystem mit muskelarmen Gefäßwänden. Das pulmonale Gefäßendothel reguliert physiologischerweise die glatte Muskulatur, die Endothelzellproliferation und die Blutplättchen Funktion. Die endogenen pulmonalen Vasodilatoren Stickstoffmonoxid (NO), Prostazyklin und das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) üben einen antiproliferativen Effekt aus und inhibieren die Plättchenaggregation. Die Vasokonstriktoren Thromboxan, Serotonin und Endothelin haben den gegenteiligen Effekt.

Im Vergleich dazu liegt bei der porto-PH eine endotheliale Dysfunktion vor. Diese führt zu einer chronisch eingeschränkten Produktion von Vasodilatoren. Die Expression von Vasokonstriktoren ist dahingegen verlängert. (34) Es liegt eine Trias aus Vasokonstriktion, Endothelzellproliferation und Mikrothrombosierung vor. In der histologischen Untersuchung findet man komplexe arterielle Veränderungen wie plexiforme Läsionen. Resultat sind Obstruktion und Obliteration der kleinen Pulmonalarterien. (77) In diesen Veränderungen unterscheidet sich die porto-PH nicht von anderen Formen der PAH. (76)

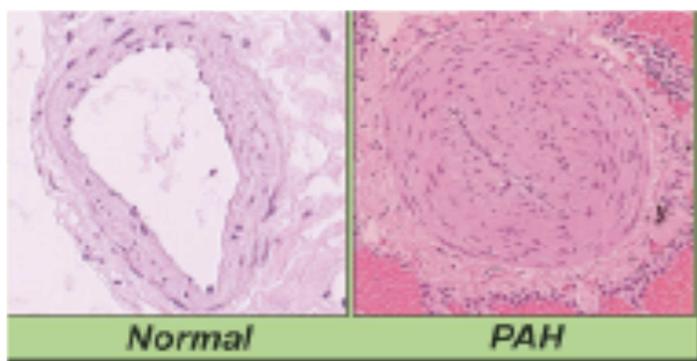


Abbildung 2: Histologie eines pulmonalen Gefäßes bei schwerer PAH im Vergleich zur normalen Gefäßstruktur

(70)

Pathophysiologisch wird von einer vermehrten Präsenz von humoralen Substanzen ausgegangen. Diese werden im splanchnischen Gefäßbett produziert und normalerweise in der Leber metabolisiert. Bei einem hepatozellulären Schaden liegen portosystemische Kollateralen vor und die humoralen Substanzen erreichen daher

unverändert den pulmonalen Kreislauf. Dies könnte einen initialen Stimulus darstellen. (66, 76) Das Auftreten von PAH bei portokavalen Shunts ohne Lebererkrankung unterstützt diese Annahme. (21)

Andererseits liegen Hinweise auf Entstehung einer PAH auf Grund von endogenen Faktoren vor. So können bei Patienten mit PAH Gendefekte nachgewiesen werden, welche zu einer vermehrten Gefäßproliferation führen. (103) Bei 10-30% der Patienten mit IPAH und bei 60% der Patienten mit FPAH konnte eine Mutation des knochenmorphogenetischen Protein-Rezeptors-Typ-II (BMPR-II), einem Mitglied der Familie der transformierenden Wachstumsfaktoren (TGF), nachgewiesen werden. (67) BMPR-II Mutationen konnten ebenfalls bei etwa 10-25% der assoziierten Formen der PAH nachgewiesen werden. (97) Diese Mutation wurde nicht bei Patienten mit porto-PH beschrieben. Mutationen im Aktivin-Rezeptor-ähnliche-Kinase-1-Gen (ALK-1) wurden mit Morbus Osler (hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie) in Verbindung gebracht. (98)

1. 6. Diagnostik der porto-PH

Der Zeitraum von der ersten Symptomatik bis zur Diagnosestellung der porto-PH beträgt zwei bis fünfzehn Jahre. Die zugrundeliegende Lebererkrankung wird meist zuerst diagnostiziert. (66) Bei Auftreten von Belastungsdyspnoe und Leistungseinschränkung bei bekannter portaler Hypertonie oder Lebererkrankung sollte eine porto-PH ausgeschlossen werden. Differentialdiagnosen der porto-PH sind andere assoziierte Formen der PAH. Weiterhin sollten andere Formen der PH, beispielsweise PH bei chronischen thromboembolischen Ereignissen (CTEPH), oder eine pulmonale Beteiligung bei Lebererkrankung ausgeschlossen werden. Als vaskuläre Ursache der pulmonalen Beteiligung bei Lebererkrankung sollte insbesondere das hepatopulmonale Syndrom ausgeschlossen werden. (12)

Einleitung

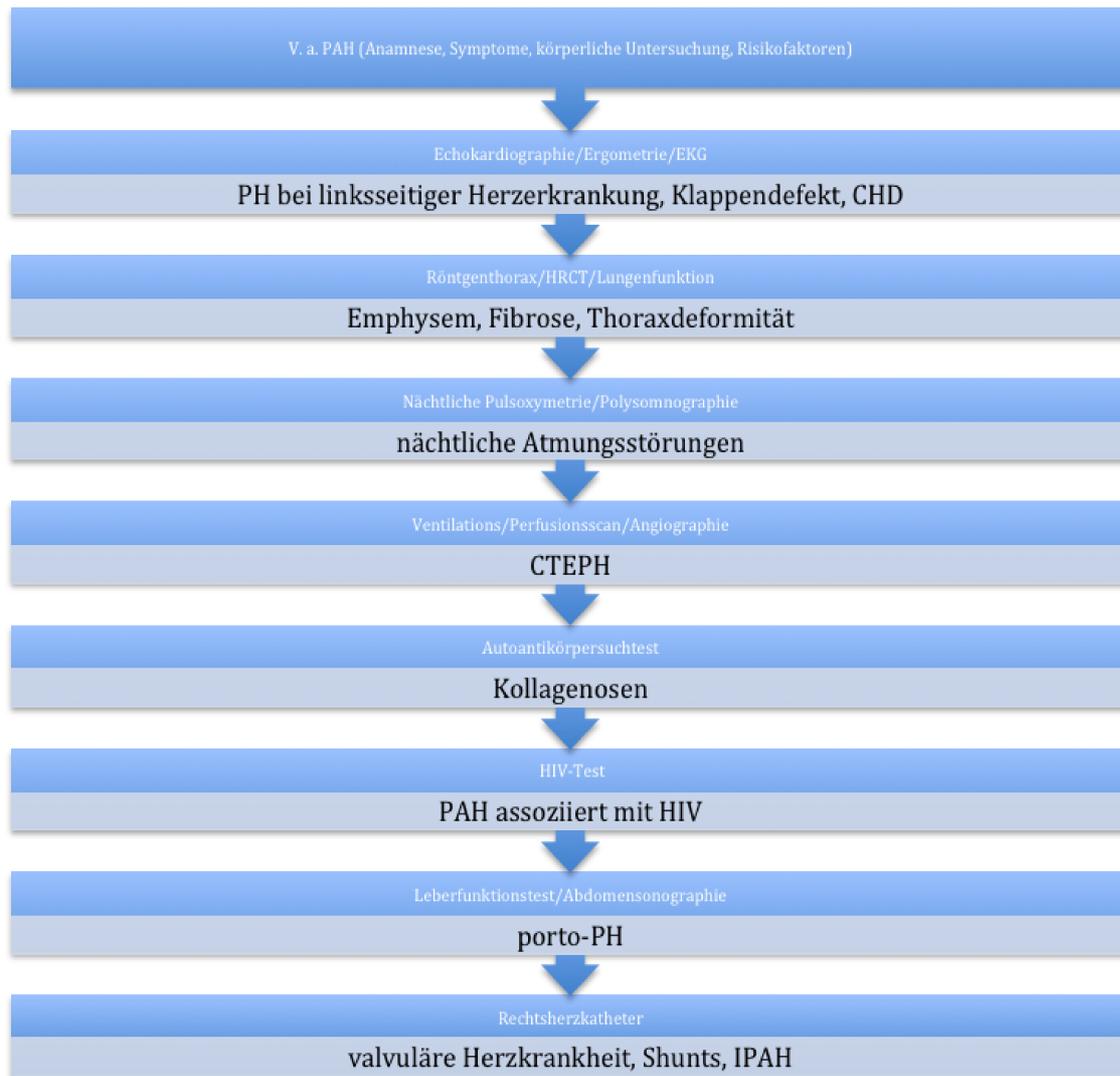


Abbildung 3: Leitlinien der Diagnostik modifiziert nach dem Algorithmus des Nationalen Instituts für Gesundheit (NIH) für die PAH

(70)

Zeichen von Rechtsherzbelastung können sowohl klinisch als auch im Elektrokardiogramm (EKG) nachgewiesen werden. (2) In der Röntgenthoraxaufnahme liegen häufig ein prominenter Pulmonalisbogen, erweiterte Pulmonalarterien mit Kalibersprung und eine Rechtsherzvergrößerung vor. Die Echokardiographie dient der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle. (17) Die Verifikation der Diagnose und die Schweregradeinteilung erfolgen mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung. (70) Hierbei findet auch eine Testung auf Vasoreagibilität statt, welche als Reduktion des mPAP von 20%, nach Applikation eines Vasodilatators, definiert ist und eine wichtige Bedeutung für die Therapie und Prognose besitzt. (siehe hierzu auch 1. 10. Therapie der PAH)

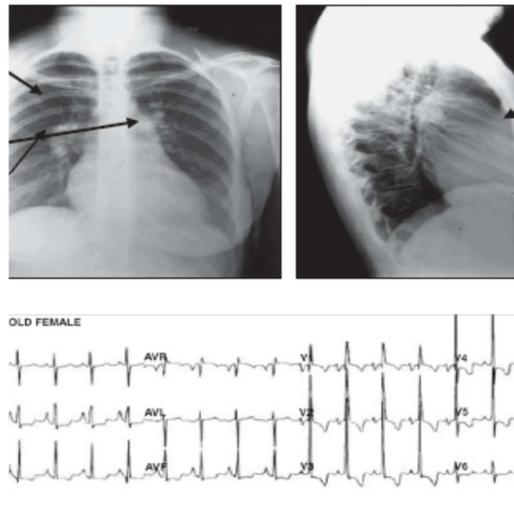


Abbildung 4: Typische Veränderungen des Röntgenbilds und des EKGs bei PAH

(70)

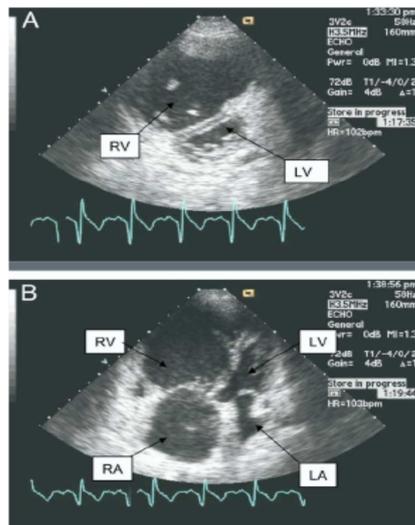


Abbildung 5: Echokardiographie bei PAH

(70)

1. 7. Klassifikation der PH

Die aktuelle Klassifikation der PH unterscheidet fünf Hauptgruppen. Diese lassen sich in ihren Therapieoptionen und in der klinischen und pathophysiologischen Manifestation differenzieren. Die porto-PH gehört zur Hauptgruppe der PAH und zur Untergruppe der assoziierten PAH. (70)

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

1.1. Idiopathische PAH (IPAH)

1.2. Familiäre PAH (FPAH)

1.3. Assoziierte PAH

1.3.1. Kollagenose (CTD)

1.3.2. Kongenitale systemische pulmonale Shunts (CHD)

1.3.3. Portopulmonale Hypertonie (porto-PH)

1.3.4. HIV-Infektion

1.3.5. Drogen und Toxine

1.3.6. Andere (Schilddrüsendysfunktion, Glykogenosen, Morbus Gaucher, Morbus Osler, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie)

1.4. Assoziiert mit venöser und kapillarer Veränderung

1.4.1. Pulmonalvenookklusive Erkrankung

1.4.2. Pulmonalkapilläre Hämangiomatose

1.5. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung

2.1. Linksseitige atriale und ventrikuläre Herzerkrankung

2.2. Linksseitige valvuläre Herzerkrankung

3. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit pulmonaler Erkrankung und/oder Hypoxämie

3.1. Chronische obstruktive pulmonale Erkrankung

3.2. Interstitielle Lungenerkrankung

3.3. Schlafabhängige Atmungsstörungen

4. Pulmonale Hypertonie bei chronischer thrombotischer und/oder embolischer Erkrankung (CTEPH)

4.1. Thromboembolische Obstruktion der proximalen pulmonalen Arterien

4.2. Thromboembolische Obstruktion der distalen pulmonalen Arterien

4.3. Nicht thrombosierender pulmonaler Embolismus (Tumor, Parasiten, Fremdmaterial)

5. Sonstige und gemischte Formen

1. 8. Schweregradeinteilung der PAH und der porto-PH

Die Bestimmung des Schweregrads der PAH und der porto-PH ist für die Therapie, Verlaufskontrolle und Prognose wichtig. (49) Bei der PAH wird zwischen stabilen Patienten auf gutem Niveau, stabilen Patienten auf unbefriedigendem Niveau und instabilen und gefährdeten Patienten unterschieden. Hierbei gilt ein Patient als stabil auf gutem Niveau, wenn seine Parameter vorrangig der Spalte ‚Bessere Prognose‘ zugeordnet werden können. (siehe hierzu Tabelle 1) Ein stabiler Patient auf unbefriedigendem Niveau erfüllt nicht alle Kriterien der ersten Spalte und seine Behandlung ist daher zu evaluieren. Ein instabiler Patient stellt sich vorrangig mit den Charakteristika der Spalte ‚Schlechtere Prognose‘ vor. (75)

Bessere Prognose	Prognostische Determinanten	Schlechtere Prognose
nein	klinische Zeichen für Rechtsherzversagen	ja
keine oder langsam	Progredienz der Erkrankung	rasch
nein	Synkopen	ja
I, II	WHO-Klasse	IV
> 400 – 500 m	6-MGT	< 300 m
peak VO ₂ > 15 ml/min/kg	Spiroergometrie	peak VO ₂ < 12 ml/min/kg
normal oder nahezu normal	BNP/NT-pro-BNP Plasmaspiegel	stark erhöht und/oder steigend
kein Perikarderguss TAPSE > 2.0 cm	echokardiographische Befunde	Perikarderguss TAPSE < 1.5 cm
RAP < 8 mmHg und CI > 2.5 l/min/m ²	Hämodynamik	RAP > 15 mmHg oder CI < 2.0 l/min/m ²

Tabelle 1: Prognostische Parameter der PAH

(75)

Bei der porto-PH liegt eine Aufteilung wie die oben erwähnte nicht vor. Hier wird eine Kombination von funktionellen Parametern (WHO-Klasse) und hämodynamischen Parametern (mPAP, pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR), Herz Index (CI) und zentralvenöser Druck (ZVD)) verwendet, um einen Schweregrad festzulegen.

Die Einteilung der porto-PH erfolgt dann nach folgender Tabelle:

	Normal	Leicht	Mittel	Schwer
WHO (Klasse)		I, II	II, III	III, IV
mPAP (mmHg)	15 - 24	25 - 34	35 - 44	> 45
CI (l/min/m²)	2.5 - 4.0	> 2.5	> 2.5	< 2.0
PVR (dyne x s x cm⁻⁵)	< 240	240 - 500	500 - 800	> 800
ZVD (mmHg)	0 - 5	0 - 5	5 - 8	> 8

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der porto-PH

(49)

1. 9. Prognose der porto-PH

Die mittlere Lebenserwartung der PH-Patienten lag vor Einführung der pulmonalvasoaktiven Therapie bei 2,8 Jahren. (17) Bei schwerer porto-PH variieren die Angaben über die 5-Jahresüberlebensrate von 10-50%. (46, 57) Im Vergleich zur Prognose bei IPAHA reicht die Datenlage von besserer (46) bis hin zu schlechterer (57) Prognose bei porto-PH. Die Prognose korreliert mit dem Schweregrad der porto-PH und der Leberdysfunktion. (57)

Als wichtige prognostische Parameter gelten bei der PAH sowohl messtechnisch objektivierbare als auch funktionelle Daten. Wichtige prognostische Parameter sind der mPAP, der PVR, der 6-MGT und die WHO-Klasse. (57, 63)

Die porto-PH selber gilt als wichtiges prognostisches Kriterium für den Erfolg einer Lebertransplantation. Sie erhöht das Mortalitätsrisiko bei einem mPAP von > 50 mmHg auf bis zu 100%. (61, 80)

1. 10. Therapie der PAH

Die Therapie der PAH differenziert sich gemäß bestehender oder fehlender Vasoreagibilität. (siehe hierzu auch 1. 6. Diagnostik der porto-PH) Bei bestehender Vasoreagibilität – dies ist meist bei Patienten mit IPAH der Fall – wird ab WHO Stadium I therapiert. Bei fehlender Vasoreagibilität wird mit der pulmonalvasoaktiven Therapie ab WHO Stadium II begonnen.

Diuretika und Sauerstoff sind symptomatische Therapiemöglichkeiten. (86) Nach Ausschluss von Kontraindikationen ist eine lebenslange Antikoagulation indiziert. (23)

Kalziumkanalblocker sind orale, unselektive Vasodilatoren. Sie kommen nur bei Patienten mit akuter Vasoreagibilität zum Einsatz und sind im Langzeitverlauf effektiv. (92)

Weiterhin stehen pulmonalvasoaktive Substanzen zur Behandlung der PAH zur Verfügung:

Epoprostenol ist ein synthetisches Prostazyklin mit einer kurzen Halbwertszeit von 2 Minuten welches mittels Infusionspumpe intravenös appliziert wird. Eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der Hämodynamik und Überlebenschancen konnte in 3 randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen werden. (4, 10, 93) Die 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate lag bei 87%, 72%, 63% beziehungsweise 54% im Vergleich zur nicht therapierten, historischen Vergleichsgruppe mit 77%, 52%, 41% beziehungsweise 27%. Unerwünschte Medikamentenwirkungen waren beispielsweise Tachyphylaxie und Komplikationen des permanenten zentralvenösen Zugangs wie Infektionen und Pumpendysfunktion. (93)

Treprostinil ist ein Prostazyklinanalogon und wird subkutan oder intravenös appliziert. In einer randomisierten und kontrollierten Studie lag eine mit Epoprostenol vergleichbare hämodynamische und klinische Effektivität vor. (71)

Iloprost ist ein Prostazyklinanalogon mit einer Serumhalbwertszeit von etwa 30 Minuten. Die Anwendung erfolgt entweder mittels Verneblersystem in 6-9 Einzeldosen täglich oder intravenös. Im Vergleich zu Epoprostenol konnte eine gleichwertige

Verbesserung der hämodynamischen Parameter nachgewiesen werden. Bei inhalativer Applikation besitzt es einen pulmonalselektiveren Effekt, führt also im Vergleich zu Epoprostenol zu weniger unerwünschten Medikamentenwirkungen. (51, 73, 74)

Das oral zu applizierende Prostazyklinanalogon *Beraprost* wurde in 2 randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Die Effektivität ist jedoch im Vergleich zu anderen Prostazyklinanaloga geringer. Die Therapie ist in Europa nicht zugelassen. (8, 28)

Bosentan ist ein oral zu applizierender, dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA). Es konnte eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Hämodynamik in 4 randomisierten und kontrollierten Studien, vergleichbar mit Epoprostenol, nachgewiesen werden. Unerwünschte dosisabhängige Medikamentenwirkungen waren Kopfschmerzen und hepatische Dysfunktion. (25, 84, 90, 102)

Ambrisentan ist ein oraler und selektiver ERA. Bei vergleichbarer Effektivität mit Bosentan liegt ein geringerer hepatotoxischer Effekt vor. (29)

NO ist inhalativ zu applizieren. Mit seiner kurzen Halbwertszeit liegt eine schlechte Eignung für eine Langzeittherapie vor. (91) Unter oraler *Arginin* Therapie konnte ein Effekt auf die Hämodynamik beobachtet werden, da dieser sich jedoch nicht anhaltend zeigt ist eine Arginintherapie bei PAH nicht indiziert. (54)

Sildenafil, ein oral zu applizierender Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-i), bewirkt pulmonalselektiv eine verstärkte NO-Freisetzung. In der kontrollierten, randomisierten SUPER-Studie konnte eine gute hämodynamische und funktionelle Effektivität, vergleichbar mit Epoprostenol, nachgewiesen werden. Unerwünschte Medikamentenwirkungen waren systemische Hypotonie, Kopfschmerzen und Schwindel. (27, 33, 100, 104) Ebenfalls konnte in einer kontrollierten, randomisierten Studie, der orale PDE-5-i Tadalafil ein sicheres und effektives Ansprechen, vergleichbar mit Sildenafil, zeigen. (26)

Die Langzeitprognose der Patienten verbessert sich bei einer Stabilisierung in der WHO-Klasse II und einem 6-MGT von mindestens 380 m. Kann unter Monotherapie dieses Behandlungsziel nicht erreicht werden, ist eine Kombinationstherapie indiziert. (50) Aktuell liegen keine Empfehlungen bei mangelnder Datenlage vor. Am häufigsten wird eine Kombinationstherapie mit ERA und einem Prostazyklinanalogon verabreicht.

Auch eine Kombination mit einem PDE-5-i wird häufig verordnet. Die Daten weisen bisher Effektivität und Sicherheit nach. (32, 33, 52)

Eine atriale Septostomie findet in der palliativen Therapie Anwendung. (82) Eine Lungentransplantation ist bei fehlendem oder ungenügendem Ansprechen der medikamentösen Therapie bei schwerer PH die letzte Option. (59)

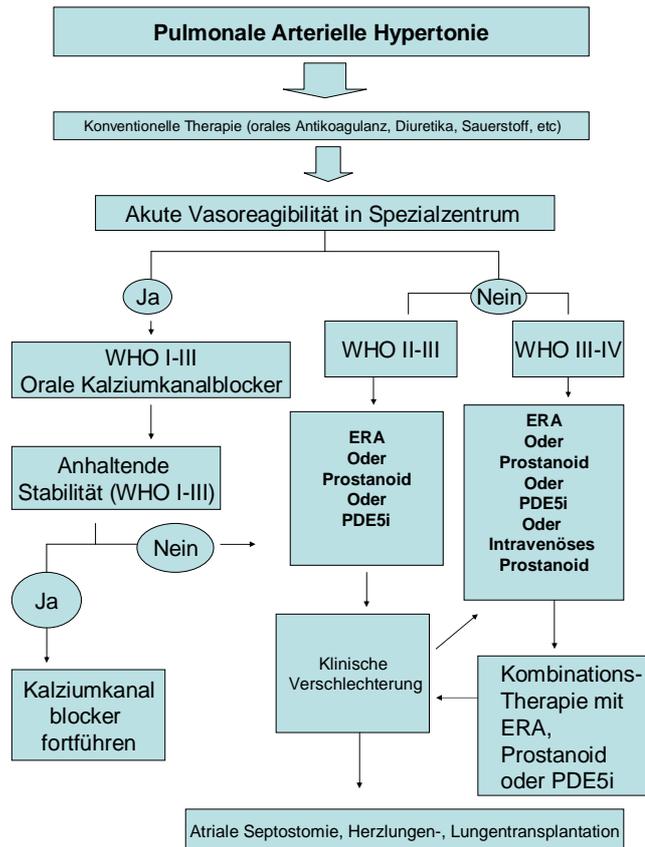


Abbildung 6: Therapie Algorithmus der pulmonalarteriellen Hypertonie

(70)

1. 11. Therapie der porto-PH

Der Beginn der Therapie wird meist in der WHO-Klasse II vorgenommen da eine signifikante Vasoreagibilität bei der Akuttestung für die porto-PH ungewöhnlich ist. Kritisch überdacht werden muss bei der Therapie der porto-PH im Unterschied zur

PAH insbesondere der Einsatz von Betablockern, die zu einer signifikanten Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit und der pulmonalen Hämodynamik führen können. (78) Eine Antikoagulation, welche ein mögliches Blutungsrisiko bei Thrombozytopenie, Varikose des Ösophagus und gestörter Gerinnung erhöht, sollte vermieden werden.

In nahezu allen kontrollierten, randomisierten Studien galt die porto-PH als Ausschlusskriterium. Es liegen kleinere, nicht kontrollierte Studien und Fallstudien vor. Ineffektiv erwies sich in Studien die Therapie mit Beraprost, welche in der ALPHABET-Studie als einzige kontrollierte, randomisierte Studie auch 16 Patienten mit porto-PH einschloss. (28)

Die einzig gut untersuchte Therapieoption ist im Moment das intravenöse Epoprostenol. Eine gute Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, Verbesserung der Hämodynamik und der Überlebenschancen konnte in unkontrollierten, kleinen Studien gezeigt werden. (55, 56, 60, 81, 87) Auch die erfolgreiche Überbrückung bis zur Lebertransplantation wurde beschrieben. Lebertransplantationen wurden bei einer Absenkung des mPAP unter 35 mmHg erfolgreich durchgeführt. Die unerwünschten Medikamentenwirkungen waren weitestgehend vergleichbar mit denen bei anderen Indikationen. (58, 79)

In Fallberichten und kleineren Studien werden folgende effektive Therapien genannt:

Der ERA Bosentan zeigte bei Patienten mit porto-PH Effektivität wobei die Hepatotoxizität zu berücksichtigen ist. (3, 47, 48) Vor Lebertransplantation konnte eine sichere Therapie mit PDE-5-i wie Sildenafil mit dem Absinken des mPAP auf bis zu 28 mmHg gezeigt werden. Transplantationen waren hierdurch ohne erhöhtes Mortalitätsrisiko durchführbar. (11, 13, 15, 16, 37, 43, 68, 99) Auch eine Kombinationstherapie mit Bosentan und inhalativem Iloprost war effektiv. (40)

Eine Herzlungen- oder Lungentransplantation ist bei einer Leberdysfunktion mit erhöhter Mortalität verbunden. (45)

1. 12. Ziel der Studie und Fragestellung der Arbeit

Die porto-PH ist prognostisch ungünstig. Im Falle einer Lebertransplantation geht eine porto-PH mit einem mPAP > 35 mmHg mit einer erhöhten Mortalität einher. Eine effektive Therapie ist bei der porto-PH daher notwendig. Während es für die Therapie der PAH Standardtherapieempfehlungen gibt, fehlen diese für die porto-PH. Die pulmonalvasoaktiven Therapieoptionen für die PAH zeigten sich in kontrollierten, randomisierten Studien effektiv und sicher. Die porto-PH galt jedoch als Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. In Fallberichten lassen sich Wirkungen der pulmonalvasoaktiven Therapie bei der porto-PH vermuten, ohne dass eine randomisierte Studie durchgeführt werden konnte. Es fehlten daher bisher aussagekräftige Daten über diese Entität.

In der hier vorgestellten retrospektiven Studie behandelte ich daher folgende Fragestellungen:

- I. Wie effektiv ist die pulmonalvasoaktive Therapie, die bisher vor allem bei Patienten mit anderen Formen der PAH verwendet wurde, bei Patienten mit porto-PH?
- II. Welche unerwünschten Medikamentenwirkungen liegen im Vergleich zu anderen Formen der PAH vor?
- III. Besteht eine Abhängigkeit der Effektivität zur/zum
 - a) WHO-Klasse?
 - b) CHILD-Stadium?
 - c) Genese der Lebererkrankung?

Aus den obigen Fragestellungen erfolgte weiterhin die Ausarbeitung eines Therapiealgorithmus:

- IV. Erstellung eines Therapiealgorithmus bei portopulmonaler Hypertonie

2. Methodik

2. 1. Patienten

In die nachfolgende Betrachtung flossen retrospektiv die Daten von 33 Patienten, welche sich in Behandlung der medizinischen Klinik, Abteilung Pneumologie des Universitätsklinikums Gießen befanden, ein. Patienten wurden an Hand der zentralen Datenbank der Pneumologie des Universitätsklinikums Gießen nach dem Vorliegen einer porto-PH identifiziert. Die Genese und der Grad der Lebererkrankung wurden ermittelt. Die Symptomatik der Patienten wurde aus der schriftlich festgehaltenen Anamnese entnommen.

2. 2. WHO-Klassifikation

Der Schweregrad der körperlichen Einschränkung wurde mit der anamnestisch festzulegenden WHO-Klassifikation evaluiert. (70)

WHO-Klasse	Beschreibung
I	PH-Patienten ohne Limitierung ihrer normalen Aktivität
II	PH-Patienten mit leichter Limitierung ihrer normalen körperlichen Aktivität; es liegt keine Einschränkung in Ruhe vor; normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe, Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Präsynkopen
III	PH-Patienten mit deutlicher Limitierung ihrer körperlichen Aktivität; es liegt keine Einschränkung in Ruhe vor; schon weniger als normale körperliche Aktivität führt zu Dyspnoe, Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Präsynkopen
IV	PH-Patienten mit Limitierung ihrer körperlichen Aktivität in Ruhe mit Zeichen von Rechtsherzinsuffizienz; Dyspnoe und/oder Müdigkeit sind in Ruhe und verstärkt unter fast jeder körperlichen Aktivität präsent

Tabelle 3: Klassifikation des funktionellen Status der PH nach der WHO

2. 3. 6-Minuten-Geh-Test

Zur Quantifizierung der körperlichen Belastbarkeit wurde der 6-Minuten-Geh-Test (6-MGT) durchgeführt. Die Wegstrecke wurde mittels eines standardisierten Protokolls basierend auf den Richtlinien der ‚American Thoracic Society‘ aufgezeichnet. (38)

Auf einer ebenen Wegstrecke gingen die Patienten ohne Eile bequem geradeaus. Mindestens über 25 Meter waren Markierungen im Halbmeterabstand angebracht. War der Patient im Alltag auf den Gebrauch von Sauerstoff angewiesen wurde das Sauerstoffgerät von einer Hilfsperson getragen.

2. 4. Laborparameter und Child-Pugh-Klassifikation

Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte, Transaminasen- (GOT/GPT), Bilirubin-, Quick-, Albumin- und BNP-Werte wurden mit Standardmessmethoden kontrolliert. Den Schweregrad der Leberzirrhose teilte ich entsprechend der Child-Pugh-Klassifikation ein. (siehe hierzu Tabelle 4) (44)

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (g/dl)	> 3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
Bilirubin (mg/dl)	< 2.0	2.0 – 3.0	> 3.0
Quick (%)	> 70	40 - 70	< 40
Aszites	fehlend	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	fehlend	I - II	III – IV
Addition der Punkte: CHILD A = 5 – 6; CHILD B = 7 – 9; CHILD C = 10 – 15			

Tabelle 4: Child-Pugh-Kriterien zur Schweregradeinteilung der Leberzirrhose

2. 5. Ultraschall und Doppler

Mittels des Leber-Ultraschalls und des -Dopplers wurde die Größe der Leber und der Milz und das Vorliegen einer portalen Hypertonie beurteilt. Die Patienten wurden hierfür nüchtern einbestellt. Mittels eines 3,5 MHz Schallkopfs wurde das obere Abdomen untersucht. Hinweise für eine Leberzirrhose in der Ultraschalluntersuchung waren eine inhomogene Leberstruktur, ein welliger Leberrand, rarefizierte Binnengefäße, Aszites oder Splenomegalie. Weiterhin wurde mit Farbduplexsonographie nach verminderter Elastizität der Lebervenen, vermindertem Fluss in der Pfortader sowie einem erhöhten Widerstand der Leberarterien als Hinweise auf eine portale Hypertonie gesucht.

2. 6. Rechtsherzkatheter

In der Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) wurde ein Swan-Ganz Pulmonalarterien Thermodilutionskatheter von ‚Edwards Lifesciences‘ mit einer Länge von 110 cm und einer Führungsdrahtgröße von 0.06 cm verwendet. Die Patienten standen während dem RHK unter EKG-Monitorüberwachung und erhielten einen periphervenösen Zugang. Der RHK wurde in der Jugularvene platziert. Zunächst wurde die vorgesehene Einstichstelle unter sterilen Bedingungen mit Lidocain betäubt. Die Vene wurde punktiert und die Punktionsnadel als Führung verwendet. Mit Hilfe eines Skalpells erweiterten wir die Punktionsstelle. Die Schleuse des RHK wurde vorgeschoben. Hierbei handelte es sich um einen dicklumigen, kurzen Katheter mit Seitenanschluss für Infusionen. Der biegsame Plastikschlauch des RHKs wurde nach Überprüfung der Ballonfunktion und Entlüftung mit einer sterilen Hülle über das Rückschlagventil der Schleuse eingeführt. Nach dem Aufweiten mit Raumluft wurde der Ballon intravenös weiter vorgeschoben. Anhand der simultan aufgezeichneten Druckkurve ließ sich die aktuelle Katheterposition bestimmen.

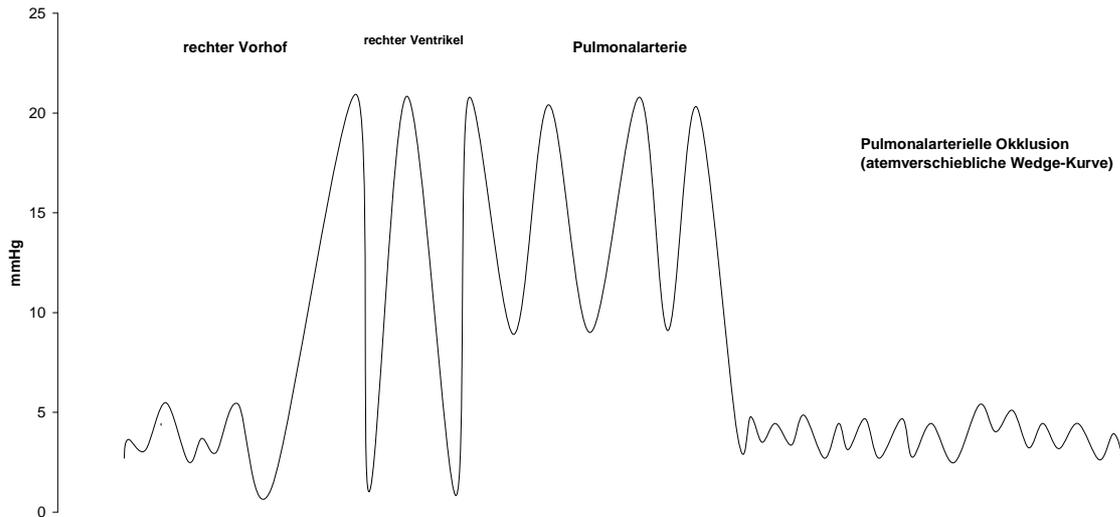


Abbildung 7: Bestimmung der Katheterposition anhand des Druckkurvenprofils

Die sogenannte „Wedge“-Position wurde durch weiteres Vorschieben des Katheters und der Okklusion einer Pulmonalarterie erreicht. Es kam zu einem Abfall der Druckspitze und zum Auftreten der „Wedge“-Kurve. Der Ballon wurde nun entblockt und die Pulmonaliskurve erschien erneut. Der Einschwemmvorgang war beendet. Für die Messung der hämodynamischen Parameter wurde eine Eichung des Systems mit dem rechten Vorhof als Nullpunkt durchgeführt. Es folgte eine Aufzeichnung der direkten Messgrößen. (siehe hierzu Tabelle 5) (20)

Parameter	Normalwert
systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)	16-30 mmHg
diastolischer pulmonalarterieller Druck (dPAP)	4-13 mmHg
gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO ₂)	68-78%
mittlerer pulmonalarterieller Okklusionsdruck (‘Wedgedruck‘; PAWP)	2-15 mmHg
Herzzeitvolumen (CO)	4.5-5 l/min

Tabelle 5: Direkte Messgrößen des Pulmonalkatheters und ihre Normwerte

Eine Berechnung der übrigen Werte erfolgte anschließend mittels folgenden Formeln: (20)

Parameter	Berechnung	Normalwert
mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP)	$dPAP + 1/3 (sPAP - dPAP)$	12-16 mmHg

pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)	mPAP – PCWP / CO x 79.9	60-120 dyn x s x cm ⁻⁵
-------------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

Tabelle 6: Indirekte Messgrößen des Pulmonalkatheters und ihre Normwerte

Blutgasanalysen wurden mit dem ‚Radiometer Copenhagen‘ von ABL durchgeführt. Für bessere interindividuelle Vergleichbarkeit wurde die Körperoberfläche des Patienten berücksichtigt. Das Herzzeitvolumen (CO) wurde mit dem Prinzip der Thermodilution gemessen. Wir verwendeten das CO-Set von ‚Edwards Lifesciences‘. Es wurden 10 ml einer eisgekühlten (< 4°C) physiologischen NaCl-Lösung zügig und gleichmäßig injiziert. Über die Hohlvene lief die Flüssigkeit bis zur Pulmonalarterie in der die Temperatur über einen Thermistor erneut gemessen wurde. Den Temperaturverlauf stellten wir graphisch dar. Der CO war gleich der Fläche unter dieser Kurve und wurde als Integral über die ‚Stewart-Hamilton-Formel‘ berechnet. Die Messung führten wir fünfmal durch und errechneten den Mittelwert. Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) wurde über eine venöse Blutgasanalyse gemessen. Durch diese duale Oxymetrie und die zusätzliche Erfassung des COs konnte bei konstantem Hämoglobin-Wert abgeschätzt werden, ob das aktuelle CO für den Sauerstoffbedarf adäquat war. Anschließend erfolgte eine Berechnung des CO-Werts nach dem ‚Fickschen Prinzip‘.

Nach erfolgter Untersuchung zogen wir den Katheter heraus und entfernten die intravenöse Schleuse. Die Einstichstelle wurde durch einen sterilen Verband versorgt. Je nach Indikation, beispielsweise bei bekanntem Herzklappenfehler, führten wir eine Antibiotikumgabe durch. Eine intravenöse Heparin-gabe erfolgte prophylaktisch.

Aus den erhobenen Daten des RHKs erfolgte die hämodynamische Beurteilung des Schweregrads der porto-PH.

2. 8. Therapieindikation

Die Indikation für eine pulmonalvasoaktive Therapie wurde ab der WHO-Klasse II gestellt. Es lag jeweils eine mittlere bis schwere porto-PH mit einem mPAP von > 35 mmHg und einem PVR von $> 500 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ vor.

2. 9. Therapie

Die Patienten erhielten unterschiedliche Monotherapie. Sildenafil wurde 3-Mal täglich in einer Gesamtdosis von 150 mg oral appliziert. Bosentan und Ambrisentan wurden mit 2-Mal 125 mg täglich beziehungsweise mit 5-10 mg täglich ebenfalls oral appliziert. Iloprost wurde 6-Mal täglich mittels eines mobilen Ultraschall Inhalationsgerätes (VENTA-NEB-ir, NEBU-TEC, Eisenfeld, Deutschland) bestehend aus Mundstück und ultraschallwellenbetriebenem Gerät in einer Gesamtdosis von 30 μg inhaliert. Die Therapie mit Treprostinil wurde subkutan mit maximal 120 μg appliziert. Bei klinischer Verschlechterung wurde eine Kombinationstherapie eingesetzt.

2. 10. Verlaufskontrolle

Bei den Patienten wurde im Verlauf im drei-monatigem Abstand unter Therapie das subjektive Befinden erfragt und unerwünschte Medikamentenwirkungen eruiert. Eine funktionelle Beurteilung fand mittels WHO-Klassen Einteilung und 6-MGT statt und es wurden Blutkontrollen durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurden die Hämoglobin- und die Thrombozyten-Werte, die Transaminasen- (GOT/GPT), Albumin-, Quick-, Bilirubin- und pro-BNP-Werte erfasst.

Der hämodynamische Effekt wurde nach drei- und zwölf-monatiger Therapie mittels eines RHKs überprüft. Zusätzliche Untersuchungen wurden bei akuter, klinischer Verschlechterung durchgeführt. Hierbei berücksichtigt wurden der mPAP, der PVR, der CO und die venöse Sauerstoffsättigung.

2. 11. Statistische Analyse

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) und als Median mit Interquartilsabstand dargestellt. Es wurde der gepaarte t-Test verwendet, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Parametern vor Therapiebeginn und drei und zwölf Monate nach Therapiebeginn zu evaluieren. Statistische Signifikanz wies ein $p < .05$ auf. Um die Differenz zwischen Gruppen zu evaluieren wurde ein nicht gepaarter t-Test verwendet. Die Subgruppenanalyse, ANOVA und die post hoc Analyse wurde appliziert. (35, 36)

3. Ergebnisse

3. 1. Charakteristika der porto-PH Patienten

Wir identifizierten 33 Patienten (n = 33), davon siebzehn Männer (n = 17) und sechzehn Frauen (n = 16) mit porto-PH nach der oben genannten Definition (siehe hierzu auch 1.1. Definition der porto-PH) mit einem mPAP > 25 mmHg, PAWP < 15 mmHg, nachgewiesener Lebererkrankung und nach Ausschluss anderer Ursachen einer PAH. Die Patienten befanden sich im mittleren Alter von 50 ± 10 Jahren. Die Patienten fielen zunächst mit progredienter Dyspnoe (n = 11) oder Belastungsdyspnoe (n = 22), Schwindel (n = 3) bis hin zu Präsynkopen (n = 2) und Synkopen (n = 7), thorakalem Druckgefühl, retrosternalen Schmerzen (n = 9) und vermehrter Müdigkeit (n = 1) auf.

Eine linksseitige Herzerkrankung oder ein kongenitaler Herzfehler wurde mittels Ergometrie und Echokardiographie ausgeschlossen. Mittels Lungenfunktionstests, Röntgenthorax, hochauflösender Computertomographie (HRCT) des Thorax und Schlafapnoescreening konnten eine strukturelle pulmonale Erkrankung, Lungenembolie oder nächtliche Hypoxämie als Ursache der PH ausgeschlossen werden. Durchgeführte HIV-Tests waren alle negativ. Eine Autoimmunanalyse erfolgte zur Frage nach einer Autoimmunhepatitis und nach anderen Systemerkrankungen.

Anamnestisch war bei 94% der Patienten (n = 31) bereits eine strukturelle Lebererkrankung bekannt. Bei 6% der Patienten (n = 2) wurde die Lebererkrankung im Rahmen der Abklärung der PH diagnostiziert. Bei 58 % der Patienten (n = 19) war die Lebererkrankung äthyltoxischer und bei 21% der Patienten (n = 7) viraler (Hepatitis B/C) Genese. Weiterhin lagen bei 12% der Patienten (n = 3) Autoimmunhepatitiden und bei einem Patienten (n = 1) eine kryptogene Leberzirrhose bei nicht alkoholischer Steatohepatitis (NASH) vor. Zwei Patienten (n = 2) litten an einer primärbiliären Leberzirrhose und ein Patient (n = 1) an einem Morbus Osler mit vorliegender ALK-1 Mutation.

Die Patienten befanden sich nach der Child-Pugh-Klassifikation zu 55% im CHILD-Stadium A (n = 17), zu 36% im CHILD-Stadium B (n = 13) und zu 9% im CHILD-Stadium C (n = 3) mit den in der folgenden Tabelle aufgeführten Parametern.

	CHILD A (n = 17)	CHILD B (n = 13)	CHILD C (n = 3)
GOT (U/l)	27.7 ± 16.2	40.9 ± 46.7	49.7 ± 19.5
GPT (U/l)	20.9 ± 17.4	30.1 ± 34.6	38.6 ± 14.4
Bilirubin (mg/dl)	1.4 ± 0.6	2.5 ± 1.4	10.5 ± 7.5
Albumin (g/dl)	3.9 ± 0.4	3.5 ± 0.5	3.0 ± 0.3
Quick (%)	78.7 ± 15.5	59.7 ± 27.3	47.0 ± 29.3

Tabelle 7: Laborparameter in den entsprechenden CHILD-Stadien

Nach der WHO-Klassifikation wurden 10% der Patienten bei Therapiebeginn beziehungsweise Diagnosestellung der WHO-Klasse II (n = 3) zugeordnet. 90% der Patienten befanden sich in der WHO-Klasse III (n = 18) oder IV (n = 12). Zu Beginn lag ein 6-MGT von im Mittel 306 ± 140 m vor. Der mittlere BNP-Wert betrug zu Beginn 312 ± 307 pmol/ml.

Bei der echokardiographischen Untersuchung zeigte sich bei 70% (n = 23) eine deutliche Rechtsherzbelastung in Form eines erhöhten systolischen pulmonalarteriellen Drucks, einem dilatierten rechten Ventrikel und einer paradoxen Septumbewegung. Bei den restlichen 30% der Patienten (n = 10) lag keine Dokumentation über die für die PAH typischen Veränderungen in der echokardiographischen Untersuchung vor. Im Verlauf wurde der 6-MGT verwendet um die körperliche Belastbarkeit zu evaluieren. Wir verzichteten daher auf eine weiterführende Verlaufskontrolle mittels Echokardiographie.

Eine Abdomensonographie wurde bei 24 Patienten (n = 24) durchgeführt. Bei 58% (n = 14) lagen Hinweise auf eine portale Hypertonie in Form von Kollateralen (n = 2), Splenomegalie (n = 10), Hepatomegalie (n = 19), Erweiterung der Pfortader (n = 8) und Ascites (n = 2) vor. Bei den restlichen 42% (n = 10) der Patienten zeigten sich keine Hinweise für eine portale Hypertonie.

Der Hämoglobin-Wert betrug im Mittel 15 ± 2 g/dl und der Thrombozyten-Wert konnte mit im Mittel $118 \pm 65 \times 1000/\mu\text{l}$ gemessen werden.

Im RHK lag der mPAP bei 55 ± 9 mmHg, der PVR bei 893 ± 517 dyn x s x cm⁻⁵, das mittlere CO betrug 5 ± 2 l/min und die mittlere SvO₂ betrug $64 \pm 11\%$.

Bei 33 Patienten (n = 33) wurde die Indikation für eine pulmonalvasoaktive Therapie gestellt. Fünf Patienten (n = 5) lehnten diese Therapie ab. Insgesamt wurden 28 Patienten (n = 28) therapiert. Die Patienten wurden zu Beginn mit Bosentan (n = 1), Ambrisentan (n = 2), Sildenafil (n = 12), Ilomedin (n = 10) und Treprostinil (n = 1) und zwei Patienten auf Grund der schweren PAH bereits zu Beginn mit einer Kombinationstherapie mit Ilomedin/Sildenafil (n = 1) beziehungsweise mit Sildenafil/Treprostinil (n = 1) behandelt.

3. 2. Veränderungen unter pulmonalvasoaktiver Therapie über zwölf Monate

Zwei Patienten (n = 2) erlagen kurz nach Beginn der Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung und wurden daher nicht in die zwölf-monatige Verlaufskontrolle unter pulmonalvasoaktiver Therapie eingeschlossen. Bei der ersten Patientin lag ein Morbus Osler mit einer ALK-1 Mutation vor. Die Patientin verstarb trotz Sildenafiltherapie. Eine zweite Patientin verstarb bei viraler Genese der Leberzirrhose trotz Kombinationstherapie mit Sildenafil und Treprostinil.

26 Patienten (n = 26), zwölf Männer (n = 12) und vierzehn Frauen (n = 14), wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten evaluiert. Sie waren im Mittel 49 ± 9 Jahre alt.

Nach drei Monaten kam es unter Therapie zu einer signifikanten Verminderung der WHO-Klasse (p < .01) und einer signifikanten Verlängerung des 6-MGTs (p < .01). Hämodynamisch lag nach drei Monaten ein signifikanter Abfall des mPAP (p < .01) und des PVR (p < .05) vor bei einer Erhöhung des CO und der SvO₂. In den laborchemischen Kontrollen zeigte sich nach drei Monaten eine Verminderung des BNP-Werts von 312 ± 321 pmol/ml auf 253 ± 315 pmol/ml. Es zeigte sich nach drei

Monaten ein stabiler GOT-Wert während sich der GPT-Wert erhöhte. Nach drei Monaten blieben der Bilirubin-, der Albumin- und der Quick-Wert stabil. Ein Patient wurde bei initial CHILD-Stadium B nach drei Monaten in das CHILD-Stadium A eingestuft während die restlichen Patienten stabil blieben. Ebenfalls stabil waren der Hämoglobin- und der Thrombozyten-Wert. Kurz nach Medikamenteneinnahme kam es zu unerwünschten Medikamentenwirkungen mit Kopfschmerzen (n = 2), Kieferschmerzen (n = 1), Konzentrationsschwierigkeiten (n = 1) und Juckreiz (n = 1). 50% der Patienten gaben keine unerwünschten Medikamentenwirkungen unter der pulmonalvasoaktiven Therapie an.

Nach sechs und nach neun Monaten kam es zu einer leichten Verminderung der WHO-Klasse und zu einer weiteren Verlängerung des 6-MGTs. Der BNP-Wert stieg nach sechs Monaten auf 267 ± 295 pmol/ml an und sank nach neun Monaten erneut auf 248 ± 345 pmol/ml ab. Nach sechs Monaten zeigte sich eine leichte Verminderung der GOT- und GPT-Werte, welche sich nach neun Monaten erneut leicht erhöhten. Der Bilirubin-Wert erhöhte sich nach sechs Monaten und weiter nach neun Monaten. Nach neun Monaten rückte ein Patient von CHILD-Stadium A in das CHILD-Stadium B und ein Patient von CHILD-Stadium B in das CHILD-Stadium C. Nach sechs Monaten stieg der Hämoglobin-Wert leicht an, um sich nach neun Monaten erneut zu reduzieren bei stabilem Thrombozyten-Wert.

Nach zwölf Monaten war die WHO-Klasse stabil und der 6-MGT leicht verlängert. Eine leichte Erhöhung wurde beim mPAP gemessen während der PVR sich erneut leicht verminderte. Das CO und die SvO₂ waren stabil. Nach zwölf Monaten reduzierte sich der BNP-Wert auf 218 ± 307 pmol/ml. Die GOT-, GPT- und Bilirubin-Werte erhöhten sich. Sowohl der Albumin- als auch der Quick-Wert stiegen an. Wir konnten nach zwölf Monaten siebzehn Patienten in das CHILD-Stadium A einordnen während nur noch fünf Patienten im CHILD-Stadium B und vier Patienten im CHILD-Stadium C waren.

Ergebnisse

		Beginn (n = 26)	3 (n = 26)	6 (n = 26)	9 (n = 26)	12 (n = 26)
WHO (Klasse)	Mittelwert ± SD	3.3 ± 0.7	2.8 ± 0.7*	2.7 ± 0.6	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.6

Tabelle 8: WHO-Klasse unter pulmonalvasoaktiver Therapie

* p < .05

		Beginn (n = 26)	3 (n = 26)	6 (n = 26)	9 (n = 26)	12 (n = 26)
6-MGT (m)	Mittelwert ± SD	321.7 ± 140.9	389.3 ± 95.9*	392.6 ± 103.1	401.8 ± 104.6	406.7 ± 102.4
	25%-Quantil	190.0	342.0	341.0	350.0	341.0
	Median	351.0	403.0	403.0	415.0	422.5
	75%-Quantil	400.0	436.0	436.0	448.0	450.0

Tabelle 9: 6-MGT unter pulmonalvasoaktiver Therapie

*p < .05

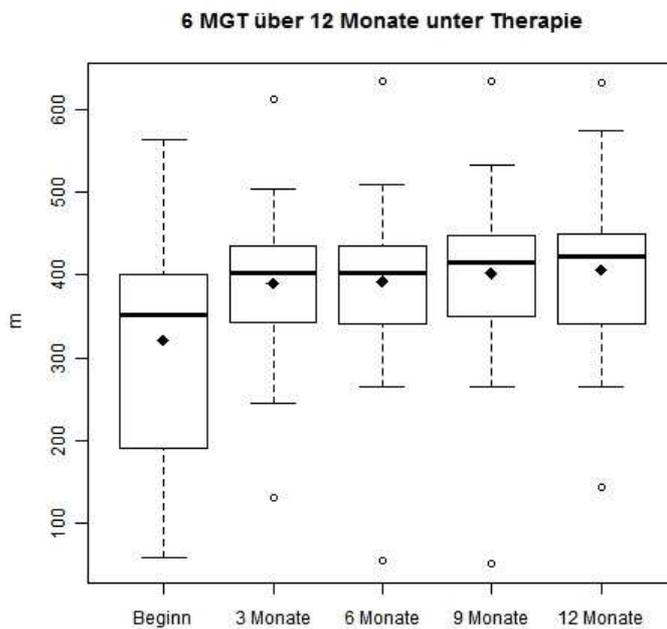


Abbildung 8: 6-MGT unter pulmonalvasoaktiver Therapie

♦ = Mittelwert

Ergebnisse

		Beginn (n = 26)	3 Monate (n = 26)	12 Monate (n = 26)
mPAP (mmHg)	Mittelwert ± SD	56.1 ± 8.4	48.4 ± 9.1*	49.9 ± 9.9
	25-%-Quantil	51.0	42.0	42.0
	Median	56.0	50.5	51.0
	75-%-Quantil	59.0	52.0	56.0

Tabelle 10: mPAP unter pulmonalvasoaktiver Therapie

* p < .05

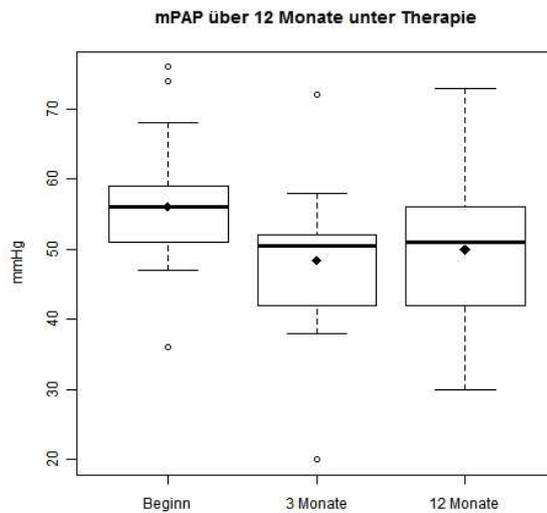


Abbildung 9: mPAP unter pulmonalvasoaktiver Therapie

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 26)	3 (n = 26)	12 (n = 26)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵)	Mittelwert ± SD	963.0 ± 534.5	746.4 ± 335.2*	733.4 ± 313.1
	25-%-Quantil	580.0	526.0	523.0
	Median	761.0	658.0	637.5
	75-%-Quantil	1178.0	920.0	993.0

Tabelle 11: PVR unter pulmonalvasoaktiver Therapie

* p < .05

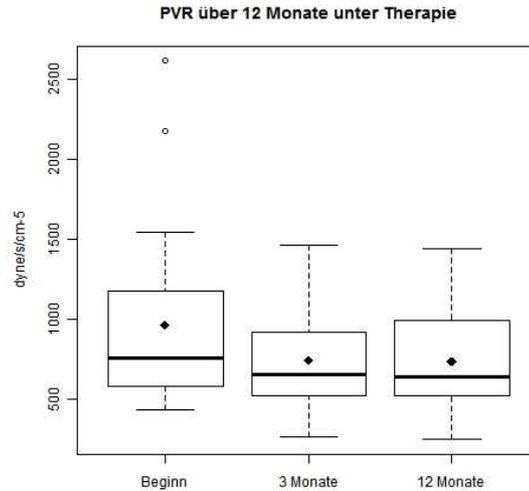


Abbildung 10: PVR unter pulmonalvasoaktiver Therapie

◆ = Mittelwert

	Beginn (n = 26)	3 Monate (n = 26)	12 Monate (n = 26)
CO (l/min)	4.1 ± 1.8	4.4 ± 1.9	4.4 ± 1.9
SvO ₂ (%)	63.0 ± 11.2	68.1 ± 10.7	68.1 ± 9.0

Tabelle 12: CO und SvO₂ unter pulmonalvasoaktiver Therapie

Über zwölf Monate war die Erhöhung der GOT- und GPT-Werte unter pulmonalvasoaktiver Therapie nicht signifikant. Es lagen weder anamnestisch noch anhand der Hämoglobin- oder Thrombozyten-Werte Hinweise auf eine vermehrte Blutungsneigung vor.

	Beginn (n = 26)	3 (n = 26)	6 (n = 26)	9 (n = 26)	12 (n = 26)
CHILD A	54 % (n = 14)	58 % (n = 15)	58 % (n = 15)	54 % (n = 14)	65 % (n = 17)
CHILD B	42 % (n= 11)	38 % (n = 10)	38 % (n = 10)	38 % (n = 10)	19 % (n = 5)
CHILD C	4 % (n = 1)	4 % (n = 1)	4 % (n = 1)	8 % (n = 2)	16 % (n = 4)
GOT (U/l)	25.4 ± 27.8	25.0 ± 19.1	24.6 ± 15.1	26.2 ± 16.3	75.1 ± 210.4
GPT (U/l)	33.4 ± 34.2	47.9 ± 52.5	39.0 ± 28.0	41.8 ± 26.0	111.1 ± 283.0
Bilirubin (mg/dl)	1.7 ± 1.2	1.6 ± 1.1	2.0 ± 1.8	2.1 ± 2.0	2.3 ± 2.0
Albumin (g/dl)	3.9 ± 0.8	3.9 ± 0.4	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.9
Quick (%)	64.9 ± 26.2	65.8 ± 28.4	62.5 ± 26.4	58.2 ± 29.3	64.0 ± 29.4

Tabelle 13: Laborchemische Parameter unter pulmonalvasoaktiver Therapie

	Beginn (n = 26)	3 (n = 26)	6 (n = 26)	9 (n = 26)	12 (n = 26)
Hämoglobin (g/dl)	14.9 ± 1.8	14.4 ± 1.8	14.8 ± 2.1	14.6 ± 2.1	14.7 ± 1.9
Thrombozyten (1000/ul)	117.0 ± 59.9	116.5 ± 45.3	116.6 ± 44.5	117.7 ± 61.7	119.2 ± 43.2

Tabelle 14: Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte unter pulmonalvasoaktiver Therapie

3. 3. Kombinationstherapie über zwölf Monate

Fünf Patienten (n = 1) wurden zunächst im Rahmen einer Monotherapie mit Sildenafil (n = 1) und Iloprost (n = 4) behandelt. Bei progredienter klinischer Verschlechterung wurde eine Kombinationstherapie mit zusätzlich Iloprost (n = 1) beziehungsweise mit Sildenafil (n = 4) begonnen. Eine Patientin wurde bereits initial mit einer Kombinationstherapie mit Sildenafil und Ilomedin behandelt (n = 1).

Nach drei Monaten verlängerte sich der 6-MGT signifikant ($p < .05$). Der mPAP und der PVR verminderten sich mit signifikanter Erhöhung des CO ($p < .05$) und einem Anstieg der SvO₂. Nach drei Monaten konnten wir einen Anstieg des BNP-Werts von 623 ± 410 pmol/l auf 646 ± 459 pmol/l messen. Bei dem GOT- und Bilirubin-Wert maßen wir eine Erniedrigung während sich der GPT-Wert erhöhte. Der Albumin-Wert erhöhte sich bei einer Erniedrigung des Quick-Werts. Vier Patienten wurden in das CHILd-Stadium A und zwei Patienten in das CHILd-Stadium B eingestuft. Sowohl die Hämoglobin- als auch die Thrombozyten-Werte verminderten sich. Es traten weder Blutungen noch vermehrte unerwünschte Medikamentenwirkungen im Vergleich zu den geschilderten bei der Monotherapie auf.

Nach sechs und nach neun Monaten zeigte sich eine weitere Verminderung der WHO-Klasse. Nach sechs Monaten verminderte sich der 6-MGT um sich nach neun Monaten erneut zu verlängern. Nach sechs Monaten erniedrigte sich der BNP-Wert auf 543 ± 436 pmol/l und nach neun Monaten erneut auf 516 ± 480 pmol/. Nach sechs Monaten verminderten sich die GOT-, GPT- und die Bilirubin-Werte, um sich nach neun Monaten erneut leicht zu erhöhen. Nach sechs Monaten reduzierte sich der Albumin-

Wert, um nach neun Monaten erneut anzusteigen. Nach sechs und nach neun Monaten erhöhte sich der Quick-Wert. Alle Patienten befanden sich im CHILD-Stadium A. Der Hämoglobin-Wert sank nach sechs Monaten ab um nach neun Monaten erneut anzusteigen. Nach sechs Monaten erhöhte sich der Thrombozyten-Wert, um nach neun Monaten erneut leicht anzusteigen.

Nach zwölf Monaten blieb die WHO-Klasse stabil, während der 6-MGT anstieg. Der durchgeführte RHK zeigte eine Erhöhung des mPAP und des PVR. Nach zwölf Monaten fielen das CO und die SvO₂ ab. Der BNP-Wert stieg auf 749 ± 715 pmol/l an. Nach zwölf Monaten erhöhten sich die GOT-, GPT-, Bilirubin- und Albumin-Werte, während sich der Quick-Wert erniedrigte. Fünf Patienten befanden sich im CHILD-Stadium A und ein Patient im CHILD-Stadium B. Nach zwölf Monaten erhöhten sich sowohl die Hämoglobin- als auch die Thrombozyten-Werte.

	Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	6 (n = 6)	9 (n = 6)	12 (n = 6)
WHO (Klasse)	2.8 ± 0.8	2.7 ± 1.0	2.5 ± 0.8	2.5 ± 0.5	2.5 ± 0.8

Tabelle 15: WHO-Klasse unter Kombinationstherapie

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	6 (n = 6)	9 (n = 6)	12 (n = 6)
6-MGT (m)	Mittelwert ± SD	322.5 ± 105.7	432.8 ± 70.6*	398.8 ± 90.7	414.2 ± 86.4	437.5 ± 69.6
	25-%-Quantil	262.0	390.0	300.0	322.0	410.0
	Median	338.5	443.0	406.5	432.5	426.0
	75-%-Quantil	403.0	480.0	480.0	480.0	494.0

Tabelle 16: 6-MGT unter Kombinationstherapie

*p < .05

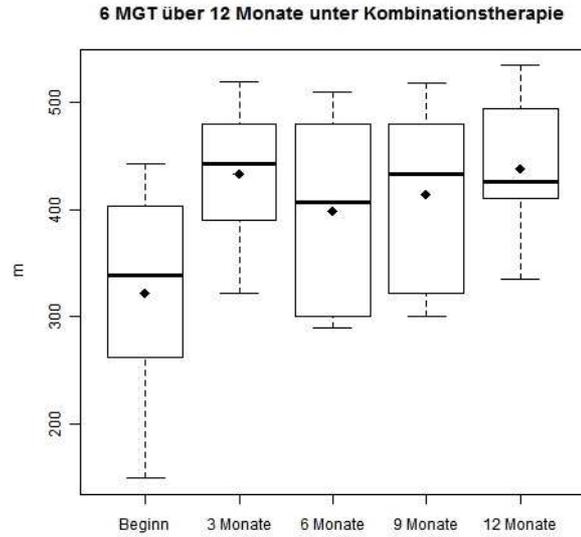


Abbildung 11: 6-MGT unter Kombinationstherapie

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	12 (n = 6)
mPAP (mmHg)	Mittelwert ± SD	59.8 ± 11.3	47.7 ± 3.8	52.5 ± 2.7
	25-%-Quantil	51.0	42.0	42.0
	Median	56.0	50.5	51.0
	75-%-Quantil	59.0	52.0	56.0

Tabelle 17: mPAP unter Kombinationstherapie

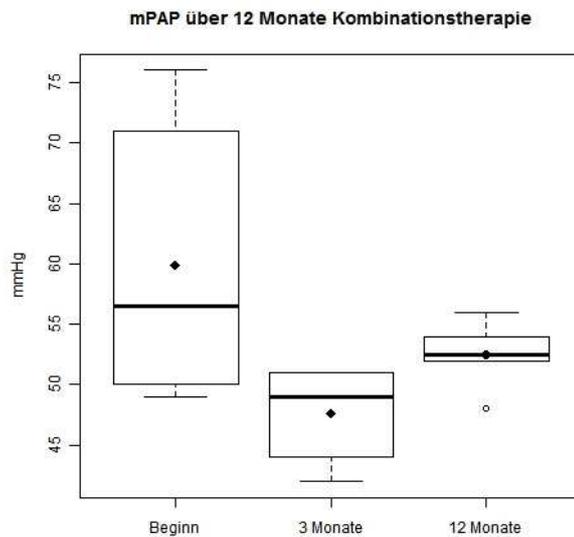


Abbildung 12: mPAP unter Kombinationstherapie

◆ = Mittelwert

Ergebnisse

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	12 (n = 6)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵)	Mittelwert ± SD	1378.8 ± 647.8	812.5 ± 326.6	888.8 ± 264.7
	25-%-Quantil	984.0	509.0	725.0
	Median	1180.0	944.0	815.5
	75-%-Quantil	1446.0	1047.0	1050.0

Tabelle 18: PVR unter Kombinationstherapie

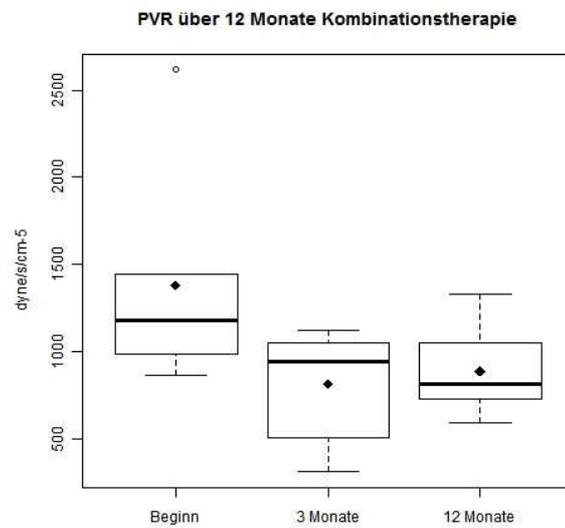


Abbildung 13: PVR unter Kombinationstherapie

♦ = Mittelwert

	Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	12 (n = 6)
CO (l/min)	1.7 ± 0.4	2.8 ± 1.1*	2.3 ± 0.5
SvO₂ (%)	54.6 ± 11.8	63.3 ± 7.0	61.2 ± 7.0

Tabelle 19: CO und SvO₂ unter Kombinationstherapie

* p < .05

Ergebnisse

	Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	6 (n = 6)	9 (n = 6)	12 (n = 6)
CHILD A	67 % (n = 4)	67 % (n = 4)	100 % (n = 6)	100 % (n = 6)	83 % (n = 5)
CHILD B	33 % (n = 2)	33 % (n = 2)	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	17 % (n = 1)
CHILD C	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)
GOT (U/l)	75.7 ± 83.5	66.5 ± 86.5	44.2 ± 36.5	44.5 ± 25.7	60.5 ± 43.6
GPT (U/l)	30.5 ± 26.1	61.7 ± 102.0	29.3 ± 26.5	31.3 ± 22.1	44.7 ± 39.1
Bilirubin (mg/dl)	1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.6	0.6 ± 0.3	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.6
Albumin (g/dl)	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.3	4.7 ± 1.5	4.8 ± 1.6
Quick (%)	77.2 ± 33.0	65.9 ± 31.9	71.2 ± 29.3	73.7 ± 29.0	64.3 ± 30.6

Tabelle 20: Laborchemische Parameter unter Kombinationstherapie

	Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	6 (n = 6)	9 (n = 6)	12 (n = 6)
Hämoglobin (g/dl)	14.4 ± 1.2	14.1 ± 1.2	13.4 ± 1.9	13.8 ± 1.9	13.9 ± 1.8
Thrombozyten (1000/ul)	131.3 ± 51.8	119.8 ± 36.0	141.5 ± 41.2	137.3 ± 62.2	143.3 ± 63.5

Tabelle 21: Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte unter Kombinationstherapie

3. 4. Subgruppenanalyse in Abhängigkeit von der WHO-Klasse

Es fand weiterhin der Vergleich der Effektivität der pulmonalvasoaktiven Therapie in Abhängigkeit vom initialen WHO-Stadium bezüglich der funktionellen und hämodynamischen Parameter statt. 10% der Patienten (n = 3) befanden sich in der WHO-Klasse II und 90% in der WHO-Klasse III und IV (WHO III = n = 12, WHO IV = n = 11).

Nach drei Monaten verschlechterten sich die Patienten der initialen WHO-Klasse II funktionell. Der 6-MGT verminderte sich und der mPAP erniedrigte sich während sich der PVR erhöhte. Nach sechs Monaten blieb die WHO-Klasse stabil, während der 6-MGT sich verlängerte. Nach neun Monaten verbesserte sich sowohl die WHO-Klasse als auch der 6-MGT erneut. Nach zwölf Monaten blieb die WHO-Klasse konstant bei Verminderung des 6-MGTs und einem signifikanten Absinken des mPAP ($p < .001$) und des PVR ($p < .05$).

Nach drei Monaten lag in der Verlaufskontrolle der initial in die WHO-Klasse III eingeteilten Patienten eine signifikante Verminderung der WHO-Klasse ($p < .05$) bei Erhöhung des 6-MGTs vor. Der mPAP ($p < .01$) und der PVR ($p < .05$) erniedrigten sich signifikant. Nach sechs Monaten sank die WHO-Klasse ab um nach neun Monaten erneut anzusteigen. Nach sechs ($p < .05$) und nach neun Monaten erhöhte sich der 6-MGT weiter. Nach zwölf Monaten sank die WHO-Klasse leicht ab und der 6-MGT erhöhte sich bei gleichzeitiger Erhöhung sowohl des mPAPs als auch des PVRs.

Nach drei Monaten sank in der Verlaufskontrolle der Patienten, die initial in die WHO-Klasse IV eingeteilt waren die WHO-Klasse weiter signifikant ab ($p < .01$) bei signifikanter Erhöhung des 6-MGTs ($p < .01$). Der mPAP und der PVR erniedrigten sich. Nach sechs und nach neun Monaten sank die WHO-Klasse weiter ab, bei steigendem 6-MGT. Nach zwölf Monaten stieg die WHO-Klasse leicht an bei Erhöhung des 6-MGTs und des mPAPs bei leichtem Abfall des PVRs.

	Beginn (n = 26)	3 (n = 26)	6 (n = 26)	9 (n = 26)	12 (n = 26)
WHO (Klasse) bei WHO II (n = 3)	2.0 ± 0.0	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.6	2.3 ± 0.6	2.3 ± 1.2
WHO (Klasse) bei WHO III (n = 12)	3.0 ± 0.0	2.5 ± 0.5*	2.4 ± 0.5	2.6 ± 0.5	2.5 ± 0.5
WHO (Klasse) bei WHO IV (n = 11)	4.0 ± 0.0	3.1 ± 0.7*	2.9 ± 0.7	2.7 ± 0.8	2.8 ± 0.6

Tabelle 22: WHO-Klasse unter Therapie in Abhängigkeit von der WHO-Klasse

* $p < .05$

		Beginn (n = 3)	3 (n = 3)	6 (n = 3)	9 (n = 3)	12 (n = 3)
6-MGT (m) bei WHO II	Mittelwert ±	491.7 ±	467.0 ±	474.1 ±	513.1 ±	486.0 ± 137.6
	SD	99.0	132.0	143.9	105.3	
	25-%-Quantil	455.0	394.0	394.0	452.5	412.0
	Median	531.0	432.0	432.0	460.0	462.0
	75-%-Quantil	548.0	522.5	533.0	547.0	548.0

Tabelle 23: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse II

* $p < .05$

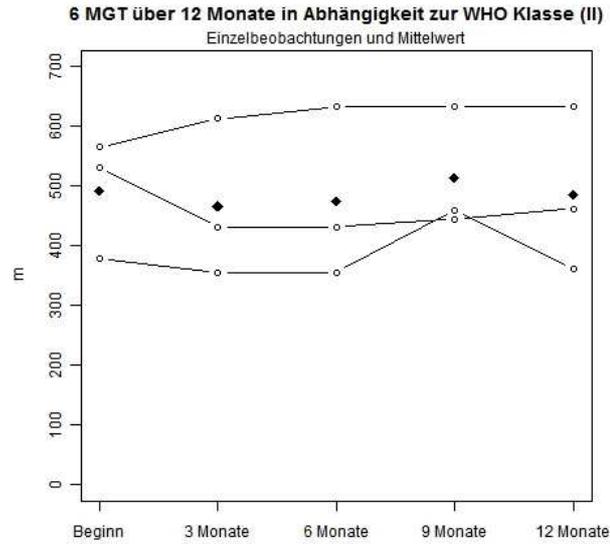


Abbildung 14: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse II

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 12)	3 (n = 12)	6 (n = 12)	9 (n = 12)	12 (n = 12)
6-MGT (m) bei WHO III	Mittelwert ±	378.1 ±	418.1 ±	422.0 ±	429.6 ±	434.1 ± 87.1
	SD	73.9	61.1	65.2*	62.2	
	25-%- Quantil	322.5	367.5	377.5	389.0	385.5
	Median	380.0	417.5	426.0	429.5	429.5
	75-%- Quantil	414.0	477.5	482.0	479.0	491.5

Tabelle 24: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse II

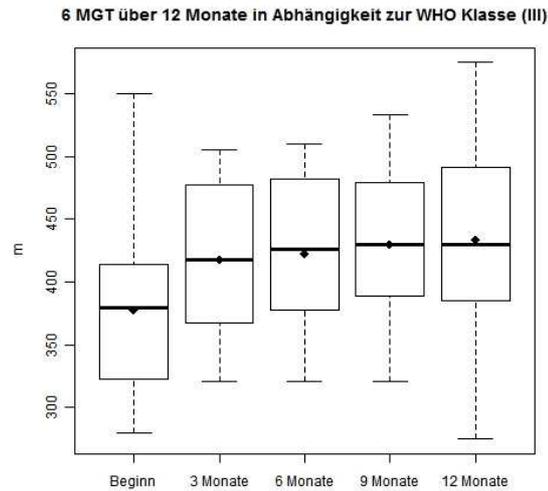


Abbildung 15: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse III

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 11)	3 (n = 11)	6 (n = 11)	9 (n = 11)	12 (n = 11)
6-MGT (m) bei WHO IV	Mittelwert ±	213.9 ±	336.6 ±	337.8 ±	341.2 ±	355.3 ±
	SD	127.9	97.8*	106.6	110.4	91.6
	25-%-Quantil	115.0	266.0	320.0	322.0	314.5
	Median	190.0	390.0	370.0	362.0	403.0
	75-%-Quantil	323.0	409.0	409.0	415.0	422.5

Tabelle 25: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse IV

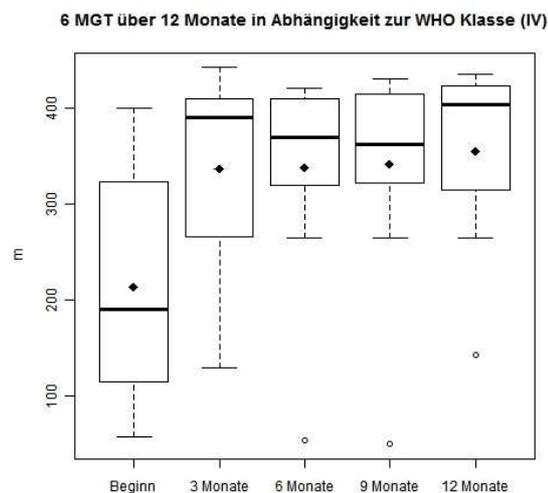


Abbildung 16: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse IV

◆ = Mittelwert

Ergebnisse

		Beginn (n = 3)	3 (n = 3)	12 (n = 3)
mPAP (mmHg) bei WHO II	Mittelwert ± SD	57.3 ± 6.7	50.7 ± 0.6	48.7 ± 4.0*
	25-%-Quantil	55.0	50.5	47.5
	Median	59.0	51.0	51.0
	75-%-Quantil	60.5	51.0	51.0

Tabelle 26: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse II

*p < .05

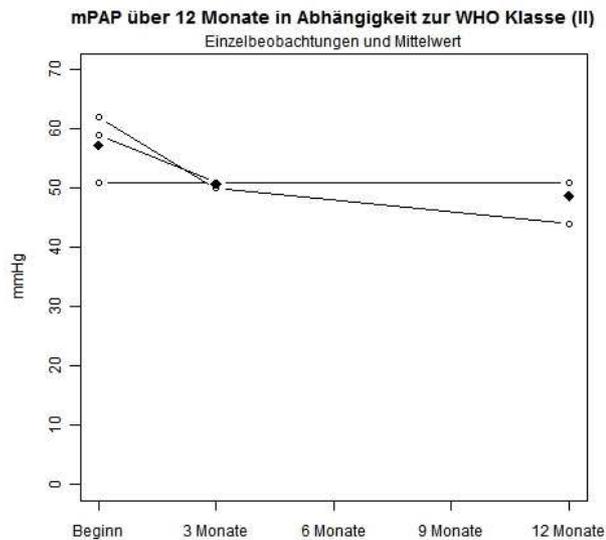


Abbildung 17: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse II

♦ = Mittelwert

		Beginn (n = 12)	3 (n = 12)	12 (n = 12)
mPAP (mmHg) bei WHO III	Mittelwert ± SD	56.4 ± 6.6	47.1 ± 6.2*	48.6 ± 7.6
	25-%-Quantil	53.5	42.0	42.0
	Median	55.0	48.5	49.5
	75-%-Quantil	59.0	51.5	56.0

Tabelle 27: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse III

*p < .05

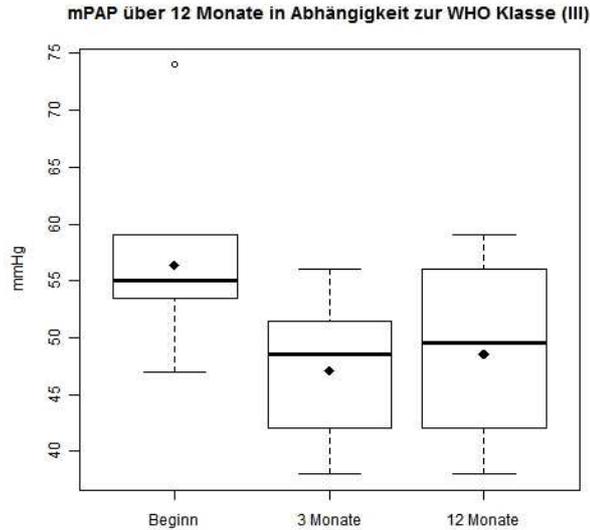


Abbildung 18: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse III

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 11)	3 (n = 11)	12 (n = 11)
mPAP (mmHg) bei WHO IV	Mittelwert ± SD	55.4 ± 11.1	49.1 ± 12.7*	51.6 ± 13.1
	25-%-Quantil	48.0	45.0	47.0
	Median	57.0	52.0	53.0
	75-%-Quantil	60.5	53.0	58.5

Tabelle 28: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse IV

*p < .05

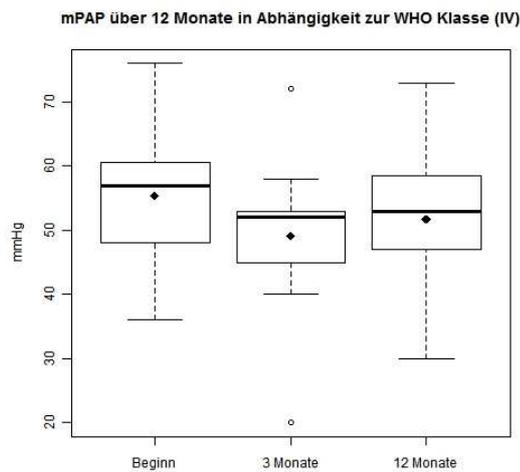


Abbildung 19: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse IV

◆ = Mittelwert

Ergebnisse

		Beginn (n = 3)	3 (n = 3)	12 (n = 3)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) bei WHO II	Mittelwert ± SD	860.0 ± 293.3	931.0 ± 304.8	699.3 ± 258.7*
	25%-Quantil	701.0	796.5	552.5
	Median	802.0	993.0	600.0
	75%-Quantil	990.0	1096.5	796.5

Tabelle 29: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse II

*p < .05

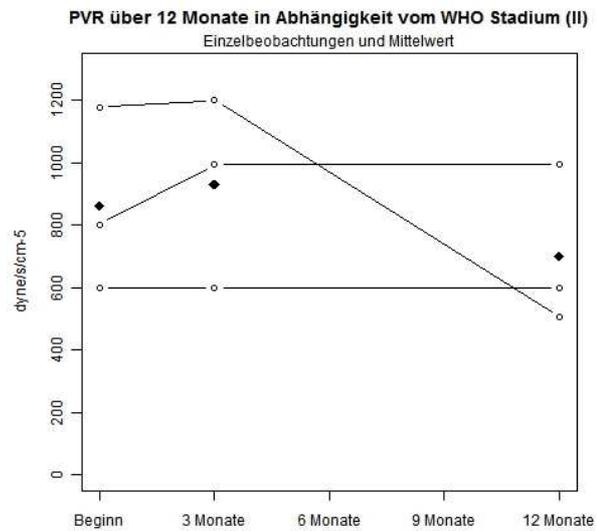


Abbildung 20: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse II

♦ = Mittelwert

		Beginn (n = 12)	3 (n = 12)	12 (n = 12)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) bei WHO III	Mittelwert ± SD	720.8 ± 269.2	498.2 ± 128.1*	546.3 ± 192.9
	25%-Quantil	545.5	401.5	422.5
	Median	649.5	528.0	547.0
	75%-Quantil	864.0	578.0	632.0

Tabelle 30: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse III

*p < .05

Ergebnisse

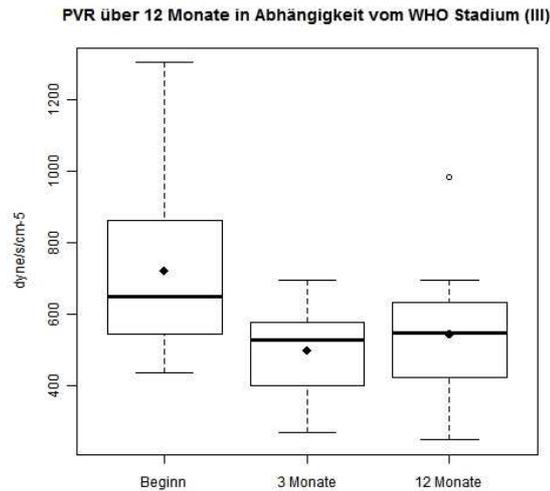


Abbildung 21: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse III

♦ = Mittelwert

		Beginn (n = 11)	3 (n = 11)	12 (n = 11)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) bei WHO IV	Mittelwert ± SD	1255.4 ± 670.7	966.9 ± 326.6	946.7 ± 313.6
	25-%-Quantil	769.0	787.0	751.5
	Median	1143.0	916.0	998.0
	75-%-Quantil	1535.0	1225.0	1167.0

Tabelle 31: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse IV

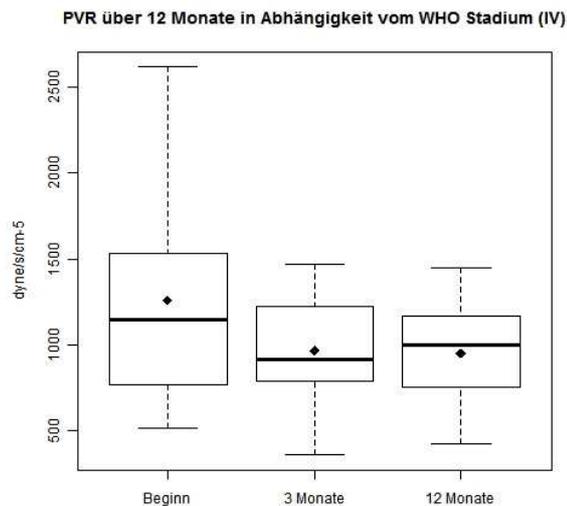


Abbildung 22: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse IV

♦ = Mittelwert

3. 5. Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom CHILD-Stadium

Ebenfalls verglichen wir in einer Subgruppenanalyse die Patientengruppen, die sich in die verschiedenen CHILD-Stadien einordnen ließen. Hierbei berücksichtigten wir lediglich das gemessene CHILD-Stadium zu Beginn der Therapie und evaluierten die Patienten funktionell und hämodynamisch anhand der Daten, die uns über den gesamten Zeitraum der zwölf Monate zur Verfügung standen. 58% der Patienten befanden sich im CHILD-Stadium A (n = 14) und 42% der Patienten im CHILD-Stadium B (n = 11) und CHILD-Stadium C (n = 1).

Nach drei Monaten sank in der Verlaufskontrolle des CHILD-Stadiums A die WHO-Klasse signifikant ($p < .05$) ab bei signifikanter Erhöhung des 6-MGTs ($p < .05$). Der mPAP erniedrigte sich signifikant ($p < .001$) bei gleichzeitigem Abfall des PVRs. Nach sechs Monaten sank die WHO-Klasse weiter ab bei einem Anstieg des 6-MGTs. Nach neun Monaten erhöhte sich die WHO-Klasse erneut leicht bei weiterem Anstieg des 6-MGTs. Nach zwölf Monaten stieg die WHO-Klasse wieder an bei gleichzeitigem Anstieg des 6-MGTs. Der mPAP und der PVR sanken ab.

Nach drei Monaten sank in der Verlaufskontrolle des initialen CHILD-Stadiums B/C die WHO-Klasse signifikant ab ($p < .05$) bei signifikantem Anstieg des 6-MGTs ($p < .05$). Der mPAP ($p < .05$) und der PVR ($p < .05$) erniedrigten sich signifikant. Nach sechs Monaten sank die WHO-Klasse im initialen CHILD-Stadium B/C weiter ab um nach neun Monaten stabil zu bleiben bei gleichzeitigem Anstieg des 6-MGTs. Nach zwölf Monaten sank die WHO-Klasse im initialen CHILD-Stadium B/C wieder ab und der 6-MGT nahm zu bei Anstieg des mPAPs und des PVRs.

Ergebnisse

	Beginn (n = 26)	3 (n = 26)	6 (n = 26)	9 (n = 26)	12 (n = 26)
WHO (Klasse) CHILD A (n = 14)	3.3 ± 0.8	2.6 ± 0.6*	2.0 ± 0.6	2.5 ± 0.8	2.6 ± 0.8
WHO (Klasse) CHILD B/C (n = 12)	3.3 ± 0.5	2.9 ± 0.7*	2.8 ± 0.6	2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.5

Tabelle 32: WHO-Klasse unter Therapie in Abhängigkeit vom CHILD-Stadium

*p < .05

		Beginn (n = 14)	3 (n = 14)	6 (n = 14)	9 (n = 14)	12 (n = 14)
6-MGT (m) bei CHILD A	Mittelwert ± SD	315.9 ± 169.2	382.2 ± 121.5*	385.0 ± 133.9	393.6 ± 137.0	400.7 ± 124.8
	25-%- Quantil	190.0	321.0	330.0	332.0	321.0
	Median	377.0	403.0	389.0	418.0	416.5
	75-%- Quantil	428.0	442.0	448.0	460.0	462.0

Tabelle 33: 6-MGT unter Therapie im CHILD-Stadium A

*p < .05

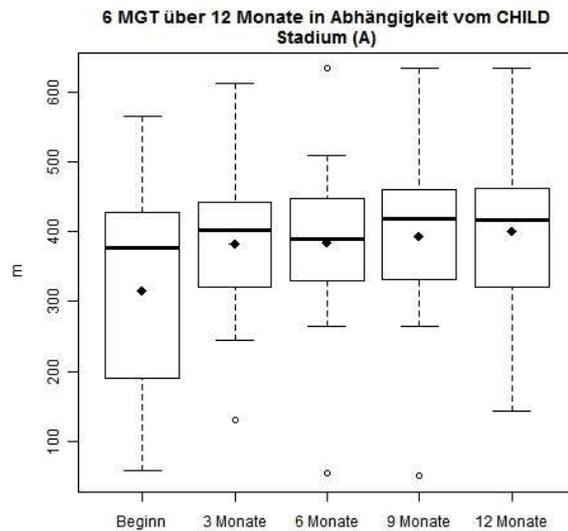


Abbildung 23: 6-MGT unter Therapie im CHILD-Stadium A

♦ = Mittelwert

Ergebnisse

		Beginn (n = 12)	3 (n = 12)	6 (n = 12)	9 (n = 12)	12 (n = 12)
6 MGT (m) bei CHILD B/C	Mittelwert ±	328.5 ±	397.5 ±	401.5 ±	411.4 ±	413.8 ±
	SD	105.6	57.7*	52.8	49.8	72.8
	25-%-Quantil	282.5	367.5	377.5	389.0	385.5
	Median	322.5	404.0	404.0	414.0	422.5
	75-%-Quantil	388.0	427.5	426.0	435.0	437.5

Tabelle 34: 6-MGT unter Therapie im CHILD-Stadium B/C

*p < .05

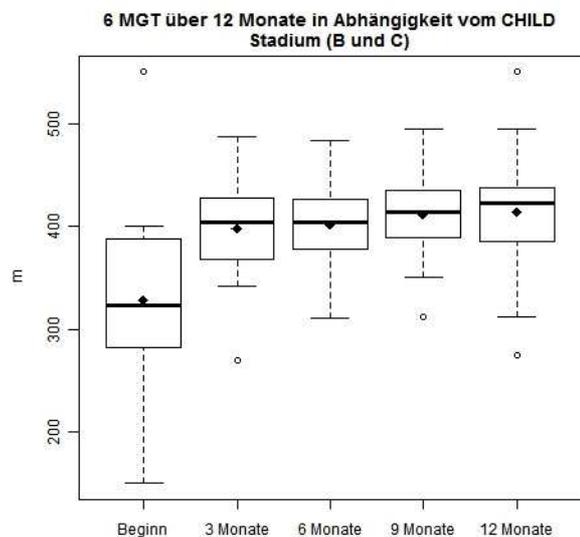


Abbildung 24: 6-MGT unter Therapie im CHILD-Stadium B und C

♦ = Mittelwert

		Beginn (n = 14)	3 (n = 14)	12 (n = 14)
mPAP (mmHg) bei CHILD A	Mittelwert ± SD	55.3 ± 6.1	49.5 ± 5.2*	49.2 ± 7.8
	25-%-Quantil	49.0	46.0	44.0
	Median	56.0	51.0	51.0
	75-%-Quantil	59.0	52.0	54.0

Tabelle 35: mPAP unter Therapie im CHILD-Stadium A

*p < .05

Ergebnisse

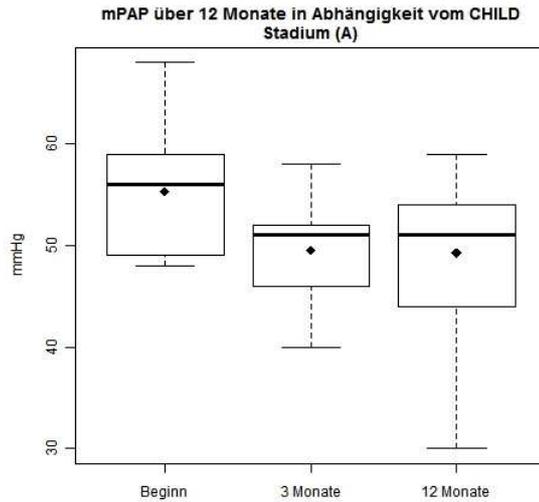


Abbildung 25: mPAP unter Therapie im CHILD-Stadium A

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 12)	3 (n = 12)	12 (n = 12)
mPAP (mmHg) bei CHILD B/C	Mittelwert ± SD	57.0 ± 10.8	47.0 ± 12.4*	50.7 ± 12.3
	25-%-Quantil	52.5	40.5	40.5
	Median	56.0	48.5	51.0
	75-%-Quantil	60.5	53.0	57.5

Tabelle 36: mPAP unter Therapie im CHILD-Stadium B/C

*p < .05

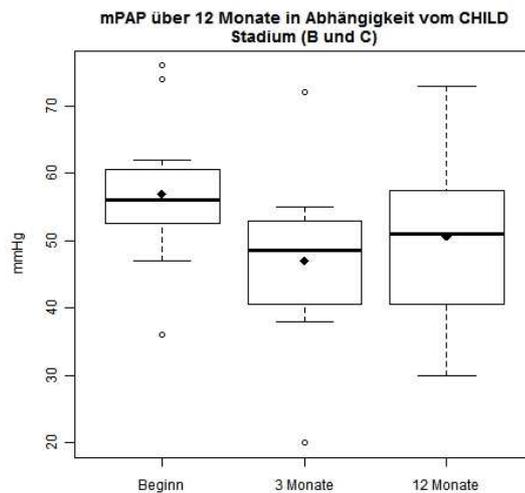


Abbildung 26: mPAP unter Therapie im CHILD-Stadium B und C

◆ = Mittelwert

Ergebnisse

		Beginn (n = 14)	3 (n = 14)	12 (n = 14)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) bei CHILD A	Mittelwert ± SD	992.6 ± 500.9	906.6 ± 348.6	820.7 ± 339.5
	25.-%-Quantil	600.0	600.0	545.0
	Median	761.0	885.5	709.0
	75.-%-Quantil	1263.0	1201.0	1050.0

Tabelle 37: PVR unter Therapie im CHILD-Stadium A

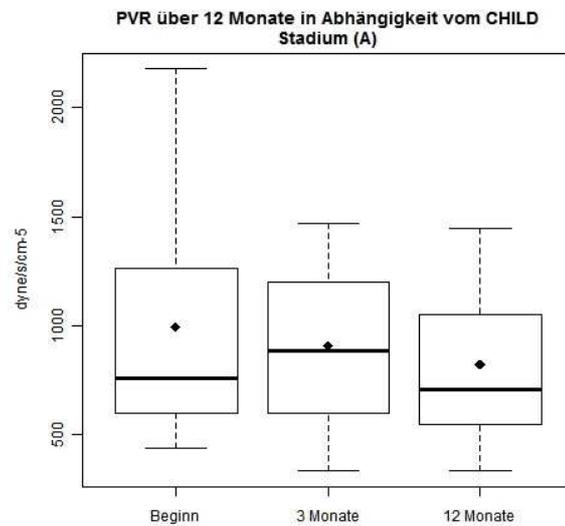


Abbildung 27: PVR unter Therapie im CHILD-Stadium A

♦ = Mittelwert

		Beginn (n = 12)	3 (n = 12)	12 (n = 12)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) bei CHILD B/C	Mittelwert ± SD	928.6 ± 592.0	559.6 ± 202.6*	631.5 ± 256.0
	25.-%-Quantil	550.0	414.0	462.5
	Median	749.0	529.0	571.5
	75.-%-Quantil	1041.0	659.0	823.0

Tabelle 38: PVR unter Therapie im CHILD-Stadium B/C

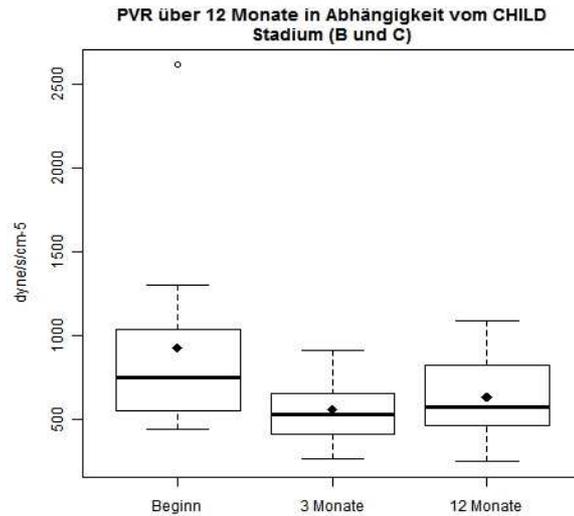


Abbildung 28: PVR unter Therapie im CHILD-Stadium B/C

◆ = Mittelwert

3. 6. Subgruppenanalyse in Abhängigkeit von der Genese der Lebererkrankung

Weiterhin evaluierten wir die Patienten bezüglich ihres funktionellen und hämodynamischen Ansprechens auf pulmonalvasoaktive Therapie in Abhängigkeit von der Ätiologie der Leberzirrhose. Die Mehrzahl der Patienten mit 58% (n = 14) hatten eine äthyltoxische Genese der Lebererkrankung. Die zweitgrößte Gruppe mit 21% (n = 6) wiesen eine Leberzirrhose viralen Ursprungs auf. 12% (n = 6) ordneten wir unter die Rubrik „Sonstige“ ein. Hierbei handelte es sich um drei Patienten mit autoimmuner Leberzirrhose (n = 3), einem Patienten mit kryptogener Leberzirrhose (n = 1) und zwei Patienten mit primärbiliärer Leberzirrhose (n = 2).

Nach drei Monaten sank in der Verlaufskontrolle der Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose die WHO-Klasse signifikant ab ($p < .05$) unter signifikantem Anstieg des 6-MGTs ($p < .05$) und signifikantem Abfall des mPAPs ($p < .05$) und des PVRs ($p < .05$). Nach sechs und nach neun Monaten sank die WHO-Klasse weiter ab und der 6-MGT erhöhte sich. Nach zwölf Monaten stieg die WHO-Klasse wieder an bei Erniedrigung des 6-MGTs und Erhöhung des mPAPs und des PVRs.

Ergebnisse

Nach drei Monaten sank in der Verlaufskontrolle der Patienten mit viraler Genese der Lebererkrankung die WHO-Klasse ab bei Anstieg des 6-MGTs. Der mPAP fiel signifikant ab ($p < .05$), während sich der PVR erhöhte. Nach sechs Monaten stieg die WHO-Klasse wieder an, um nach neun Monaten wieder abzufallen. Nach sechs Monaten sank der 6-MGT um nach neun Monaten wieder anzusteigen. Nach zwölf Monaten stieg die WHO-Klasse und der 6-MGT wieder an unter Abfall des mPAPs und des PVRs.

Nach drei Monaten sank in der Verlaufskontrolle der Patienten mit sonstiger Genese der Lebererkrankung die WHO-Klasse ab unter Anstieg des 6-MGTs. Der mPAP und der PVR reduzierten sich. Nach sechs Monaten sank die WHO-Klasse weiter ab und blieb nach neun Monaten stabil unter Anstieg des 6-MGTs. Nach zwölf Monaten sank die WHO-Klasse wieder signifikant ab ($p < .05$) unter signifikantem Anstieg des 6-MGTs ($p < .05$). Der mPAP und der PVR stiegen an.

	Beginn (n = 26)	3 (n = 26)	6 (n = 26)	9 (n = 26)	12 (n = 26)
WHO (Klasse) Äthyltoxisch (n = 14)	3.2 ± 0.7	2.8 ± 0.6*	2.6 ± 0.6	2.5 ± 0.5	2.6 ± 0.6
WHO (Klasse) Viral (n = 6)	3.2 ± 0.8	2.3 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.3 ± 0.8	2.6 ± 0.6
WHO (Klasse) Sonstige (n = 6)	3.7 ± 0.5	3.2 ± 0.8	3.0 ± 0.6	3.2 ± 0.4	2.7 ± 0.8*

Tabelle 39: WHO-Klasse unter Therapie in Abhängigkeit von der Genese der Lebererkrankung

* $p < .05$

		Beginn (n = 14)	3 (n = 14)	6 (n = 14)	9 (n = 14)	12 (n = 14)
6-MGT (m) Äthyltoxisch	Mittelwert ±	345.2 ±	402.3 ±	409.8 ±	419.5 ±	411.4 ±
	SD	116.9	86.2*	81.2	78.1	85.1
	25-%-Quantil	312.0	342.0	356.0	362.0	362.0
	Median	371.5	404.0	404.0	414.0	411.5
	75-%-Quantil	400.0	442.0	421.0	448.0	435.0

Tabelle 40: 6-MGT unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung

* $p < .05$

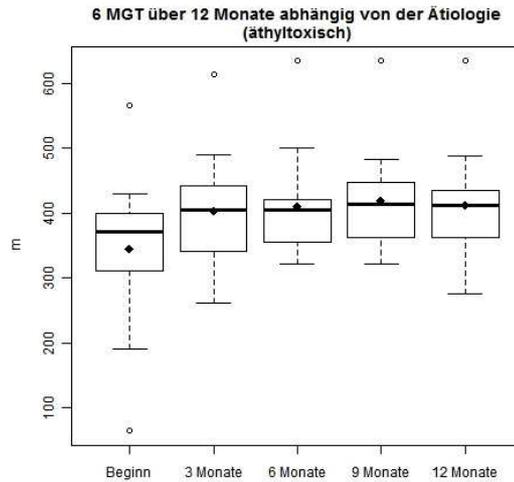


Abbildung 29: 6-MGT unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	6 (n = 6)	9 (n = 6)	12 (n = 6)
6-MGT (m) viral	Mittelwert ±	354.7 ±	424.8 ±	403.5 ±	413.3 ±	430.3 ±
	SD	116.9	46.1	81.9	86.6	99.3
	25%-Quantil	280.0	398.0	370.0	403.0	425.0
	Median	363.5	420.0	420.0	417.0	427.5
	75%-Quantil	400.0	436.0	436.0	445.0	462.0

Tabelle 41: 6-MGT unter Therapie bei viraler Lebererkrankung

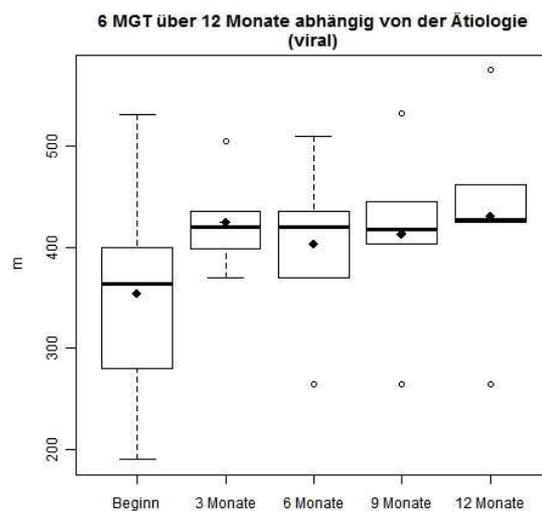


Abbildung 30: 6-MGT unter Therapie bei viraler Lebererkrankung

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	6 (n = 6)	9 (n = 6)	12 (n = 6)
6-MGT (m)	Mittelwert ±	234.2 ±	323.3 ±	341.7 ±	349.0 ±	372.3 ±
	SD	194.7	131.8	158.6	164.2	146.9*
Sonstige	25%-Quantil	80.0	244.0	310.0	312.0	312.0
	Median	163.0	330.0	361.0	381.0	367.0
	75%-Quantil	391.0	419.0	481.0	475.0	495.0

Tabelle 42: 6-MGT unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung

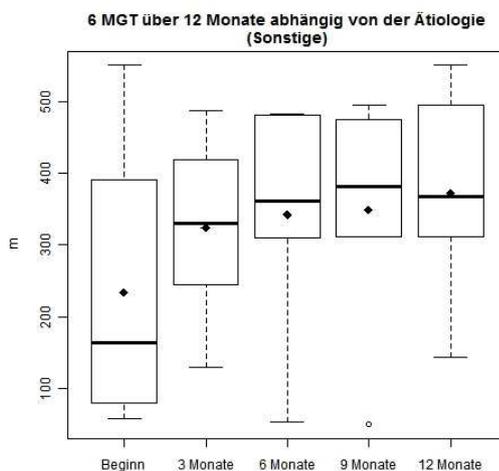


Abbildung 31: 6-MGT unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 14)	3 (n = 14)	12 (n = 14)
mPAP (mmHg) äthyltoxisch	Mittelwert ± SD	55.6 ± 9.4	48.6 ± 11.6*	50.9 ± 10.1
	25%-Quantil	49.0	42.0	42.0
	Median	56.0	50.5	52.0
	75%-Quantil	59.0	52.0	56.0

Tabelle 43: mPAP unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung

*p < .05

Ergebnisse

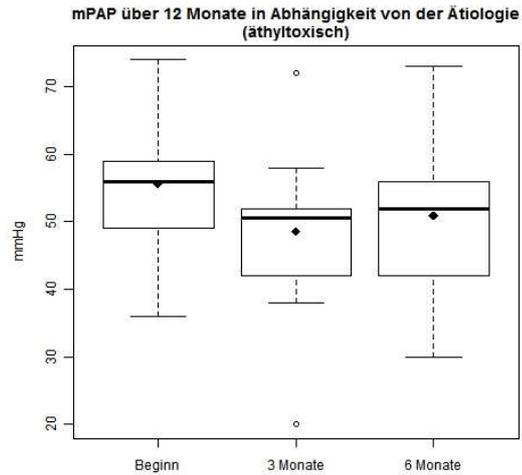


Abbildung 32: mPAP unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	12 (n = 6)
mPAP (mmHg) viral	Mittelwert ± SD	52.7 ± 5.2	46.8 ± 5.0	43.8 ± 8.8
	25-Prozent-Quantil	48.0	42.0	38.0
	Median	52.0	48.0	45.0
	75-Prozent-Quantil	54.0	51.0	51.0

Tabelle 44: mPAP unter Therapie bei viraler Lebererkrankung

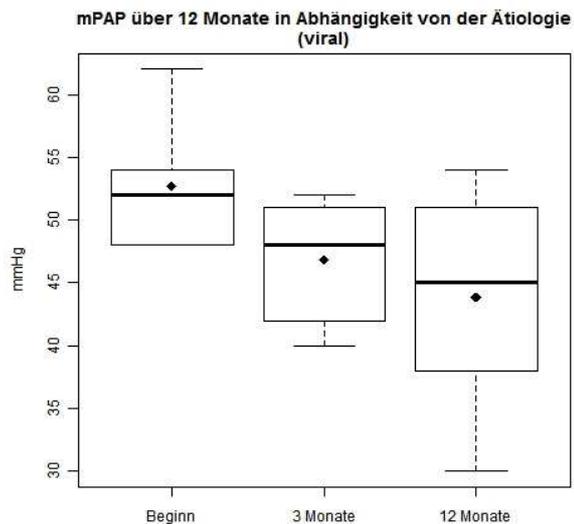


Abbildung 33: mPAP unter Therapie bei viraler Lebererkrankung

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	12 (n = 6)
mPAP (mmHg)	Mittelwert ± SD	60.5 ± 7.8	49.3 ± 6.4	53.7 ± 9.3
Sonstige	25-%-Quantil	57.0	44.0	48.0
	Median	58.5	52.0	55.5
	75-%-Quantil	59.0	54.0	59.0

Tabelle 45: mPAP unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung

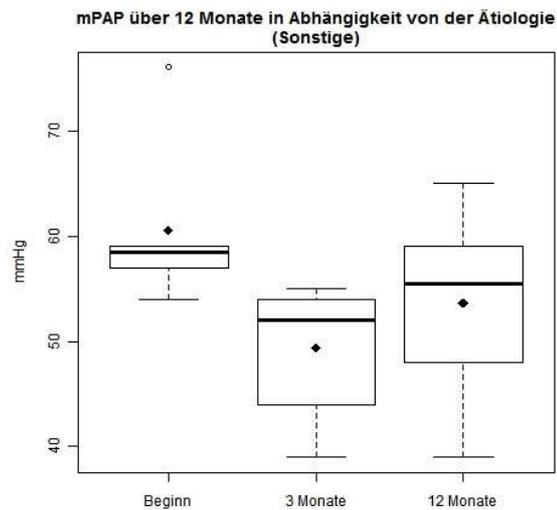


Abbildung 34: mPAP unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung

♦ = Mittelwert

		Beginn (n = 14)	3 (n = 14)	12 (n = 14)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) äthyltoxisch	Mittelwert ± SD	901.0 ± 472.2	689.4 ± 336.7*	712.3 ± 300.0
	25-%-Quantil	580.0	469.0	502.0
	Median	761.0	583.5	583.5
	75-%-Quantil	1074.0	916.0	993.0

Tabelle 46: PVR unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung

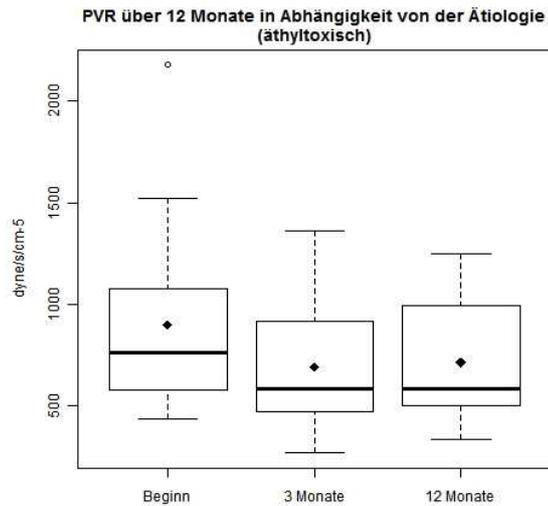


Abbildung 35: PVR unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	12 (n = 6)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) viral	Mittelwert ± SD	681.2 ± 265.5	730.7 ± 305.3	545.3 ± 169.0
	25-%-Quantil	514.0	521.0	505.0
	Median	619.0	709.0	549.5
	75-%-Quantil	715.0	920.0	695.0

Tabelle 47: PVR unter Therapie bei viraler Lebererkrankung

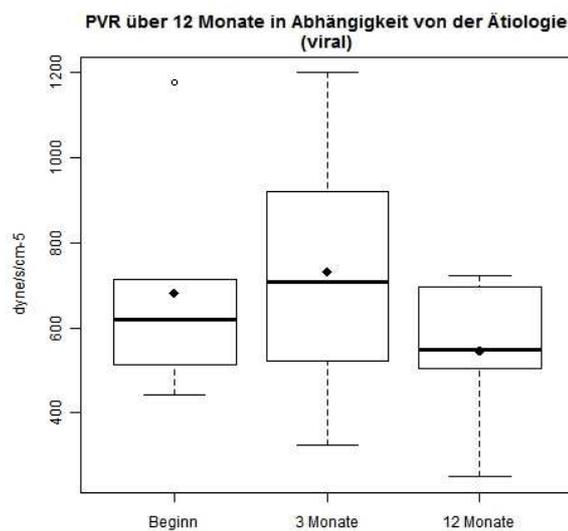


Abbildung 36: PVR unter Therapie bei viraler Lebererkrankung

◆ = Mittelwert

Ergebnisse

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	12 (n = 6)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) Sonstige	Mittelwert ± SD	1384.7 ± 673.7	895.2 ± 371.4	970.7 ± 342.0
	25-%-Quantil	935.0	589.0	675.0
	Median	1283.0	794.0	934.5
	75-%-Quantil	1546.0	1201.0	1245.0

Tabelle 48: PVR unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung

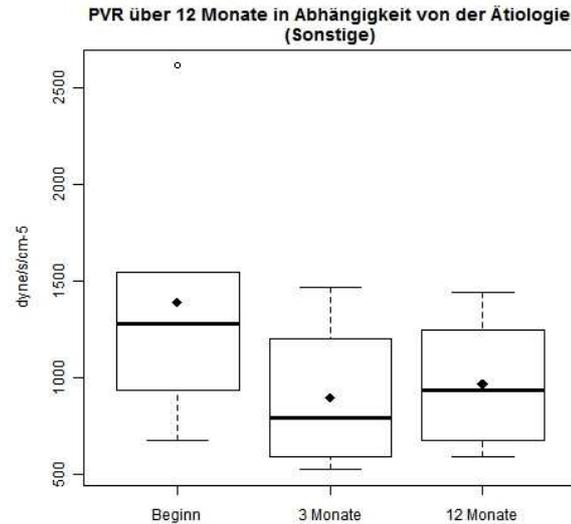


Abbildung 37: PVR unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung

♦ = Mittelwert

3. 7. Patienten ohne pulmonalvasoaktive Therapie

Weiterhin wurden fünf Patienten identifiziert, welche ohne pulmonalvasoaktive Therapie über zwölf Monate kontrolliert wurden.

Bei allen fünf Patienten lag eine äthyltoxische Leberzirrhose zu Grunde und das mittlere Alter bei Erstvorstellung in unserer Ambulanz betrug 53 ± 10 Jahre. Weitere Charakteristika im Vergleich zu den Patienten die eine pulmonalvasoaktive Therapie erhielten sind in folgender Tabelle dargestellt.

Ergebnisse

	Therapie	Keine Therapie	p
Patienten (n)	26	5	
Alter (Jahre)	48.9 ± 9.0	52.8 ± 9.9	
Geschlecht (m/w)	12/14	5/0	
WHO (Klasse)	3.3 ± 0.7	3.0 ± 0.0	0.03*
6-MGT (m)	321.7 ± 14.9	287.0 ± 104.6	0.60
BNP (pmol/dl)	311.7 ± 321.4	165.5 ± 23.3	0.54
GOT (U/l)	25.4 ± 27.8	22.4 ± 11.7	0.85
GPT (U/l)	33.4 ± 34.2	30.2 ± 21.6	0.82
Bilirubin (mg/dl)	1.7 ± 1.2	3.8 ± 2.5	0.14
Albumin (mg/dl)	3.9 ± 0.6	3.4 ± 0.5	0.05*
Quick (%)	64.9 ± 26.2	69.4 ± 20.8	0.72
Hämoglobin (g/dl)	14.9 ± 1.8	14.5 ± 1.9	0.64
Thrombozyten (1000/ul)	117.0 ± 59.9	112.6 ± 73.8	0.88
CHILD A/B/C (n/n/n)	14/11/1	3/1/1	
mPAP (mmHg)	56.1 ± 8.4	49.0 ± 11.0	0.11
CO (l/min)	4.1 ± 1.8	7.4 ± 3.3	0.09
PVR (dyn x s x cm⁻⁵)	963.0 ± 534.5	532.4 ± 296.5	0.09
SvO₂ (%)	63.0 ± 11.2	66.6 ± 10.1	0.01*

Tabelle 49: Charakteristika der Patienten mit versus ohne Therapie

* p < .05

Nach drei Monaten sank in der Verlaufskontrolle ohne Therapie die WHO-Klasse ab und der 6-MGT erhöhte sich. Der mPAP erniedrigte sich während sich der PVR erhöhte. Der CO sank ab bei konstanter SvO₂. Nach drei Monaten kam es zu einem Absinken der GOT-, GPT- und Bilirubin-Werte bei konstantem Albumin-Wert und ansteigendem Quick-Wert. Nach drei Monaten wurden drei Patienten in das CHILD-Stadium A, zwei Patienten in das CHILD-Stadium B und kein Patient in das CHILD-Stadium C eingeteilt. Der Hämoglobin-Wert blieb nach drei Monaten konstant und der Thrombozyten-Wert stieg an. Der BNP-Wert stieg nach drei Monaten von anfänglich 166 ± 23 pmol/ml auf 636 ± 455 pmol/ml an.

Nach sechs Monaten blieb die WHO-Klasse konstant um nach neun Monaten abzufallen. Nach sechs Monaten verminderte sich der 6-MGT, um nach neun Monaten wieder anzusteigen. Nach sechs Monaten waren der GOT- und der Bilirubin-Wert stabil und stiegen nach neun Monaten erneut an. Nach sechs Monaten verminderte sich

der GPT-Wert, um sich nach neun Monaten zu erhöhen. Nach sechs Monaten erhöhte sich der Albumin-Wert und nach neun Monaten erniedrigte er sich erneut. Nach sechs und nach neun Monaten erniedrigte sich der Quick-Wert. Nach sechs und nach neun Monaten konnte somit ein Patient, welcher vorher in das CHILD-Stadium A klassifiziert wurde, in das CHILD-Stadium B eingeteilt werden. Nach sechs und nach neun Monaten war der Hämoglobin-Wert zunächst absinkend und dann stabil. Der Thrombozyten-Wert sank nach sechs Monaten ab um nach neun Monaten wieder anzusteigen. Der BNP-Wert erniedrigte sich nach sechs Monaten auf 524 ± 497 pmol/ml und nach neun Monaten weiter auf 465 ± 365 pmol/ml.

Nach zwölf Monaten blieben die WHO-Klasse und der 6-MGT konstant. Sowohl der mPAP als auch der PVR, der CO und die SvO₂ stiegen nach zwölf Monaten an. Nach zwölf Monaten erhöhte sich der GPT-, GOT-, Bilirubin-, Albumin- und Quick-Wert. Drei Patienten konnten in dem CHILD-Stadium A und zwei Patienten in das CHILD-Stadium B eingeteilt werden. Der Hämoglobin-Wert stieg wenig an bei leichtem Abfall des Thrombozyten-Werts. Klinisch lag kein Hinweis auf Blutung bei den Patienten vor. Der mittlere BNP-Wert erhöhte sich erneut auf 607 ± 382 pmol/ml.

	Beginn (n = 5)	3 (n = 5)	6 (n = 5)	9 (n = 5)	12 (n = 4)
WHO (Klasse)	3.0 ± 0.0	2.8 ± 0.5	2.8 ± 0.5	2.4 ± 0.9	2.4 ± 0.9

Tabelle 50: WHO-Klasse ohne Therapie

		Beginn (n = 6)	3 (n = 6)	6 (n = 6)	9 (n = 6)	12 (n = 6)
6-MGT (m) ohne Therapie	Mittelwert ±	287.0 ±	318.0 ±	313.8 ±	317.0 ±	317.0 ±
	SD	104.3	91.9	105.0	74.4	67.7
	25%-Quantil	216.0	235.0	235.0	275.0	280.5
	Median	241.0	290.0	244.0	286.0	331.0
	75%-Quantil	380.0	411.0	411.0	376.0	394.5

Tabelle 51: 6-MGT ohne Therapie

Ergebnisse

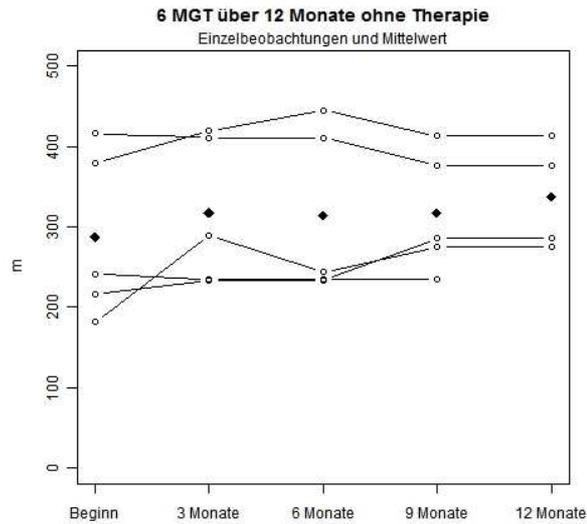


Abbildung 38: 6-MGT ohne Therapie

◆ = Mittelwert

		Beginn (n = 4)	3 (n = 3)	12 (n = 3)
mPAP (mmHg) ohne Therapie	Mittelwert ± SD	49.0 ± 11.0	48.4 ± 10.5	55.5 ± 10.6
	25-%-Quantil	38.0	42.5	49.0
	Median	49.0	47.0	51.0
	75-%-Quantil	60.0	53.0	59.0

Tabelle 52: mPAP ohne Therapie

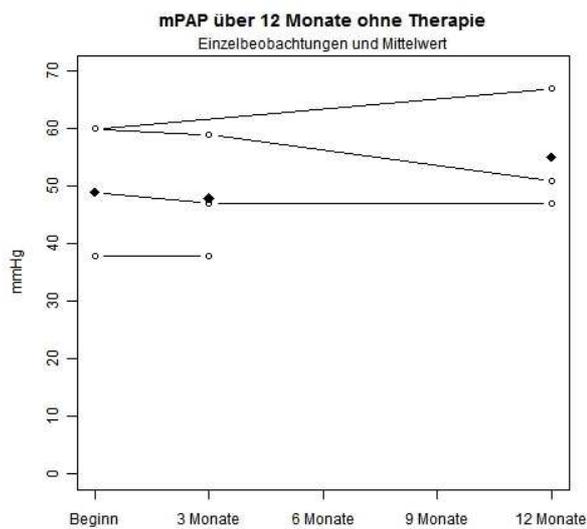


Abbildung 39: mPAP ohne Therapie

◆ = Mittelwert

Ergebnisse

		Beginn (n = 4)	3 (n = 3)	12 (n = 3)
PVR (dyn x s x cm⁻⁵) ohne Therapie	Mittelwert ± SD	532.4 ± 296.5	547.3 ± 241.3	572.0 ± 222.9
	25%-Quantil	271.0	420.0	483.0
	Median	541.0	518.0	644.0
	75%-Quantil	779.0	660.0	697.0

Tabelle 53: PVR ohne Therapie

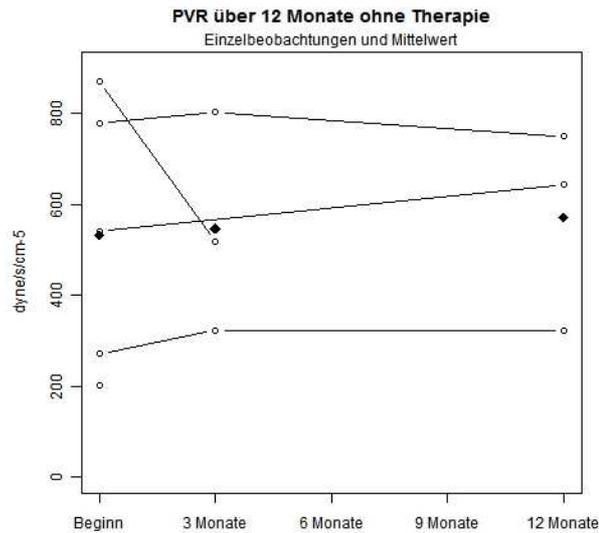


Abbildung 40: PVR ohne Therapie

♦ = Mittelwert

	Beginn (n = 4)	3 (n = 3)	12 (n = 3)
CO (l/min)	7.4 ± 3.3	6.7 ± 2.6	7.3 ± 2.5
SvO₂ (%)	66.6 ± 10.1	66.6 ± 5.4	67.7 ± 4.1

Tabelle 54: CO und SvO₂ ohne Therapie

	Beginn (n = 5)	3 (n = 5)	6 (n = 5)	9 (n = 5)	12 (n = 5)
CHILD A (%)	60	60	40	40	60
CHILD B (%)	20	40	60	60	40
CHILD C (%)	20	0	0	0	0
GOT (U/l)	30.2 ± 21.6	28.2 ± 17.0	28.4 ± 19.9	39.0 ± 27.5	41.5 ± 27.2
GPT (U/l)	22.4 ± 11.7	20.6 ± 11.8	19.8 ± 11.5	26.0 ± 21.1	28.8 ± 17.2
Bilirubin (mg/dl)	3.8 ± 2.5	2.7 ± 1.7	2.7 ± 2.0	2.9 ± 2.4	3.2 ± 2.1
Albumin (g/dl)	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.6 ± 0.6	3.5 ± 0.5	3.7 ± 0.6
Quick (%)	39.4 ± 20.7	70.8 ± 18.2	57.2 ± 20.3	54.9 ± 29.4	62.0 ± 18.3

Tabelle 55: Parameter der Child-Pugh-Klassifikation ohne Therapie

Ergebnisse

	Beginn (n = 5)	3 (n = 5)	6 (n = 5)	9 (n = 5)	12 (n = 5)
Hämoglobin (g/dl)	14.5 ± 2.0	14.5 ± 2.5	14.3 ± 2.3	14.3 ± 2.7	14.5 ± 2.5
Thrombozyten (1000/ul)	112.6 ± 73.2	114.2 ± 54.8	103.6 ± 65.2	109.8 ± 54.1	107.0 ± 50.0

Tabelle 56: Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte ohne Therapie

4. Diskussion

Die porto-PH stellt mit einer Inzidenz von 0,5-4,0% eine seltene Komplikation bei Patienten mit Lebererkrankungen dar. Die Prognose ohne pulmonalvasoaktive Therapie ist ungünstig mit einer Überlebenszeit von im Median sechs bis fünfzehn Monaten. (61) Eine erhöhte Mortalität liegt bei porto-PH Patienten im Falle einer Lebertransplantation vor. (62) Die Prognose bei einer Lebererkrankung ohne begleitende porto-PH ist abhängig von der Grunderkrankung und dem Ausmaß der Leberzirrhose gemäß der Child-Pugh-Klassifikation. Hierbei liegt die Ein-Jahres-Überlebensrate im CHILD-Stadium A bei 84%, im CHILD-Stadium B bei 62% und im CHILD-Stadium C bei 42%. Nach fünf Jahren hat sich die prozentuale Überlebensrate nochmals halbiert. (62)

Die porto-PH wird zusammen mit anderen assoziierten Formen der PAH klassifiziert. (70) Es liegen randomisierte, kontrollierte Studien über pulmonalvasoaktive Therapieoptionen bei assoziierten Formen der PAH vor. Eine Hepatopathie, eine portale Hypertonie, erhöhte Transaminasen-Werte und eine renale Insuffizienz stellten jedoch häufige Ausschlusskriterien für die jeweilige Studienteilnahme dar. Die Behandlung der porto-PH ist daher wenig validiert. Bisher konnte lediglich in kleinen, nicht kontrollierten Studien und Fallstudien die Effektivität von pulmonalvasoaktiver Therapie bei diesem Krankheitsbild festgestellt werden. (3, 11, 13, 15, 16, 28, 37, 40, 43, 46-48, 55, 56, 58, 60, 68, 79, 81, 87, 96, 99)

Bei der Wahl der Behandlungsoptionen wurde bisher auf den Therapiealgorithmus der anderen assoziierten Formen der PAH zurückgegriffen.

4. 1. Patientencharakteristika und Ergebnisse

In unserer Abteilung konnten wir 33 Patienten (n = 33) mit porto-PH identifizieren. Sowohl Alter als auch Geschlechterverteilung entsprachen der bekannten Datenlage. (19) Wie in der Literatur dargestellt, korrelierte der Schweregrad der porto-PH nicht mit jenem der Leberzirrhose und war nicht abhängig von der Genese der

Lebererkrankung. (39) Bei 42% der Patienten (n = 14) lagen in der Abdomenultraschalluntersuchung Hinweise für eine portale Hypertonie vor.

Zwei Patienten (n = 2) starben, bevor eine Verlaufskontrolle durchgeführt werden konnte. Der Tod trat nach einem beziehungsweise zwei Monaten nach Beginn der pulmonalvasoaktiven Therapie ein. Ein Patient verstarb bei Leberinsuffizienz unter Sildenafil auf Grund der fortgeschrittenen Leberzirrhose. Der zweite Patient verstarb unter Kombinationstherapie mit subkutanem Treprostinil und oralem Sildenafil bei fortgeschrittener pulmonaler Gefäßerkrankung und chronischer Rechtsherzdekompensation.

Bei 26 Patienten (n = 26) konnten die funktionellen und hämodynamischen Parameter über zwölf Monate pulmonalvasoaktiver Therapie verglichen werden. 84% der Patienten (n = 22) gaben eine subjektive Verbesserung ihrer körperlichen Belastbarkeit an. Nach drei Monaten lag eine signifikante Verbesserung der funktionellen und hämodynamischen Parameter vor. Der 6-MGT verlängerte sich im Mittel um 68 m (21% des Ausgangswerts). Die WHO-Klasse verbesserte sich um 15% des Ausgangswerts. Der mPAP sank um 8 mmHg auf 48 ± 9 mmHg ab (14% des Ausgangswerts). Der PVR konnte um $217 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ (22% des Ausgangswerts) abgesenkt werden. Nach zwölf Monaten lag klinisch und hämodynamisch ein stabiler Verlauf vor.

Konnte unter der durchgeführten Monotherapie keine Stabilität bei den Patienten in der WHO-Klasse II und keine Verbesserung der klinischen, funktionellen oder hämodynamischen Parameter bei Patienten in den WHO-Klassen III oder IV erzielt werden, wurde eine Kombinationstherapie begonnen. Die drei-monatige Verlaufskontrolle nach Beginn der Kombinationstherapie zeigte einen signifikant verbesserten 6-MGT mit 110 m (34% des Ausgangswerts). Auch die WHO-Klasse verbesserte sich um 6%, der mPAP um 12 mmHg auf 48 ± 4 mmHg (20% des Ausgangswerts) und der PVR verbesserte sich um $567 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ auf $813 \pm 327 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ (41% des Ausgangswerts). Nach zwölf Monaten lag ein stabiler Verlauf vor.

Bei fünf Patienten ($n = 5$), bei welchen eine pulmonalvasoaktive Therapie indiziert war, jedoch abgelehnt wurde, wurde die Verlaufskontrolle ohne Therapie nach drei und nach zwölf Monaten festgehalten. Hierbei zeigte sich keine signifikante Veränderung nach drei Monaten bei vorliegendem Anstieg des 6-MGTs von 31 m auf 318 ± 92 m (10% des Ausgangswerts) einer Verbesserung der WHO-Klasse von 7%, einem Abfall des mPAP um 1 mmHg auf 48 ± 11 mmHg (2% des Ausgangswerts) und einem Anstieg des PVR um $15 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ auf $547 \pm 241 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ (3% des Ausgangswerts). Nach zwölf Monaten zeigte sich diesbezüglich eine weitere Verschlechterung.

4. 2. Fragestellung der Arbeit

4. 2. 1. Wie effektiv ist die pulmonalvasoaktive Therapie der porto-PH?

In der bisherigen Literatur war die Effektivität der pulmonalvasoaktiven Therapie bei porto-PH Patienten mit der Therapie bei den anderen assoziierten Formen der PAH vergleichbar. Dies wurde bisher jedoch lediglich durch kleinere, nicht kontrollierte Studien oder Fallstudien dargestellt. (3, 11, 13, 15, 16, 28, 37, 40, 43, 46-48, 55, 56, 58, 60, 68, 79, 81, 87, 96, 99)

Die bisher erfolgten randomisierten, kontrollierten und teilweise doppel-blinden Studien untersuchten vorrangig Patienten mit IPAH und anderen assoziierten Formen der PAH. Es lag eine PAH assoziiert mit Kollagenosen, mit Appetitzüglertherapie, mit HIV-Infektion oder mit kongenitalen pulmonalsystemischen Shunts und dementsprechend eine große Heterogenität der Studienpopulation vor. Im Gegensatz dazu gehörten unsere Patienten ausnahmslos der Entität der porto-PH an.

In den randomisierten, kontrollierten Studien wurden jeweils ein oder zwei pulmonalvasoaktive Wirkstoffe in Mono-, beziehungsweise Kombinationstherapie getestet. In unserer Studie erhielten die Patienten unterschiedliche Wirkstoffe in Mono- beziehungsweise Kombinationstherapie.

In den bisher vorliegenden Studien wurde der Verlauf überwiegend über drei Monate unter Therapie kontrolliert. Unsere Studie untersuchte den Verlauf über zwölf Monate, da über einen derart langen Zeitraum eine bessere Aussage über die Effektivität einer

Therapie getroffen werden kann. Neben der Vasodilatation unter der pulmonalvasoaktiven Therapie kann zusätzlich der Langzeiteffekt, welcher auf anderen zugrunde liegenden Mechanismen, wie beispielsweise einem antiproliferativen Effekt beruht, besser aufgezeigt werden.

Die Effektivität der pulmonalvasoaktiven Therapie wurde in den bisher erfolgten Studien anhand der mittels Rechtsherzkatheter (RHK) gemessenen hämodynamischen Verbesserung und der mittels 6-MGT gemessenen funktionellen Belastbarkeit evaluiert. (1) Subjektive Kriterien wie die Veränderung der WHO-Klasse waren ebenfalls Endpunkte. (31) Unerwünschte Medikamentenwirkungen wurden klinisch und mittels Dokumentation der Leberwerte festgehalten.

Um die Effektivität der Therapie daher mit den anderen Patientengruppen vergleichen zu können, wurden in der vorliegenden Studie als funktionelle Parameter die Entwicklung des 6-MGTs und der WHO-Klasse und als hämodynamische Parameter vorrangig der mPAP und der PVR festgehalten. Die unerwünschten Medikamentenwirkungen wurden mittels Hämoglobin-, Gerinnungs- und Transaminasen-Werten erfasst.

Ein maximaler Effekt trat nach drei Monaten ein, hielt über zwölf Monate Langzeittherapie an und war dann teilweise ausgeprägter. Auch bei der porto-PH zeigte sich ebenfalls eine Wirkung nach drei Monaten mit nochmaliger Verbesserung unter Langzeittherapie. (60) Es ist davon auszugehen, dass nicht nur die direkte Vasodilatation beim Wirkmechanismus eine Rolle spielt. Wahrscheinlich ist auch ein weiterführender Effekt auf das Gefäßwachstum und auf die Plättchenfunktion für den Langzeiteffekt verantwortlich.

Diskussion

Wirkstoff	Studie	Dauer (Wochen)	PAH	Probanden (n)	WHO (Klasse)	Zunahme 6MGT (m)	Abnahme mPAP (mmHg)	Abnahme PVR (dyn x s x cm ⁻⁵)
Epoprostenol	Rubin et al. (85)	8	IPAH	24	-	-	-	632.0
	Barst et al. (10)	12	IPAH	81	III, IV	31 (10 %)	4.8 ± 1.8 (8 %)	170 ± 56 (21 %)
	Badesch et al. (4)	12	APAH-CTD	111	II-IV	46 (17 %)	5.5 ± 1.1 (10 %)	368 ± 64 (32 %)
Treprostinil	Simonneau et al. (89)	12	APAH-CTD/-CHD	470	II-IV	10 (3 %)	2.3 ± 0.5 (4 %)	280 ± 48 (13 %)
	McLaughlin et al. (71)	8	PPAH	26	III, IV	37 (10 %)	0 ± 3 (0 %)	384 ± 112 (19 %)
Beraprost	Galie et al. (28)	48	APAH-CTD/-CHD, porto-PH, assoziiert mit HIV	130	II, III	15 (4 %)	1 ± 1 (2 %)	104 ± 64 (6 %)
	Barst et al. (8)	12	APAH-CTD/-CHD	116	II, III	0 (0 %)	1 ± 1 (2 %)	88 ± 72 (5 %)
Iloprost	Olschewski et al. (73)	12	APAH-CTD/assoziert mit Appetitzüglern	203	III, IV	36 (11 %)	4.6 ± 9.3 (9 %)	239 ± 279 (23 %)
Bosentan	Channick et al. (14)	12	IPAH, APAH-CTD	32	III, IV	70 (19 %)	1.6 ± 1.2 (3 %)	223 ± 56 (25 %)
	Rubin et al. (84)	12	IPAH, APAH-CTD	213	III, IV	36 (11 %)	-	-
	Galie et al. (25)	16	PAH assoziiert mit Eisenmangel Syndrom	54	III	43 (13 %)	5 ± 1.6 (7 %)	317 ± 138 (9 %)
	Galie et al. (30)	24	APAH-CTD/-CHD, porto-PH, assoziiert mit HIV	168	II	11 (3 %)	2.7 (5 %)	162 (17 %)

Tabelle 57: Randomisierte Studien der pulmonalvasoaktiven Therapie

Wirkstoff	Studie	Dauer (Wochen)	PAH	Probanden (n)	WHO (Klasse)	Zunahme 6MGT (m)	Abnahme mPAP (mmHg)	Abnahme PVR (dyn x s x cm ⁻⁵)
Sitaxsentan	Barst et al. (7)	12	IPAH, APAH-CTD/-CHD	178	II-IV	20-22 (5 %)	3-5 (6-9 %)	221±194(19-20 %)
	Barst et al. (6)	18	IPAH, APAH-CTD/-CHD	245	II-IV	17-24 (5-7 %)	-	-
	Barst et al. (5)	12	IPAH, APAH-CTD/-CHD	178	II-IV	33-35 (9-10 %)	-	-
Ambrisentan	Galie et al. (29)	12	IPAH, APAH-CTD/HIV /Appetitzügler	394	II, III	31-59 (9-15 %)	-	-
	Galie et al. (24)	12	IPAH, APAH-CTD/HIV /Appetitzügler	64	II, III	36 (10.5 %)	5.2-6.2 (11 %)	226 ± 202 (27 %)
Sildenafil	Galie et al. (27)	12	IPAH, APAH-CTD/-CHD	278	I-IV	45-50 (13-15 %)	2.1-4.7 (4-9 %)	122 ± 261 (12-23 %)
Tadalafil	Galie et al. (26)	16	IPAH, FPAH APAH-CTD/-CHD, HIV, Appetitzügler	405	I-IV	33 (9 %)	4.3-8.5 (8 %)	254 ± 209 (23 %)

Tabelle 58: Randomisierte Studien der pulmonalvasoaktiven Therapie

Prostanoide: Datenlage und Gegenüberstellung zu unserer Studie

Drei unverblindete, kontrollierte Studien wurden mit Epoprostenol durchgeführt. Eine gute Effektivität und eine Verbesserung der Mortalität im Vergleich zur bis dahin verwendeten konventionellen Therapie konnte nachgewiesen werden. Die porto-PH galt jedoch jeweils als Ausschlusskriterium. (4, 10, 85)

Dennoch wurde von den bekannten pulmonalvasoaktiven Medikamenten intravenöses Epoprostenol bei der Entität der porto-PH bisher am besten untersucht. Es konnte eine

mit anderen Formen der PAH vergleichbare und teilweise sogar bessere Effektivität gezeigt werden. (60, 64) Beschrieben wurden sogar erfolgreiche Lebertransplantationen. (94)

Bei der porto-PH sind die untersuchten Patientenzahlen kleiner mit jeweils vier und vierzehn Patienten. In der Untersuchung von Kuo et al. lag im Vergleich vor Therapiebeginn eine bessere Ausgangslage der hämodynamischen Parameter als in den anderen Studien mit Epoprostenol vor. Es wurde daher vermutet, dass es sich eventuell um Patienten in einem früheren Krankheitsstadium handelte. Somit lag möglicherweise eine höhere Vasoreaktivität des Gefäßbettes vor.

In unserer Studie wurden keine porto-PH Patienten unter Epoprostenoltherapie eingeschlossen. Nach drei Monaten lag eine Zunahme des 6-MGTs von im Mittel 68 m vor. Gegenüberstellend lag in den randomisierten Studien eine 6-MGT Zunahme von bis zu 46 m vor. (10)

In unserer Studie befanden sich die Patienten in den WHO-Klassen II bis IV, wohingegen die Daten bei Epoprostenol sich auf Patienten mit schwerer PAH in der WHO-Klasse III und IV bezogen. Es handelte sich in den Studien zumeist um Patienten, die im Rahmen von Lebertransplantationen eine Epoprostenoltherapie erhielten. Sie befanden sich daher sowohl in einem schlechteren Allgemeinzustand als auch in einem höheren CHILD-Stadium. Die hohe Mortalität, die in diesen Studien verzeichnet wurde, und das gute Ansprechen der Therapie in unserer Studie sind teilweise hierdurch begründet.

Eine Aussage über die Mortalität im Rahmen von Lebertransplantationen können wir nicht treffen, da diese bei keinem der von uns therapierten 26 Patienten durchgeführt wurde.

Prostazyklinanaloga: Datenlage und Gegenüberstellung zu unserer Studie

Prostazyklinanaloga wurden in fünf randomisierten, kontrollierten Studien in der Therapie der PAH untersucht. Eine Verbesserung der hämodynamischen und

funktionellen Parameter war vergleichbar mit den Ergebnissen unter Epoprostenol. (28, 73, 89) Die porto-PH galt meist als Ausschlusskriterium.

Lediglich in Fallstudien konnte bei der porto-PH unter Prostazyklinanaloga ein gutes Ansprechen gezeigt werden. (41) In der ALPHABET-Studie mit Beraprost wurden erstmals auch zwölf porto-PH Patienten (n = 12) in eine kontrollierte, randomisierte Studie eingeschlossen. Nach drei-monatiger Beraprosttherapie konnte jedoch insbesondere in der Gruppe der assoziierten Formen der PAH im Gegensatz zu den Patienten mit IPAH keine funktionelle oder hämodynamische Verbesserung gezeigt werden. Eine weitere Subgruppenanalyse innerhalb der assoziierten Formen der PAH erfolgte auf Grund der kleinen Patientenzahl jedoch nicht. Im Vergleich zu den IPAH Patienten erhielten die Patienten mit assoziierter PAH jedoch weniger Beraprost da sie vermehrte unerwünschte Medikamentenwirkungen zeigten. Sowohl die geringere Effektivität als auch die vermehrten unerwünschten Medikamentenwirkungen könnten mit der bei assoziierten Formen bestehenden Polymorbidität im Zusammenhang stehen. Weiterhin war eventuell die Studiendauer von drei Monaten bei assoziierten Formen wie der porto-PH zu kurz. Gegenüberstellend konnten wir jedoch bei unseren Patienten bereits nach drei Monaten ein gutes Ansprechen verzeichnen.

In unserem Behandlungszentrum wurde kein Patient mit porto-PH mit Beraprost behandelt, da auf Grund der oben genannten Studienlage keine Effektivität der Beraprosttherapie bei dieser Entität zu erwarten war. Während sich in unserer Studie sowohl die hämodynamischen als auch die funktionellen Parameter verbesserten, konnte in der Beraprost-Studie keine signifikante Verbesserung festgestellt werden, obwohl die Charakteristika der Populationen in dem Grad der WHO-Klasse, des 6-MGTs und des mPAPs vergleichbar waren.

In unserem Behandlungszentrum wurde bei den Patienten kein Beraprost sondern Iloprost verwendet. Dies konnte als inhalative Prostazyklintherapie einen guten Effekt in Studien nachweisen.

Die gute Effektivität der anderen Prostazyklinanaloga in Fallstudien konnte mit unserer Studie bestätigt werden. Immerhin sechzehn Patienten wurden mit Iloprost in Mono- oder Kombinationstherapie behandelt. Es lagen ähnlich gute bis bessere Ergebnisse im

Vergleich zu anderen Entitäten vor. Die Effektivität in unserer Studie zeigte eine Verbesserung des 6-MGTs von 68 m nach drei Monaten im Vergleich zu inhalativem Iloprost mit 36 m (74) und Treprostinil mit 10 m. (89)

Therapie mit Endothelinantagonisten: Datenlage und Gegenüberstellung zu unserer Studie

Bei der PAH konnte unter Therapie mit Bosentan eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Hämodynamik in vier randomisierten und kontrollierten Studien, vergleichbar mit Epoprostenol, nachgewiesen werden. Die Verbesserung des 6-MGTs unter Bosentan lag bei 44 m. (84)

Bezüglich der Therapie mit Bosentan bei porto-PH liegen Fallberichte und kleinere Studien vor (3, 48, 96) Bei einem Patienten konnte ein ähnliches bis stärkeres Ansprechen im Vergleich zu anderen assoziierten Formen der PAH gezeigt werden. Eine Senkung des mPAPs konnte so bis auf 66% des Ausgangswerts nach acht Monaten erreicht werden. (47) Kontrollierte Studien liegen bisher nicht vor.

Sitaxsentan und Ambrisentan sind orale, selektive Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA). Sie wurden in fünf kontrollierten und randomisierten Studien evaluiert. Bei vergleichbarer Effektivität mit Bosentan liegt ein geringerer hepatotoxischer Effekt vor. (9, 29)

Zu prüfen war, ob auch bei Patienten mit porto-PH bei guter Effektivität, trotz der berichteten Hepatotoxizität, ein Einsatz gerechtfertigt ist. In unserer Studie wurde ein Patient mit Bosentan sicher und effektiv therapiert. Studien mit den weniger hepatotoxischen ERA Ambrisentan und Sitaxsentan liegen bisher noch nicht vor. In unserer Studie konnten wir zwei Patienten mit Ambrisentan mit gutem und sicherem Ansprechen therapieren.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren: Datenlage und Gegenüberstellung zu unserer Studie

Es liegen zwei randomisierte und kontrollierte Studien bei Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-i) vor in denen die porto-PH Ausschlusskriterium war. Untersucht

wurden Sildenafil (27) und Tadalafil. (26) Da insgesamt Sildenafil besser als Tadalafil abschnitt, sind die untersuchten Studienpopulationen zu analysieren. Die Studienpopulation, die mit Tadalafil behandelt wurde, wies einen größeren Anteil an assoziierten Formen auf. In früheren Studien zeigten diese ein schlechteres Ansprechen auf pulmonalvasoaktive Therapie.

PDE-5-i wurden in zwei Fallstudien untersucht. Hierbei zeigte sich unter Sildenafil ein gutes Ansprechen des mPAPs mit einer Reduktion auf 28 mmHg. (68)

In unserer retrospektiven Studie zeigte sich ein Anstieg des 6-MGTs um 68 m (121% des Ausgangswerts) im Vergleich zu einer Verbesserung von 50 m (114%) beziehungsweise 33 m (109% des Ausgangswerts) unter Sildenafil bzw. Tadalafil. Es lag also bei unserer Studienpopulation ein ähnliches Ansprechen vor.

Unsere Studienpopulation ähnelte der in der Sildenafilstudie in den hämodynamischen und funktionellen Parametern. Auch unsere Patienten befanden sich in den WHO-Klassen II bis IV.

Kombinationstherapie: Datenlage und Gegenüberstellung zu unserer Studie

Ein Benefit konnte bereits bei Kombinationstherapie mit Sildenafil und Iloprost vor allem bei Patienten mit einem 6-MGT von über 325 m gezeigt werden. (101) Auch Kombinationstherapie von Bosentan mit Epoprostenol, (52) inhalativem Iloprost mit Bosentan und Sildenafil waren effektiv und sicher. (3) In einer zielorientierten Therapie, in der nach der Monotherapie bei klinischer Verschlechterung strategisch Bosentan, Sildenafil und inhalatives Iloprost hinzugegeben wurde, lag die Überlebenszeit nach ein, zwei beziehungsweise drei Jahren bei 93%, 83% beziehungsweise 80%. (50)

Auch bei der porto-PH war die Kombinationstherapie mit oralem Bosentan und intravenösem Iloprost in einer Fallstudie effektiv und sicher. Es zeigte sich bei klinischer und hämodynamischer Verschlechterung ein additiver Effekt. (40)

Obwohl wir keine intravenöse Therapie mit Iloprost für diese Patienten durchgeführt haben, konnten auch wir in der Kombinationstherapie mit zwei unterschiedlichen

Diskussion

Substanzklassen einen zusätzlichen Effekt zeigen. Dies untermauert, dass eine Kombinationstherapie bei bestimmten Patienten sinnvoll ist da unterschiedliche Therapieansätze eine Rolle spielen können.

Wirkstoff	Studie	Design	Dauer (Wochen)	Probanden (n)	WHO (Klasse)	Zunahme 6MGT (m)	Abnahme mPAP (mmHg)	Abnahme PVR ($\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$)
Sildenafil	Chua et al. (15)	Case-report	36	1	IV	161 (40 %)	7 (14 %)	479 (50 %)
	Makisalo et al. (68)	Case-report	16	1	IV	-	21 (37 %)	266 (66 %)
	Hemnes et al. (43)	Fallserie	84	10	III	39 (11 %)	-	-
	Gough et al. (37)	Fallserie	24-71	9	I-IV	-	5 (1 %)	200 (35 %)
Tadalafil	Bremer et al. (11)	Case-report	24	1	II	58 (11 %)	3 (7 %)	99 (22 %)
Bosentan	Hoeper et al. (48)	Fallserie	48	11	II-IV	78 (25 %)	8 (9 %)	309 (33 %)
	Hinterhuber et al. (47)	Case-report	31	1	-	-	30 (65 %)	-

Tabelle 59: Studien bei porto-PH

Diskussion

Wirkstoff	Studie	Design	Dauer (Wochen)	Probanden (n)	WHO (Klasse)	Zunahme 6MGT (m)	Abnahme mPAP (mmHg)	Abnahme PVR (dyn x s x cm ⁻⁵)
Epoprostenol	Kuo et al. (64)	Fallserie	24 - 56	4	-	-	(29 - 46 %)	(22 - 71 %)
	Krowka et al. (60)	Fallserie	1-120	14	III, IV	-	5 (16 %)	47 (12 %)
	Rafanan et al. (79)	Case-report	72	1	III, IV	-	0 (0 %)	280 (48 %)
	Kett et al. (58)	Case-report	68	1	IV	-	23 (55 %)	125 (45 %)
	Kato et al. (56)	Case-report	19	1	II	-	24 (29 %)	16 Woods/Units/m ² (64 %)
	Kahler et al. (55)	Case-report	20	1	-	-	10 (24 %)	370 (40 %)
Iloprost	Schröder et al. (87)	Case-report	1 Minute	1	IV	-	-	333 (42 %)
	Unsere Daten	Fallstudie	48	26	II-IV	85 (26 %)	7 (12.5 %)	230 (24 %)

Tabelle 60: Studien bei porto-PH

Keine Therapie

Die fünf Patienten, die keine pulmonalvasoaktive Therapie erhielten, zeigten über zwölf Monate eine nicht signifikante Verschlechterung der hämodynamischen Parameter und einen stabilen Verlauf der Klinik. In den Ausgangscharakteristika wiesen sie einen leichten Grad der porto-PH auf, welches eine mögliche Ursache für

die Ablehnung der Therapie war. Dies könnte bedeuten, dass der klinisch stabile Verlauf teilweise durch die bessere Ausgangslage im Vergleich zu den therapierten Patienten begründet sein könnte. Die leichte Verschlechterung der hämodynamischen Parameter im Vergleich zur deutlichen Verbesserung unter Therapie zeigt sowohl eine gewisse Progredienz der Erkrankung als auch den Profit der pulmonalvasoaktiven Therapie. Der Beobachtungszeitraum von einem Jahr war zu kurz um eine deutliche Verschlechterung ohne Therapie festzuhalten.

In der Literatur wurde gezeigt, dass die Progredienz der porto-PH langsamer war als bei der IPAH. (28) Diese These wird durch unsere Ergebnisse unterstützt, in der ein weitestgehend stabiler Verlauf bei den Patienten ohne Therapie gesehen wurde.

4. 2. 2 Unerwünschte Medikamentenwirkungen

In der Literatur zeigten sich bei Patienten mit porto-PH unerwünschte Medikamentenwirkungen, die vergleichbar waren mit denen bei anderen Indikationen. Zu berücksichtigen ist, dass es sich im Vergleich zu anderen Entitäten wie der IPAH oder der PAH bei Kollagenosen und Herzerkrankungen jedoch um eine Population mit einem relativ hohen Altersdurchschnitt handelt. Häufig liegen Komorbiditäten vor, die die Rate der unerwünschten Medikamentenwirkungen erhöhen können. Da die bisher untersuchten Medikamente unerwünschte Medikamentenwirkungen wie Blutungen und Hepatotoxizität zeigen, gehören die porto-PH Patienten sicherlich zur Risikogruppe für solche Komplikationen.

Auch die subkutane Applikation von Treprostinil ist durch unerwünschte Medikamentenwirkungen wie beispielsweise lokale Hautirritation eingeschränkt. (89) Bei unserem Patienten unter Treprostiniltherapie wurde dies nicht beschrieben.

Unter Iloprost wurden in der Literatur von Hitzewallung, Synkopen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel als unerwünschte Medikamentenwirkungen berichtet. (74) Unter der Therapie mit Sildenafil wurden häufig Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden beobachtet. (27) Außer Synkopen, die bei unseren Patienten nicht beschrieben wurden, entspricht dies den von uns beobachteten Beschwerden. Schwindel und Kopfschmerzen traten auf, waren jedoch nicht häufiger als bei anderen Formen der PAH. Gegen inhalatives Iloprost generell als gängige Medikation spricht

die häufige und lange Anwendung, die im Vergleich zu oral applizierter Therapie für den Patienten durch die notwendige hohe Compliance eine verminderte Lebensqualität bedeutet.

Unter der Therapie mit ERA wurde zumeist ein hepatotoxischer Effekt beobachtet. Andere unerwünschte dosisabhängige Medikamentenwirkungen waren Kopfschmerzen. (84) Unter ERA-Therapie ist eine mehr als drei-fache Erhöhung der Transaminasen in 10% unter Bosentan, in 3-5% unter Sitaxsentan und in 2% unter Ambrisentan gesehen worden. Unter Sitaxsentan konnte im Schnitt eine Verminderung des Hämoglobin-Werts schon nach zwei Wochen festgestellt werden. (9) Sitaxsentan wurde mittlerweile auf Grund von unerwünschten Medikamentenwirkungen vom Markt genommen.

In unserem Patientenkollektiv konnte bei dem einen Patienten unter Bosentan und bei den zwei Patienten unter Ambrisentan im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen keine vermehrte Beeinträchtigung der Leberfunktion festgestellt werden. Auch kam es nicht zu einer Veränderung des Hämoglobin-Werts.

In der SUPER-Studie fand sich unter Sildenafil eine nicht signifikante Erhöhung der Transaminasen-Werte. (27)

Ein Patient verstarb nach einem Monat Sildenafil-Therapie mit Leberversagen. Ein medikamententoxischer Effekt ist, neben dem Rechtsherzversagen und der fortgeschrittenen Lebererkrankung, eine mögliche Ursache hierfür.

Bei den von uns untersuchten Patienten ohne pulmonalvasoaktive Therapie kam es ebenfalls zu einer leichten Verschlechterung der Transaminasen-Werte. Dies kann teilweise durch die bei porto-PH Patienten bestehende Progredienz der Lebererkrankung bedingt sein.

In unserer Studie fällt insgesamt eine Verschlechterung der Transaminasen-, der Cholestase- und der Lebersynthese-Werte auf. Es liegt keine statistische Signifikanz vor, zudem die Erhöhung vornehmlich auf einige wenige Patienten zurückzuführen ist. In diesen Fällen ist bei erhöhtem BNP-Wert am ehesten von einer kardiopulmonalen Dekompensation bei Rechtsherzinsuffizienz und einer hierdurch bedingten Erhöhung

der Transaminasen-Werte auszugehen. Weiterhin könnte auch der natürliche Verlauf der Lebererkrankung eine Rolle für die Verschlechterung der Transaminasen-Werte spielen. Generell scheint die Therapie nicht in den natürlichen Verlauf der Lebererkrankung einzugreifen.

In Fallstudien zeigten sich unter Sildenafiltherapie unerwünschte Medikamentenwirkungen wie beispielsweise Varizen-, Hämorrhoidal- und Nasenblutungen. (22, 88) Bei porto-PH musste in einer Fallstudie die Therapie mit Sildenafil nach Lebertransplantation bei vermindertem Thrombozyten-Wert und Blutung gestoppt werden. (15, 68)

In unserer Studie lagen stabile Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte vor. Blutungen oder vermehrte Blutungsneigung wurden nicht berichtet. Bei Sildenafil als pulmonalvasoaktive Therapie wurde eine mehr als doppelt so hohe Dosierung als die zugelassene Dosierung eingesetzt. Bestand ein erhöhtes Blutungsrisiko wie bekannte ösophageale Varizen, erniedrigte Quick- oder Thrombozyten-Werte, so wurde auf eine höhere Dosierung aus Sicherheitsgründen verzichtet. Wahrscheinlich trug dies zu der sicheren Anwendung des Medikaments bei. Weiterhin wurde bei einigen Studien neben der pulmonalvasoaktiven Therapie eine Antikoagulation der Patienten durchgeführt. (89) Auf dies wurde, wie bei der porto-PH häufig üblich, verzichtet. Dies war mit hoher Wahrscheinlichkeit der Grund, dass es in unserer Studie erfreulicherweise nicht zu Hämorrhagien kam. Auch die beiden verstorbenen Patienten zeigten keinen Hinweis auf fatale Blutung oder Blutungsneigung. Im Vergleich zu Patienten, die in den Fallstudien zu Blutungsneigung tendierten, lag bei uns eine geringer ausgeprägte Leberinsuffizienz vor. Auch dies ist eine Begründung dafür, dass bei uns keine Blutungen auftraten.

Unter Kombinationstherapie kam es in unserer Studie zu keiner signifikanten Verschlechterung der Transaminasen-, Cholestase- und Lebersynthese-Werte oder der Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte.

4. 2. 3. Besteht eine Abhängigkeit der Effektivität bezüglich der WHO-Klasse?

In der vorliegenden Studie liegt eine Ansprache aller WHO-Klassen auf die pulmonalvasoaktive Therapie vor. Während Patienten mit WHO-Klasse III und IV eine signifikante Veränderung des 6-MGTs und eine signifikante Verbesserung der WHO-Klasse aufwiesen, konnte in der WHO-Klasse II-IV eine signifikante Veränderung der hämodynamischen Parameter gesehen werden. In der WHO-Klasse II kam es zu einer kurzfristigen Verschlechterung der funktionellen Parameter. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass unter der Therapie eine Hyperzirkulation ausgelöst wird, welche kurzfristig sogar zu einer Verschlechterung des Zustands der Patienten führen kann.

Diese Beobachtung entspricht vorherigen Studien, die eine Korrelation mit erhöhter körperlicher Einschränkung und der Verbesserung des 6-MGTs zeigten. (4, 27, 84, 89)

Die meisten größeren Studien wurden in den WHO-Klassen III und IV durchgeführt im Vergleich zu unserer Studienpopulation in der auch Patienten in der WHO-Klasse II therapiert wurden. Eine Ausnahme ist die EARLY-Studie mit einer Studienpopulation der WHO-Klasse II.

Sowohl in unserer Studie in der WHO-Klasse II als auch in der EARLY-Studie zeigte sich unter Therapie eine geringere Verbesserung der klinisch funktionellen und hämodynamischen Parameter. Auf Grund der vorliegenden Beobachtung ist zu evaluieren, ob die Effektivitätsparameter, die wir in unseren Studien verwenden bei allen WHO-Klassen gleich aussagekräftig sind. Die randomisierten Studien, die den 6-MGT und die WHO-Klasse vorrangig als Endpunkte verwendeten, untersuchten meist Patienten in den WHO-Klassen III und IV. Sowohl in unserer Studienpopulation der WHO-Klasse II als auch in der EARLY-Studie ließ sich die Effektivität lediglich über die hämodynamischen Parameter nachweisen.

Zu bedenken ist jedoch gerade in diesem Zusammenhang, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung sehr variabel und nicht immer rasch progredient ist, so dass bei der aktuellen Datenlage kein starkes Argument für eine frühzeitige Therapie im WHO-Stadium II spricht.

4. 2. 4. Besteht eine Abhängigkeit der Effektivität bezüglich CHILD-Stadiums?

Die Entwicklung der porto-PH scheint weder in den Literaturangaben noch auf Grund unserer Ergebnisse von dem Ausprägungsgrad der Lebererkrankung abhängig zu sein.

Untersuchungen bezüglich dem Ansprechen der Therapie in Abhängigkeit zum Ausprägungsgrad der Leberzirrhose liegen bisher nicht vor.

In dieser Studie zeigten sowohl die Patienten mit leichteren Formen der Leberzirrhose, CHILD A, als auch Patienten mit schwererer ausgeprägter Leberzirrhose, CHILD B und C, eine gute Effektivität unter pulmonalvasoaktiver Therapie.

Vorstellbar ist, dass der schlechtere Allgemeinzustand der Patienten in den CHILD-Stadien B und C mit einer verminderten Mitarbeit der Patienten und mit vermehrten unerwünschten Medikamentenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit und Schwindel einhergeht, so dass auch nur geringere Dosierungen angewandt werden können und dadurch die Wirkung der Medikamente abnimmt. Sollte dies eine Rolle spielen hatte dies zumindest in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss. Weiterhin ist zu beachten, dass sich die CHILD-Stadien durch die Verschlechterung der Lebersyntheseparameter ebenfalls verschlechterten und dies also keinen konstanten Parameter darstellte.

4. 2. 5. Besteht eine Abhängigkeit der Effektivität bezüglich der Genese der Lebererkrankung?

In den bisherigen Literaturangaben wurde kein Unterschied der Effektivität bezüglich der Genese der Lebererkrankung beschrieben. (48, 60) Da der pathophysiologische und -morphologische Umbau trotz unterschiedlicher Genese der Erkrankung an sich gleich verläuft, wäre vorstellbar, dass kein Unterschied in der Reaktion auf die medikamentösen Substanzen vorliegt.

In unserer Studie konnte ein leichter Vorteil der Therapie für Patienten mit äthyltoxischer Genese der Erkrankung gesehen werden.

Eine gewisse Benachteiligung wurde in unserer Studienpopulation für die Patienten gesehen, die an einer viralen oder einer autoimmunen Lebererkrankung litten. Der

Grund ist unklar. Es könnte auch ein Studienbias durch die Populationsgröße vorliegen. Festgestellt wurde dieser Unterschied jedoch ebenfalls in vorherigen Studien, in welchen Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen verglichen mit Patienten mit IPAH ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie aufwiesen.

4. 3. Vorschlag eines Therapiealgorithmus

Der aktuelle Therapieansatz bei der PAH ist eine zielorientierte Therapie. Der verbesserte Zugang zu Medikamenten und die verbesserte Datenlage für Kombinationstherapie ermöglicht dies zusehends. (50)

Im Vordergrund steht eine effektive Therapie die zur Stabilität und wenn möglich zur Verbesserung der Krankheitssymptome führt.

Der überwiegende Anteil der Studien schloss bisher Patienten in den WHO-Klassen III und IV ein. In unserer Studie erhielten auch Patienten mit WHO-Klasse II pulmonalvasoaktive Therapie. Nach bisheriger Studienlage profitieren diese nach den bisher gängigen Kriterien nicht so ausgeprägt wie Patienten in WHO-Klasse III und IV. Dennoch wurde bereits zuvor ein antiproliferativer Effekt sowohl für Prostanoiden, ERA (52) und auch für PDE-5-i (95) angenommen. Patienten in fortgeschrittenen WHO-Klassen ab Klasse III profitieren mehr. Da der natürliche Verlauf der Erkrankung nicht automatisch rasch progredient verläuft und dort eine hohe Variabilität vorliegt sollte ein Beginn der Therapie in der WHO-Klasse I oder II eher nicht generell durchgeführt werden.

Wir empfehlen daher auf Grund unserer Studie den Beginn ab WHO-Klasse III.

Weiterhin empfehlen wir den Beginn einer Monotherapie mit einem oralen Wirkstoff wie Sildenafil. Die inhalative Therapie mit Iloprost ist aufwendiger in der Anwendung aber ebenfalls effektiv.

In unserer Studie konnten wir feststellen, dass eine Monotherapie allein meist nicht ausreicht, um über längere Zeit eine stabile körperliche Belastbarkeit aufrecht zu

erhalten. Dies überrascht insofern nicht, da keine Heilung durch die Medikamente bei progressiver Krankheit erfolgt. Meist wird der Wechsel auf Kombinationstherapie im Verlauf erforderlich. Dies sollte erst bei klinischer Verschlechterung erfolgen da von einem vermehrten hepatotoxischen Effekt durch die Medikamente und durch die Kombination der Medikamente auszugehen ist.

In Studien über Kombinationstherapie zeigte sich sowohl ein additiver Effekt als auch eine positive Auswirkung auf die unerwünschten Medikamentenwirkungen bei unterschiedlichem Ansatz der Therapien. (52)

Wir empfehlen daher bei der Notwendigkeit einer Kombinationstherapie und ab WHO-Klasse III und IV zunächst Sildenafil und Iloprost zu kombinieren. Auf intravenöse Therapien sollte erst bei deutlicher Progredienz der Dyspnoe in der WHO-Klasse IV oder vor Lebertransplantationen zurückgegriffen werden.

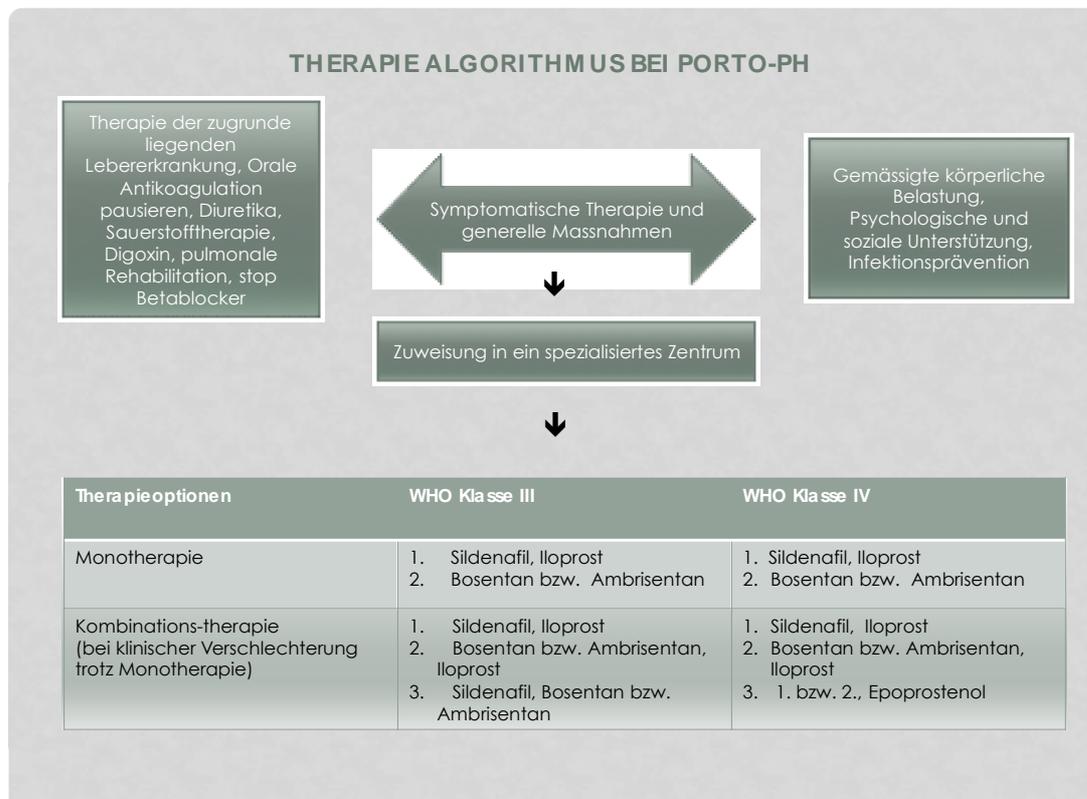


Abbildung 41: Therapiealgorithmus der porto-PH

4. 4. Limitierung der Studie

4. 4. 1. Patientenzahl

In unserer Studie konnten 26 Patienten mit pulmonalvasoaktiver Therapie eingeschlossen werden. Dies ist im Verhältnis zu der Größe unseres Behandlungszentrums eine geringe Anzahl von Patienten und stellt somit eine Limitierung der Studie dar. Epidemiologisch gehen wir davon aus, dass es sich bei der porto-PH um ein unterdiagnostiziertes Krankheitsbild handelt. Wir gehen von einem Selektions-Bias durch die Patienten aus, die sich mit Lebererkrankung und pulmonalen Symptomen vorstellten und korrekt diagnostiziert wurden. Im Vergleich zu anderen Fallstudien können wir jedoch bei immerhin 33 beobachteten Patienten und 26 Patienten unter pulmonalvasoaktiver Therapie schon von einer verhältnismäßig großen Patientenpopulation sprechen.

4. 4. 2. Retrospektivität

Wir führten eine retrospektive und monozentrische Studie durch. Durch die Retrospektivität der Studie können wichtige Informationen wie unerwünschte Medikamentenwirkungen möglicherweise fehlerhaft sein.

4. 4. 3. Heterogenität

Es handelt sich bei unserer Studienpopulation um eine heterogene Studiengruppe. Es lag ein breites Spektrum an Ätiologie der Lebererkrankungen vor. Die Ausprägungsgrade der Lebererkrankung variierten von CHILD-Stadien A bis C. Auch der Schweregrad der porto-PH war verteilt zwischen WHO-Klasse II bis IV. Einem Selektions-Bias traten wir mit der Durchführung von Subgruppenanalysen entgegen. Auf Grund der Patientenzahl von 26 Patienten ist dies jedoch fraglich aussagekräftig.

4. 4. 4. Fehlende Therapieleitlinien

Die Patienten wurden nach den zum Zeitpunkt der Studie gültigen Therapieleitlinien behandelt. Diese wurden auf Grund der Studienlage bei Patienten mit IPAH und PAH auf Grund von anderen assoziierten Erkrankungen jedoch nicht speziell für Patienten mit porto-PH entwickelt. Ein Therapiealgorithmus für Patienten mit porto-PH liegt bisher noch nicht vor.

4. 5. Ausblick

Bei der porto-PH handelt es sich um eine unterdiagnostizierte Entität. Ärzte sollten weiter für dieses Krankheitsbild sensibilisiert werden. Bei klinischer Symptomatik ist ein Screening bei Patienten mit Leberzirrhose auf vaskuläre Komplikationen zu diskutieren, so dass bei Bedarf eine gezielte Therapie begonnen werden kann.

In der Literatur liegen Hinweise vor, dass gerade auf Grund der bereits vorhandenen Leberinsuffizienz und der Komorbiditäten bei der porto-PH häufiger unerwünschte Medikamentenwirkungen auftreten. In Zukunft sollten unerwünschte Medikamentenwirkungen speziell dieser Entität weiter untersucht werden um die Therapie zu optimieren.

Es liegen viele Hinweise darauf vor, dass bei niedrigerer WHO-Klasse die bisher gängigen Verlaufsp Parameter nicht mehr so aussagekräftig sind. Es gilt daher gerade bei den leichteren PH-Formen, neue Kontrollparameter wie beispielsweise „Zeit zur klinischen Verschlechterung“ zu untersuchen. Auch in der Literatur gab es immer wieder Ansätze neue Studienendpunkte zu etablieren. Die Notwendigkeit einer längeren Studiendauer liegt vor um die Effektivität einer Therapie in niedrigeren WHO-Klassen zu objektivieren.

In der vorliegenden Studie lagen Hinweise darauf vor, dass die Ätiologie der porto-PH einen Hinweis auf den Ansprache-Grad einer Therapie geben kann. In Zukunft ist eine Untersuchung bezüglich der hierfür verantwortlichen Gründe interessant.

5. Summary

Porto-PH is a subclass of PAH with limited clinical data or treatment guidelines.

In this retrospective study we evaluated pulmonary vasoactive therapy in 33 porto-PH patients. According to our study vasoactive therapy in porto-PH patients was effective and demonstrated an acceptable safety profile. These data are comparable to results seen in patients with PAH associated with other causes. Improvement was seen in both physical activity and hemodynamical parameters. Combination therapy showed an additive effect.

Adverse effects were comparable with those seen in other entities of PAH. Especially liver function is to be considered and thoroughly monitored.

The effect of vasoactive therapy was seen in all functional classes. In functional class III and IV the effect was seen mainly in an improvement of the 6 Minute Walking Test and in functional class II and III mainly in an improvement of hemodynamic parameters.

A therapy effect could be assessed independent of the CHILD class.

The effect of therapy was independent of the type of liver disease. Patients with liver disease as a result of alcohol abuse seem to have had a slightly stronger benefit from vasoactive therapy.

According to therapeutic guidelines in other entities, oral monotherapy should be the initial regimen initiated in WHO class III. In case of clinical deterioration an adjunct combination therapy should be evaluated.

6. Zusammenfassung

Die porto-PH ist eine Untergruppe der PAH für die bisher nur wenige Studien zu einer möglichen Therapie vorliegen, so dass wir nicht auf eine Therapieleitlinie zurückgreifen können.

In der obigen Arbeit haben wir bei 33 Patienten mit porto-PH die Therapie evaluiert. Die bisher untersuchte pulmonalvasoaktive Therapie ist in unserer Studie bei Patienten mit porto-PH effektiv und sicher. Sie ist vergleichbar mit anderen Entitäten der PAH. Patienten unter Therapie verbessern sich sowohl hämodynamisch als auch klinisch im Vergleich zu Patienten ohne Therapie. Eine Kombinationstherapie zeigte bei Verschlechterung der Klinik einen additiven Effekt.

Unerwünschte Medikamentenwirkungen sind vergleichbar mit denen bei anderen Entitäten der PAH. Besonders zu beachten ist eine Verschlechterung der Leberfunktion, welche kontinuierlich kontrolliert werden muss.

Es liegt ein Effekt bei allen WHO-Klassen vor. Die Verbesserung spiegelt sich in den WHO-Klassen III und IV mehr in einer Verbesserung der WHO-Klasse und des 6-MGTs und in der WHO-Klasse II und III mehr in einer Verbesserung der Hämodynamik wieder.

Patienten profitieren in allen CHILD-Stadien und unabhängig von der zugrunde liegenden Lebererkrankung von der Therapie. Der größte Effekt liegt bei Patienten mit äthyltoxischer Genese der Lebererkrankung vor.

Entsprechend den Therapieempfehlungen bei anderen Entitäten der PH sollte ab WHO-Klasse III zunächst mit einer oralen Monotherapie begonnen werden. Bei klinischer Verschlechterung sollte eine Ergänzung im Sinne einer Kombinationstherapie in Betracht gezogen werden.

7. Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
6-MGT	6-Minuten-Geh-Test
ALK-1	Aktivin Rezeptor-ähnliche Kinase-1
ANOVA	Varianzanalyse
BMPR-II	Knochenmorphogenetischer Protein-Rezeptor-Typ-2
BNP	natriuretisches Peptid Typ-B
CHD	kongenitale Herzerkrankung
CI	Herzindex
cm	Zentimeter
CO	Herzzeitvolumen
CTD	Kollagenose
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
dl	Deziliter
dPAP	diastolischer pulmonalarterieller Druck
EKG	Elektrokardiogramm
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
FPAH	familiäre pulmonalarterielle Hypertonie
g	Gramm
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HRCT	hochauflösende Computertomographie
i.v.	intravenös
IPAH	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
Kg	Kilogramm
l	Liter
LA	linkes Atrium
LV	linker Ventrikel
m	Meter
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
n	Anzahl
NaCl	Natrium Chlorid
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
NIH	Nationales Gesundheitsinstitut
NO	Stickstoffmonoxid
NT-pro-BNP	N-terminales pro-natriuretisches Peptid Typ-B
p	Wahrscheinlichkeit
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	pulmonalarterieller Okklusionsdruck
PDE-5-i	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren
Peak VO ₂	maximale venöse Sauerstoffsättigung
PH	Pulmonale Hypertonie

Abkürzungsverzeichnis

pmol	Pikomol
Porto-PH	portopulmonale Hypertonie
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RA	rechtes Atrium
RAP	rechts-atrialer Druck
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	rechter Ventrikel
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TGF	transformierender Wachstumsfaktor
V	Vene
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
WHO	Welt-Gesundheits-Organisation
ZVD	zentralvenöser Druck

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Epidemiologie der Genese der PAH nach dem französischen nationalen Register.....	4
Abbildung 2: Histologie eines pulmonalen Gefäßes bei schwerer PAH im Vergleich zur normalen Gefäßstruktur.....	5
Abbildung 3: Leitlinien der Diagnostik modifiziert nach dem Algorithmus des Nationalen Instituts für Gesundheit (NIH) für die PAH	7
Abbildung 4: Typische Veränderungen des Röntgenbilds und des EKGs bei PAH.....	8
Abbildung 5: Echokardiographie bei PAH	8
Abbildung 6: Therapie Algorithmus der pulmonalarteriellen Hypertonie.....	14
Abbildung 7: Bestimmung der Katheterposition anhand des Druckkurvenprofils.....	20
Abbildung 8: 6-MGT unter pulmonalvasoaktiver Therapie	28
Abbildung 9: mPAP unter pulmonalvasoaktiver Therapie	29
Abbildung 10: PVR unter pulmonalvasoaktiver Therapie	30
Abbildung 11: 6-MGT unter Kombinationstherapie.....	33
Abbildung 12: mPAP unter Kombinationstherapie	33
Abbildung 13: PVR unter Kombinationstherapie	34
Abbildung 14: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse II.....	37
Abbildung 15: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse III	38
Abbildung 16: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse IV	38
Abbildung 17: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse II	39
Abbildung 18: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse III.....	40
Abbildung 19: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse IV.....	40
Abbildung 20: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse II.....	41
Abbildung 21: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse III.....	42
Abbildung 22: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse IV	42
Abbildung 23: 6-MGT unter Therapie im CHILD-Stadium A	44
Abbildung 24: 6-MGT unter Therapie im CHILD-Stadium B und C.....	45
Abbildung 25: mPAP unter Therapie im CHILD-Stadium A.....	46
Abbildung 26: mPAP unter Therapie im CHILD-Stadium B und C	46
Abbildung 27: PVR unter Therapie im CHILD-Stadium A	47
Abbildung 28: PVR unter Therapie im CHILD-Stadium B/C.....	48
Abbildung 29: 6-MGT unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung.....	50
Abbildung 30: 6-MGT unter Therapie bei viraler Lebererkrankung	50
Abbildung 31: 6-MGT unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung	51
Abbildung 32: mPAP unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung.....	52
Abbildung 33: mPAP unter Therapie bei viraler Lebererkrankung.....	52
Abbildung 34: mPAP unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung.....	53
Abbildung 35: PVR unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung	54
Abbildung 36: PVR unter Therapie bei viraler Lebererkrankung.....	54
Abbildung 37: PVR unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung.....	55
Abbildung 38: 6-MGT ohne Therapie	58
Abbildung 39: mPAP ohne Therapie	58
Abbildung 40: PVR ohne Therapie.....	59
Abbildung 41: Therapiealgorithmus der porto-PH	79

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prognostische Parameter der PAH 10

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der porto-PH 11

Tabelle 3: Klassifikation des funktionellen Status der PH nach der WHO 17

Tabelle 4: Child-Pugh-Kriterien zur Schweregradeinteilung der Leberzirrhose 18

Tabelle 5: Direkte Messgrößen des Pulmonalkatheters und ihre Normwerte 20

Tabelle 6: Indirekte Messgrößen des Pulmonalkatheters und ihre Normwerte 21

Tabelle 7: Laborparameter in den entsprechenden CHILD-Stadien 25

Tabelle 8: WHO-Klasse unter pulmonalvasoaktiver Therapie 28

Tabelle 9: 6-MGT unter pulmonalvasoaktiver Therapie 28

Tabelle 10: mPAP unter pulmonalvasoaktiver Therapie 29

Tabelle 11: PVR unter pulmonalvasoaktiver Therapie 29

Tabelle 12: CO und SvO₂ unter pulmonalvasoaktiver Therapie 30

Tabelle 13: Laborchemische Parameter unter pulmonalvasoaktiver Therapie 30

Tabelle 14: Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte unter pulmonalvasoaktiver Therapie 31

Tabelle 15: WHO-Klasse unter Kombinationstherapie 32

Tabelle 16: 6-MGT unter Kombinationstherapie 32

Tabelle 17: mPAP unter Kombinationstherapie 33

Tabelle 18: PVR unter Kombinationstherapie 34

Tabelle 19: CO und SvO₂ unter Kombinationstherapie 34

Tabelle 20: Laborchemische Parameter unter Kombinationstherapie 35

Tabelle 21: Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte unter Kombinationstherapie 35

Tabelle 22: WHO-Klasse unter Therapie in Abhängigkeit von der WHO-Klasse 36

Tabelle 23: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse II 36

Tabelle 24: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse II 37

Tabelle 25: 6-MGT unter Therapie in der WHO-Klasse IV 38

Tabelle 26: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse II 39

Tabelle 27: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse III 39

Tabelle 28: mPAP unter Therapie in der WHO-Klasse IV 40

Tabelle 29: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse II 41

Tabelle 30: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse III 41

Tabelle 31: PVR unter Therapie in der WHO-Klasse IV 42

Tabelle 32: WHO-Klasse unter Therapie in Abhängigkeit vom CHILD-Stadium 44

Tabelle 33: 6-MGT unter Therapie im CHILD-Stadium A 44

Tabelle 34: 6-MGT unter Therapie im CHILD-Stadium B/C 45

Tabelle 35: mPAP unter Therapie im CHILD-Stadium A 45

Tabelle 36: mPAP unter Therapie im CHILD-Stadium B/C 46

Tabelle 37: PVR unter Therapie im CHILD-Stadium A 47

Tabelle 38: PVR unter Therapie im CHILD-Stadium B/C 47

Tabelle 39: WHO-Klasse unter Therapie in Abhängigkeit von der Genese der Lebererkrankung 49

Tabelle 40: 6-MGT unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung 49

Tabelle 41: 6-MGT unter Therapie bei viraler Lebererkrankung 50

Tabelle 42: 6-MGT unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung 51

Tabelle 43: mPAP unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung 51

Tabelle 44: mPAP unter Therapie bei viraler Lebererkrankung 52

Tabelle 45: mPAP unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung 53

Tabelle 46: PVR unter Therapie bei äthyltoxischer Lebererkrankung 53

Tabelle 47: PVR unter Therapie bei viraler Lebererkrankung 54

Tabelle 48: PVR unter Therapie bei sonstiger Genese der Lebererkrankung 55

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 49: Charakteristika der Patienten mit versus ohne Therapie.....	56
Tabelle 50: WHO-Klasse ohne Therapie	57
Tabelle 51: 6-MGT ohne Therapie.....	57
Tabelle 52: mPAP ohne Therapie	58
Tabelle 53: PVR ohne Therapie	59
Tabelle 54: CO und SvO ₂ ohne Therapie.....	59
Tabelle 55: Parameter der Child-Pugh-Klassifikation ohne Therapie	59
Tabelle 56: Hämoglobin- und Thrombozyten-Werte ohne Therapie.....	60
Tabelle 57: Randomisierte Studien der pulmonalvasoaktiven Therapie.....	65
Tabelle 58: Randomisierte Studien der pulmonalvasoaktiven Therapie.....	66
Tabelle 59: Studien bei porto-PH.....	71
Tabelle 60: Studien bei porto-PH.....	72

10. Literaturverzeichnis

1. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):111-7.
2. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC, Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest.* 2002 Aug;122(2):524-7.
3. Austin MJ, McDougall NI, Wendon JA, Sizer E, Knisely AS, Rela M, et al. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2008 Mar;14(3):287-91.
4. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000 Mar 21;132(6):425-34.
5. Barst RJ. Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Jan;8(1):95-109.
6. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 16;47(10):2049-56.
7. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Feb 15;169(4):441-7.
8. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 18;41(12):2119-25.
9. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest.* 2002 Jun;121(6):1860-8.
10. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):296-302.
11. Bremer HC, Kreisel W, Roecker K, Dreher M, Koenig D, Kurz-Schmieg AK, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors lower both portal and pulmonary pressure in portopulmonary hypertension: a case report. *J Med Case Reports.* 2007;1:46.
12. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest.* 2003 Feb;123(2):562-76.
13. Callejas Rubio JL, Salmeron Escobar J, Gonzalez-Calvin J, Ortego Centeno N. Successful treatment of severe portopulmonary hypertension in a patient with Child C cirrhosis by sildenafil. *Liver Transpl.* 2006 Apr;12(4):690-1.
14. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
15. Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Apr;24(4):498-500.

16. Deibert P, Bremer H, Roessle M, Kurz-Schmieg AK, Kreisel W. PDE-5 inhibitors lower portal and pulmonary pressure in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):220-1.
17. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1997 Feb;36(2):239-43.
18. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med*. 1954 Mar;30(3):195-207.
19. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, Ludwig J, Dykoski RK, Edwards JE. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol*. 1987 Dec;10(6):1233-8.
20. Er F, Erdmann E. [The pulmonary artery catheter]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Apr;134(15):753-6.
21. Ersch J, Banziger O, Braegger C, Arbenz U, Stallmach T. An infant with pulmonary hypertension due to a congenital porto-caval shunt. *Eur J Pediatr*. 2002 Dec;161(12):660-2.
22. Finley DS, Lugo B, Ridgway J, Teng W, Imagawa DK. Fatal variceal rupture after sildenafil use: report of a case. *Curr Surg*. 2005 Jan-Feb;62(1):55-6.
23. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*. 1997 Sep;112(3):714-21.
24. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):529-35.
25. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):48-54.
26. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2894-903.
27. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
28. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 1;39(9):1496-502.
29. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008 Jun 10;117(23):3010-9.
30. Galie N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.
31. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Dec;25(24):2243-78.

32. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jul 2;42(1):158-64.
33. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002 Apr 2;136(7):515-22.
34. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993 Jun 17;328(24):1732-9.
35. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Ann Intern Med.* 1999 Jun 15;130(12):995-1004.
36. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 2: The Bayes factor. *Ann Intern Med.* 1999 Jun 15;130(12):1005-13.
37. Gough MS, White RJ. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary arterial hypertension. *Liver Transpl.* 2009 Jan;15(1):30-6.
38. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail.* 2009 Nov;2(6):549-55.
39. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology.* 1991 Feb;100(2):520-8.
40. Halank M, Kolditz M, Miehle S, Schiemanck S, Schmeisser A, Hoeffken G. Combination therapy for portopulmonary hypertension with intravenous iloprost and oral bosentan. *Wien Med Wochenschr.* 2005 Aug;155(15-16):376-80.
41. Halank M, Miehle S, Hoeffken G, Schmeisser A, Schulze M, Strasser RH. Use of oral endothelin-receptor antagonist bosentan in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 2004 Jun 15;77(11):1775-6.
42. Hatano S ST. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. 1975:7-45.
43. Hemnes AR, Robbins IM. Sildenafil monotherapy in portopulmonary hypertension can facilitate liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Jan;15(1):15-9.
44. Herold G. *Innere Medizin.* 2011:536.
45. Hertz MI, Mohacsi PJ, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Deng MC, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the Twentieth Annual Reports--2003. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Jun;22(6):610-5.
46. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J.* 1998 May;11(5):1153-66.
47. Hinterhuber L, Graziadei IW, Kahler CM, Jaschke W, Vogel W. Endothelin-receptor antagonist treatment of portopulmonary hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Nov;2(11):1039-42.
48. Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005 Mar;25(3):502-8.
49. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2004 May 1;363(9419):1461-8.
50. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005 Nov;26(5):858-63.
51. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1866-70.

52. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004 Sep;24(3):353-9.
53. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023-30.
54. Jison ML, Gladwin MT. Hemolytic anemia-associated pulmonary hypertension of sickle cell disease and the nitric oxide/arginine pathway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 1;168(1):3-4.
55. Kahler CM, Graziadei I, Wiedermann CJ, Kneussl MP, Vogel W. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr*. 2000 Jul 28;112(14):637-40.
56. Kato H, Katori T, Nakamura Y, Kawarasaki H. Moderate-term effect of epoprostenol on severe portopulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2003 Jan-Feb;24(1):50-3.
57. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, Kaplan S, Archer-Chicko CL, Kimmel SE, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*. 2005 Sep;11(9):1107-11.
58. Kett DH, Acosta RC, Campos MA, Rodriguez MJ, Quartin AA, Schein RM. Recurrent portopulmonary hypertension after liver transplantation: management with epoprostenol and resolution after retransplantation. *Liver Transpl*. 2001 Jul;7(7):645-8.
59. Kramer MR, Valantine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1994 Mar 1;73(7):494-500.
60. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):641-8.
61. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2):174-82.
62. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000 Jul;6(4):443-50.
63. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):580-6.
64. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 1997 Feb 27;63(4):604-6.
65. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest*. 1997 Oct;112(4):980-6.
66. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Oct;120(4):849-56.
67. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet*. 2001 Jan;68(1):92-102.
68. Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, Hockerstedt K. Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Jul;10(7):945-50.

69. Mantz FA, Jr., Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol.* 1951 Jul;52(1):91-7.
70. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
71. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Feb;41(2):293-9.
72. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension--advances in medical and surgical interventions. *J Heart Lung Transplant.* 1998 Aug;17(8):739-43.
73. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):322-9.
74. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996 May 1;124(9):820-4.
75. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte H, et al. [Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation - recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Oct;135 Suppl 3:S78-86.
76. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E, et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation.* 1989 Nov;80(5):1207-21.
77. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation.* 1989 Nov;80(5):1198-206.
78. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006 Jan;130(1):120-6.
79. Rafanan AL, Maurer J, Mehta AC, Schilz R. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest.* 2000 Nov;118(5):1497-500.
80. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg.* 1997 Sep;3(5):494-500.
81. Ramsay MA, Spikes C, East CA, Lynch K, Hein HA, Ramsay KJ, et al. The perioperative management of portopulmonary hypertension with nitric oxide and epoprostenol. *Anesthesiology.* 1999 Jan;90(1):299-301.
82. Rich S, Dodin E, McLaughlin VV. Usefulness of atrial septostomy as a treatment for primary pulmonary hypertension and guidelines for its application. *Am J Cardiol.* 1997 Aug 1;80(3):369-71.
83. Romberg. Ueber Sklerose der Lungenarterien. *Dtsch Archiv Klein Med* 1891. 1891;48:197-206.
84. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):896-903.

-
85. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990 Apr 1;112(7):485-91.
86. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 1;164(9):1682-7.
87. Schroeder RA, Rafii AA, Plotkin JS, Johnson LB, Rustgi VK, Kuo PC. Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 2000 Aug 15;70(3):548-50.
88. Sheikh RA, Yasmeeen S, Prindiville TP. Hemorrhoidal bleeding associated with sildenafil. *Am J Gastroenterol.* 2001 Aug;96(8):2518-9.
89. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 15;165(6):800-4.
90. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003 Jul;124(1):247-54.
91. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1998 Aug;12(2):265-70.
92. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):3105-11.
93. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 21;40(4):780-8.
94. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, Merritt WT, Klein AS, Thuluvath PJ, et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with preoperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transpl.* 2001 Aug;7(8):745-9.
95. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol.* 2005 Mar;100(2):131-8.
96. Tempe DK, Datt V, Datta D. Bosentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Ann Card Anaesth.* 2008 Jul-Dec;11(2):139-40; author reply 40.
97. Thomson J, Machado R, Pauciulo M, Morgan N, Yacoub M, Corris P, et al. Familial and sporadic primary pulmonary hypertension is caused by BMPR2 gene mutations resulting in haploinsufficiency of the bone morphogenetic protein type II receptor. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Feb;20(2):149.
98. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):325-34.
99. Wang YW, Lin HC, Yang YY, Hou MC, Lee SD. Sildenafil decreased pulmonary arterial pressure but may have exacerbated portal hypertension in a patient with cirrhosis and portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol.* 2006 Jun;41(6):593-7.
100. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Yamashita K, Yokoyama T, Tran QK, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 May;71(5):398-402.
101. Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001 Sep 11;104(11):1218-22.

102. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, Keogh AM, Scroope F, Penny R, et al. Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000 Jul 25;102(4):411-8.
103. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tudor RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2001 Jan 19;88(1):E2-E11.
104. Zhao L, Mason NA, Strange JW, Walker H, Wilkins MR. Beneficial effects of phosphodiesterase 5 inhibition in pulmonary hypertension are influenced by natriuretic Peptide activity. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):234-7.

11. Publikationsverzeichnis

1. Steveling E, Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Olschewski H, Ghofrani HA, Seeger W. Portopulmonale Hypertonie: Klinische Charakteristika und Ansprechen auf pulmonal vasoaktive Therapie. Präsentiert in der Poster Session auf dem Kongress der DGIM. Wiesbaden;2006.
2. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Steveling E, Kreckel A, Gall H, Thamm M, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. P3789: Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. Präsentiert in der Poster Session auf dem jährlichen, internationalen Kongress der ERS. München;2006.
3. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. Eur Respir J 2006; 28: 563-7.
4. Steveling E, Atta J, Stowasser M, Reichenberger F. Belastungsdyspnoe und Leukozytose. Der Pneumologe. Volume 6, Number 3, 172-5.

12. Ehrenwörtliche Erklärung

„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. 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, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. 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 an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum

Unterschrift

13. Danksagung

Obwohl das Verfassen von Texten die Arbeit eines einzelnen ist, so schreibt doch keiner alleine. Daher möchte ich an dieser Stelle all denen herzlich danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein Dank gilt vor allem meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Frank Reichenberger, der mir mit viel Geduld und Kompetenz zur Seite stand. Weiterhin möchte ich mich bei dem Team der Pneumologie bedanken für die gute, abwechslungsreiche und herzliche Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt zudem meinem privatem Umfeld, allen voran meinen Eltern, die mir mit Korrekturlesen und guten Ratschlägen zur Seite gestanden haben. Meinem Großvater und meinen Geschwistern danke ich für die liebevolle Unterstützung.