

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Über die prognostische Wertigkeit von Körpergewichtsschwankungen in der pulmonal-arteriellen Hypertonie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Flemming Meyer
aus Hamburg

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.12.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Christoph Sinning

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Hans F. E. Klose

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Klassifikation	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Pathophysiologie.....	2
1.4 Therapie und Lebensqualität.....	3
1.5 Ökonomische Last	4
1.6 Prognosebestimmende Risikofaktoren	4
1.6.1 Unbeeinflussbare Faktoren	4
1.6.2 Allgemeine klinische Faktoren.....	5
1.6.3 Funktionsklasse.....	6
1.6.4 Sechs-Minuten-Gehstrecke	7
1.6.5 Spiroergometrie	7
1.6.6 Lungenfunktion	8
1.6.7 Echokardiographie.....	8
1.6.8 Laborparameter	9
1.6.9 Rechtsherzkatheter (RHK)	10
1.6.10 Integration der Risikofaktoren.....	11
1.7 Einfluss des Gewichts	14
1.7.1 Übergewicht.....	14
1.7.2 Untergewicht.....	15
1.7.3 Gewichtsschwankungen.....	16
1.8 Fragestellung	16
2. Methoden.....	17
2.1 Studienkollektiv	17
2.2 Methodik.....	18
2.3 Statistik.....	20
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Charakteristika / Deskription	23
3.2 Korrelationen von ARV mit prognostischen Determinanten.....	31

3.3 Prognostische Aussagekraft von ARV: kategorial.....	31
3.4 Prognostische Aussagekraft von ARV: kontinuierlich, zeitabhängig.....	34
3.5 Prognostische Aussagekraft von ARV: kontinuierlich, nicht zeitabhängig.....	35
3.6 Subgruppe: Inzidente Patienten.....	36
4. Diskussion.....	37
4.1 Methodendiskussion.....	38
4.1.1 Datenerhebung und Analyse.....	38
4.1.2 Erfassung von Gewichtsschwankungen.....	39
4.2 Ergebnisdiskussion.....	40
4.2.1 Patientenkollektiv.....	40
4.2.2 Adipositas-Paradoxon.....	42
4.2.3 Gewichtsschwankungen.....	43
4.3 Ausblick.....	46
5. Zusammenfassung.....	47
6. Abkürzungsverzeichnis.....	48
7. Literaturverzeichnis.....	50
8. Anhang.....	62
9. Danksagung.....	73
10. Lebenslauf.....	74
11. Eidesstattliche Versicherung.....	75

1. Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert über einen in Ruhe im Rechtsherzkatheter (RHK) gemessenen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) >20 mmHg. Wenn zusätzlich ein pulmonal-arterieller Wedge-/Verschlussdruck (PAWP) ≤15 mmHg als indirektes Maß für den Druck im linken Vorhof und ein pulmonal-vaskulärer Widerstand (PVR) ≥3 Wood-Einheiten (WU) vorliegen, spricht man von einer präkapillären oder pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH). (Simonneau et al. 2019)

Mittels dieser Parameter und weiterer Faktoren wie zugrundeliegender oder assoziierter Erkrankungen, genetischer Prädisposition, angeborener Defekte oder akuter Vasoreagibilität lassen sich aktuell fünf Hauptgruppen der PH mit bis zu sieben Untergruppen differenzieren. (Tab. 1)

Tabelle 1. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie				
WHO-Gruppe 1	WHO-Gruppe 2	WHO-Gruppe 3	WHO-Gruppe 4	WHO-Gruppe 5
PAH	PH infolge Linksherzerkrankung	PH infolge Lungenerkrankung und / oder Hypoxie	PH infolge pulmonal-arterieller Obstruktion	PH mit unklarem und / oder multifaktoriellem Mechanismus
1.1 Idiopathisch	2.1 Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF	3.1 Obstruktive Lungenerkrankungen	4.1 CTEPH	5.1 Hämatologische Erkrankungen
1.2 Hereditär	2.2 Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF	3.2 Restriktive Lungenerkrankungen	4.2 Andere pulmonal-arterielle Obstruktionen	5.2 Systemische und metabolische Erkrankungen
1.3 Drogen- und Toxin-induziert	2.3 Herzklappenfehler	3.3 Andere mit gemischt restriktiv-obstruktivem Muster		5.3 Andere
1.4 assoziiert mit	2.4 Angeborene / erworbene kardiovaskuläre Zustände, die zu post-kapillärer PH führen	3.4 Hypoxie ohne Lungenerkrankung		5.4 Komplexe angeborene Herzfehler
1.4.1 Bindegewebserkrankungen		3.5 Fehlentwicklungen der Lunge		
1.4.2 HIV-Infektion				
1.4.3 Portaler Hypertonie				
1.4.4 Angeborenen Herzfehlern				
1.4.5 Schistosomiasis				
1.5 mit Langzeit-Therapieansprechen auf Calciumkanalblocker				
1.6 mit klaren Anzeichen venöser / kapillärer Beteiligung (PVOD/PCH)				
1.7 Persistierende PH des Neugeborenen				
WHO: Weltgesundheitsorganisation; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; HIV: humanes Immundefizienzvirus; PVOD: pulmonale veno-okklusive Erkrankung; PCH: pulmonale kapilläre Hämangiomasose; PH: pulmonale Hypertonie; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie				
Modifiziert nach „Table 2: Updated clinical classification of pulmonary hypertension (PH)“ aus Simonneau et al. 2019				

1.2 Epidemiologie

Schätzungen zufolge ist nahezu ein Prozent der Weltbevölkerung von der PH betroffen. Bei den über 65-Jährigen steigt dieser Anteil auf bis zu zehn Prozent an. Davon entfällt der Großteil auf Patienten mit sekundären PH-Formen (WHO-Gruppen zwei und drei) durch die weltweit hohe Prävalenz an Linksherz- und chronischen Lungenerkrankungen. Die PAH als seltenere Untergruppe besitzt eine jährliche Inzidenz in den Industrienationen von 1,1-7,6 Fällen pro 1.000.000 Erwachsene bei einer Prävalenz von 6,6-26 Erkrankten pro Million. (Hoepfer et al. 2016a) Die jährliche Inzidenz in Deutschland lag im Jahr 2014 bei 3,9 Neuerkrankten pro 1.000.000 Erwachsene und die Prävalenz bei 25,9 Erkrankten pro Million. (Hoepfer et al. 2016b)

Ursprünglich ging man davon aus, dass die PAH im Gegensatz zu den sekundären PH-Formen hauptsächlich jüngere Menschen unter 50 Jahren – dabei vor allem Frauen – betreffe. (Rich et al. 1987) Dies umfasst nach neueren Erkenntnissen vor allem die Patienten mit hereditärer PH und bildet den ersten Gipfel einer zweigipfligen Verteilung. (Hoepfer et al. 2016a) Neuere Daten aus Europa bestätigten diesen Phänotyp und konnten zudem zeigen, dass es sich bei den meist betroffenen Frauen abseits der PAH um Nichtraucherinnen ohne wesentliche Komorbiditäten handelt. Dies ist allerdings mit 13% die kleinste Gruppe der an PAH Erkrankten. (Hoepfer et al. 2020)

Inzwischen liegt das Alter bei Diagnose in den USA und Europa aber häufig und damit dem zweiten Gipfel entsprechend bei über 65 Jahren. (Hoepfer et al. 2016a) Diese Gruppe teilt sich in zwei wesentliche Phänotypen. Der eine Phänotyp beschreibt eine fast ausschließlich weibliche Gruppe Nie-Raucherinnen mit Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus (DM) oder Adipositas, aber guter Lungenfunktion, welche insgesamt etwa ein Drittel aller PAH-Patienten ausmachen. Der andere Typ bildet eine vorwiegend männliche Gruppe von Rauchern mit ebenfalls vorhandenen Komorbiditäten, hingegen jedoch reduzierter Lungenfunktion ab. Diese machen etwa die Hälfte aller PAH-Patienten aus. (Hoepfer et al. 2020)

Auch in Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2014 passend zu der phänotypischen Verteilung bei 64 Jahren. (Hoepfer et al. 2016b) In einer alternden Gesellschaft zeigt dies auch die Bedeutsamkeit dieser an sich seltenen Erkrankung.

1.3 Pathophysiologie

Nachdem der deutsche Internist Ernst von Romberg bereits 1891 zum ersten Mal die „Sklerose der Lungenarterien“ pathologisch beschrieb, wurde 1951 auch das klinische Bild unter dem Namen der „primären pulmonalen Hypertonie“ geprägt (Dresdale et al. 1951).

Besonders in den letzten Jahren sind aber große Fortschritte in der pathophysiologischen Grundlagenforschung gelungen. So wird heute das Zusammenwirken von Gefäßentzündungen, Ionenkanalerkrankungen, hypoxischer Vasokonstriktion, Genetik, Epigenetik und metabolischer Dysfunktion von Glukose- und Fettsäureoxidation diskutiert, was im Verlauf zu schwerem Gefäßumbau und Verlust vor allem präkapillärer Gefäße führt. (Olschewski et al. 2018)

Vereinfacht dargestellt führen oben genannte Faktoren zu einer angioproliferativen Erkrankung mit pathologischem Umbau („Remodelling“) der kleinen Arterien. (Tuder et al. 2013) Mit im Verlauf dadurch weiter ansteigendem PVR kommt es zu starker Abnahme der kardiopulmonalen Belastbarkeit, zunehmender Dyspnoe, Ödemen und schlussendlich zum Rechtsherzversagen (RHV). (Vonk-Noordegraaf et al. 2013) Letzteres stellt auch die Haupttodesursache der PAH dar. (Hoepfer et al. 2017; Gall et al. 2017)

1.4 Therapie und Lebensqualität

Mithilfe von mittlerweile fünf PAH-spezifischen Medikamentenklassen sollen der oben beschriebene Verlauf verhindert und Symptome gemindert werden. Dabei kommen heutzutage Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostacyclin-Analoga, Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten und lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren zum Einsatz. (Hoepfer et al. 2016c) So lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate vor dem Einsatz der PH-spezifischen Medikation in den 1980er Jahren noch bei ca. 34%. (D'Alonzo et al. 1991) Außerdem haben PAH-Patienten eine deutlich eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life – HRQoL). Dies betrifft dabei nicht nur das körperliche, sondern auch das mentale Wohlbefinden (Taichman et al. 2005; Vanhoof et al. 2014) und wirkt sich ebenfalls negativ auf die Überlebensrate aus. (Mathai et al. 2016)

Durch die vor allem vasodilatatorisch wirkende Medikation konnte zum einen die körperliche Symptomatik und damit die HRQoL verbessert werden, wobei noch unklar ist, inwieweit sich die Effekte auch auf psychischer Ebene auswirken. (Rival et al. 2014) Zum anderen wurde die Fünf-Jahres-Überlebensrate zwar auf etwa 60% erhöht. (Benza et al. 2012; Farber et al. 2015; Gall et al. 2017) Insgesamt bleibt somit aber trotz Verbesserungen die Gesamtprognose schlecht und die Erkrankung medikamentös unheilbar. So zeigten auch neuere Daten aus dem Zeitraum 2010 bis 2019, dass sich zuletzt trotz einer deutlichen Zunahme von medikamentösen Kombinationstherapien das Drei-Jahres-Überleben in diesem Zeitraum nicht signifikant verbessert hat. (Hoepfer et al. 2022b)

Insbesondere Patienten mit weit fortgeschrittener PAH in schlechtem funktionellem und hämodynamischem Zustand profitieren bei vergleichbarem Therapieregime deutlich

weniger von der medikamentösen Therapie. (Hoepfer et al. 2017) Reziprok konnte gezeigt, dass insbesondere junge, abgesehen von der PAH gesunde Patienten am besten auf die spezifische Therapie ansprechen, jedoch den kleinsten Anteil der PAH-Patienten ausmachen. (Hoepfer et al. 2020) Als Ultima Ratio bleibt deswegen in besonders schweren Fällen nur die Lungentransplantation (LTx) als therapeutische Option. Daher sind eine individuelle Risikostratifizierung und engmaschige Beobachtung der Patienten obligat, um die Schwere der Erkrankung einschätzen zu können und rechtzeitig Entscheidungen über diagnostisches und therapeutisches Vorgehen zu treffen. (Galiè et al. 2015)

1.5 Ökonomische Last

Die erwähnten spezifischen Medikamente gehen jedoch auch mit deutlich erhöhten Kosten einher. So betragen in den USA die jährlichen Kosten pro Patienten zwischen 25.000 und 250.000 US\$ für nur eines der Medikamente, wobei meist Kombinationstherapien empfohlen sind. (Burger et al. 2017) Einen weiteren Kostenpunkt stellen die häufigen Hospitalisationen dar. Trotz Fortschritten bei der Medikation konnte die Sterblichkeit im Krankenhaus und die Aufenthaltsdauer in der letzten Dekade nicht reduziert werden, während sich die Kosten pro Aufenthalt in den USA inflationsbereinigt um das 1,6-fache erhöhten (16.800 US\$ in 2007 vs 27.000 US\$ in 2016). (Chaturvedi et al. 2020)

In einer kleineren deutschen Studie wurden direkte Kosten von im Mittel 47.424€ pro Patienten und Jahr berechnet mit einem beobachteten Maximum von etwa 350.000€. Außerdem steigen die Kosten mit zunehmender klinischer Verschlechterung. (Wilkens et al. 2010) Die Schwere der PAH konnte sogar als Hauptdeterminante für steigende Kosten (Odds Ratio (OR) 2,46) identifiziert werden. (Morrisroe et al. 2019) Dies unterstreicht nochmals die Bedeutsamkeit der effizienten Risikostratifizierung mit rechtzeitiger Therapieanpassung aus einer ökonomischen Perspektive.

1.6 Prognosebestimmende Risikofaktoren

Als Grundlage der Risikostratifizierung wurde bereits eine Vielzahl an Risikofaktoren identifiziert und bewertet. Die für diese Arbeit relevanten und generell am häufigsten erhobenen Parameter sollen im Folgenden dargestellt werden.

1.6.1 Unbeeinflussbare Faktoren

Je nach Studie konnte gezeigt werden, dass die Mortalität oberhalb eines Alters von 50 bis 60 Jahren bis zu doppelt so hoch ist wie die jüngerer Erkrankter. (Benza et al. 2010; Gall et

al. 2017; Thenappan et al. 2010; Humbert et al. 2010) Dies ist besonders in Hinblick auf die steigende Prävalenz in den hohen Altersgruppen zu beachten.

Darüber hinaus ist eine positive Familienanamnese für PAH prognostisch ungünstig (Hazard Ratio (HR) 2,17). (Benza et al. 2010; Galiè et al. 2015)

Dies gilt auch für das Geschlecht. So wurde für männliche Patienten ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko nachgewiesen (HR 1,29-2,2), während sich das weibliche Geschlecht sogar protektiv auf das Überleben auswirken kann. (Benza et al. 2010; Humbert et al. 2010; Gall et al. 2017)

Ebenso wichtig ist die Ätiologie: Sowohl PAH-Patienten mit Bindegewebserkrankungen (CTD-PAH) als auch Patienten mit assoziierter portaler Hypertonie (PoPH) haben ein niedrigeres Sieben-Jahres-Überleben als Patienten mit idiopathischer PAH (IPAH) (entsprechend 35,5% und 29,3% vs. 56,5%). Entgegengesetzt verhält es sich bei PAH-Patienten aufgrund einer Infektion mit dem Humanen Immunodefizienzvirus (HIV) oder einem angeborenen Herzfehler (entsprechend 63,8% und 67,3%). (Benza et al. 2012a)

1.6.2 Allgemeine klinische Faktoren

Anamnestisch sollten vor allem das Auftreten schwerer Symptome wie Brustschmerzen, Arrhythmien, Hämoptysen und Synkopen erfragt werden. (Galiè et al. 2015) Außerdem müssen mortalitätssteigernde Komorbiditäten wie eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), DM oder eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) evaluiert werden (entsprechend HR 1,59; 1,71; 1,9). (Poms et al. 2013; Farber et al. 2015; Lewis et al. 2020; Benza et al. 2010) Eine Herzfrequenz (HF) >92 Schläge pro Minute und ein systolischer Blutdruck (SBP) <110 mmHg gelten zudem als prognostisch ungünstig (entsprechend HR 1,39; 1,67). (Benza et al. 2010) Weitere Risikofaktoren aus der körperlichen Untersuchung sind Zyanose, Jugularvenenstauung, Ödeme, Aszites und Pleuraergüsse als Zeichen des Fortschreitens der Rechtsherzbelastung. (Galiè et al. 2015)

Besonders letztere Zeichen sollten genauestens beachtet und weiter evaluiert werden, da das Rechtsherzversagen die Hauptursache für Hospitalisierungen darstellt. (Sitbon et al. 2002) Insbesondere die erste PAH-bedingte Hospitalisierung nach Diagnosestellung geht verglichen mit nicht-PAH-bedingter oder gar keiner Hospitalisierung mit mehr Komorbiditäten, schlechterem funktionellem und hämodynamischem Zustand sowie niedrigerem Drei-Jahres-Überleben einher (entsprechend 56,8%; 67,8%; 77,8%). (Burger et al. 2014) Jede weitere Hospitalisierung ist darüber hinaus mit einer erhöhten 90-Tage-Mortalität und erhöhtem Risiko für die Notwendigkeit einer LTx assoziiert, wenn eine Atemfrequenz >20 Atemzüge pro Minute, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, eine

glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <45 mL/min/1,73m² oder eine Serum-Natriumkonzentration ≤136 mEq/L vorliegen. (Haddad et al. 2011)

Allgemein ist jede klinische Verschlechterung (Clinical Worsening – CW) auch mit einem schlechteren Überleben assoziiert (HR 2,56-6,55). (Frost et al. 2013; McLaughlin et al. 2018) In Studien wird CW häufig als ein kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung, Verschlechterung der Funktionsklasse, Abnahme der Sechs-Minuten-Gehstrecke (s.u.), Therapieeskalation und weiteren variablen Faktoren definiert.

All dies unterstreicht die Wichtigkeit, schon geringgradige Verschlechterungen des klinischen Zustandes eines PAH-Patienten frühzeitig zu erkennen, um einer möglichen weiteren Zuspitzung rechtzeitig entgegenwirken zu können.

1.6.3 Funktionsklasse

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden vier Funktionsklassen (FC) definiert. (Tab. 2) Diese teilen die körperliche Funktionsfähigkeit anhand der Belastbarkeit bei alltäglichen Aktivitäten und daraus resultierenden Symptomen ein. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass diverse Komorbiditäten die FC beeinflussen können. Außerdem gilt sie als subjektiver Parameter, dem eine hohe Interobserver-Variabilität nachgewiesen werden konnte. (Taichman et al. 2009)

Tabelle 2. Funktionale Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation bei pulmonaler Hypertonie (PH)	
Klasse I	PH-Patienten ohne Einschränkungen körperlicher Aktivität. Alltägliche Aktivitäten führen nicht zu Dyspnoe, Erschöpfung, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse II	PH-Patienten mit leichten Einschränkungen körperlicher Aktivität. In Ruhe beschwerdefrei, aber alltägliche Aktivitäten führen zu oben genannten Symptomen.
Klasse III	PH-Patienten mit deutlichen Einschränkungen körperlicher Aktivität. In Ruhe beschwerdefrei, aber leichte Aktivität führt zu oben genannten Symptomen.
Klasse IV	PH-Patienten, unfähig jegliche Aktivität ohne Symptome auszuführen, mit manifesten Zeichen des Rechtsherzversagens. Dyspnoe und/oder Erschöpfung können bereits in Ruhe bestehen. Jegliche körperliche Aktivität verschlimmert diese.
Modifiziert nach „Functional Assessment“ aus Rich 1998	

Dennoch konnte gezeigt werden, dass die FC III und IV mit erhöhter Mortalität einhergehen, während die FC I als protektiver Faktor zu werten ist (entsprechend HR 1,4; 3,1; 0,4). (Benza et al. 2010) Des Weiteren korreliert die FC mit anderen relevanten Parametern wie

Sechs-Minuten-Gehstrecke, NT-proBNP (s.u.) und Hämodynamik (Souza et al. 2007) und ist bei Hospitalisierten schlechter. (Burger et al. 2014)

Auch für Verlaufserhebungen zeigte man, dass sich das Fünf-Jahres-Überleben signifikant unterscheidet, je nachdem, ob sich ein Patient von FC III ausgehend funktionell verbessert, konstant bleibt oder sich in seiner Belastbarkeit verschlechtert (entsprechend 84%, 66%, 29%). (Barst et al. 2013) Andere Studien bekräftigten die Evidenz weiter. (Boucly et al. 2017; Nickel et al. 2012; Hoepfer et al. 2017)

1.6.4 Sechs-Minuten-Gehstrecke

Der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) ist ein submaximaler Belastungstest, bei dem ein Patient innerhalb von sechs Minuten auf fester Oberfläche relativ schnell gehend die ihm weitestmögliche Strecke zurücklegt, die sogenannte Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD). Da dieser Test nicht nur pulmonale, sondern auch kardiovaskuläre, metabolische und neuromuskuläre Systeme des Körpers einbezieht, gibt er eine gute Einschätzung des allgemeinen gesundheitlichen Zustandes der Patienten. Dies bedeutet aber auch, dass er ähnlich der FC durch Komorbiditäten beeinflussbar ist. Da der 6MWT jedoch günstig, einfach in der Durchführung und bei PAH-Patienten meist pathologisch ist, wird er weitverbreitet genutzt. (American Thoracic Society 2002) Zudem ist die 6MWD mit FC, Mortalität, teilweise Hämodynamik und der technisch viel aufwändigeren Spiroergometrie assoziiert. (Miyamoto et al. 2000; Badesch et al. 2010)

Bei Diagnose sind Werte <165 m mit erhöhter Mortalität (HR 1,7) und Werte >440 m mit längerem Überleben (HR 0,3-0,6) assoziiert. (Benza et al. 2010; Boucly et al. 2017) Außerdem unterscheidet sich das Fünf-Jahres-Überleben der drei anhand dieser Grenzwerte gebildeten Gruppen deutlich (<165 m: 36%, 165-440 m: 65%, >440 m: 84%). (Farber et al. 2015)

Kürzlich wurde zudem dargestellt, dass auch durch wiederholte Erhebungen im Verlauf anhand absoluter Einzelwerte eine Einschätzung möglich ist, nicht jedoch durch Differenzen. Ferner wird ein Fortschreiten der Erkrankung genauer erfasst als eine Verbesserung. (Zelniker et al. 2018)

1.6.5 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie (Cardiopulmonary Exercise-Testing, CPET) ist ein maximaler Belastungstest, der besonders geeignet scheint, um frühere Krankheitsstadien zu erfassen. Die CPET hat dieselben Nachteile wie der 6MWT, ist aber zusätzlich für die PAH nicht

standardisiert, deutlich aufwändiger und in großen Registerstudien nicht untersucht. (Arena et al. 2010) Daher kommen die Erkenntnisse vor allem aus kleineren Studien.

Dabei wurden die maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO_2), das Verhältnis aus Atemminutenvolumen und Kohlenstoffdioxidabgabe ($\text{VE/VCO}_2\text{-slope}$), die anaerobe Schwelle und der Sauerstoffpuls ($\text{peakVO}_2/\text{HF}$) bei PAH-Patienten als pathologisch beschrieben. Insbesondere die peakVO_2 ist mit FC, Hämodynamik und Mortalität assoziiert (Sun et al. 2001; Wensel et al. 2013; Blumberg et al. 2013) und wird zur Klassifikation in Hoch- und Niedrigrisikopatienten (entsprechend $<11 \text{ mL/min/kg}$ und $>15 \text{ mL/min/kg}$) und dementsprechend Therapieentscheidungen genutzt. Aber auch der $\text{VE/VCO}_2\text{-slope}$ fand Einzug in die Leitlinien. (Galiè et al. 2015)

1.6.6 Lungenfunktion

Eine verringerte Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge (DLCO) ist auch nach Ausschluss begleitender Lungenparenchymerkrankungen trotz fehlender Korrelation mit CW oder Hämodynamik mit schlechterem Überleben assoziiert. (D'Alonzo et al. 1991; Trip et al. 2013; Lewis et al. 2020) So konnte für jede Abnahme der DLCO um zehn Prozent eine Zunahme der Mortalität (HR 1,2) beobachtet werden. (Chandra et al. 2010) Eine DLCO $>80 \%$ dagegen gilt als günstiger Prognoseparameter (HR 0,59). (Benza et al. 2010) Aber auch in Bezug auf die DLCO müssen andere Einflussfaktoren bedacht werden. So geht eine pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) sehr häufig mit einer erniedrigten DLCO einher. (Montani et al. 2016) Auch begleitende Lungenparenchymerkrankungen können bei PAH-Patienten Ursache für eine niedrige DLCO sein und die Prognose weiter verschlechtern. (Lewis et al. 2020)

1.6.7 Echokardiographie

Das Ziel der bildgebenden Verfahren ist es, die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) als direktes Maß der Krankheitsschwere zu erfassen. Da dies mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) kaum möglich ist, werden Surrogatparameter erhoben, die auf die RVEF und/oder auf die Prognose rückschließen lassen. (D'Alto et al. 2015)

So ist eine Fläche des rechten Vorhofes $>27 \text{ cm}^2$ mit höherem Risiko für Tod oder Transplantation assoziiert (HR 1,1). (Bustamante-Labarta et al. 2002) Auch auf die Körpergröße normalisiert war ein Index der rechtsatrialen Fläche $>5 \text{ cm}^2/\text{m}$ damit vergesellschaftet (HR 1,33). (Raymond et al. 2002)

Einen weiteren wichtigen Parameter stellt die „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) dar, die gut mit der RVEF korreliert (Ghio et al. 2002) und verlässlich

reproduzierbar ist. So sind Werte $<1,8$ cm assoziiert mit rechtsventrikulärer (RV) systolischer Dysfunktion und verringertem Überleben (HR 7,03). Außerdem steigt die Mortalität um 17% pro abgenommenen Millimeter der TAPSE. (Forfia et al. 2006)

Ein weiterer Faktor ist das Vorhandensein eines Perikardergusses (PE), der prädiktiv für Tod oder LTx ist (HR 1,35-4,38). (Raymond et al. 2002; Benza et al. 2010) Und auch der Tei-Index, als integrativer Parameter für systolische und diastolische Herzfunktion, konnte mit der Mortalität assoziiert werden. (Tei et al. 1996)

1.6.8 Laborparameter

Da es trotz einer Vielzahl unterschiedlicher messbarer Variablen bislang keinen PAH-spezifischen Biomarker gibt, wird vorwiegend auf herzspezifische Laborparameter zurückgegriffen, wie beispielsweise das Brain Natriuretic Peptide (BNP) oder das N-terminale proBNP (NT-proBNP). Diese sind jedoch bei vielen Erkrankungen des Herzens verändert, sodass ein klinischer Kontext und die Einordnung durch erfahrenes ärztliches Personal stets erforderlich sind. (Leuchte et al. 2018) Unterstrichen wurde dies kürzlich durch eine große Studie mit mehreren Laborparametern, in der zwar gezeigt werden konnte, dass die einzelnen Parameter prädiktiv für Tod, Transplantation und Herzversagen sind und das Risiko sich gar mit jedem pathologischen Wert erhöhte (jeweils HR 1,3). Dennoch war auch ein Modell mit allen untersuchten Parametern zusammen nicht in der Lage, dem ebenso erhobenen REVEAL-Score, welcher zusätzliche klinische Faktoren berücksichtigt (s.u.), prognostische Information hinzuzufügen. (Geenen et al. 2019)

Gleichsam der BNP-Konzentration konnte für das in dieser Arbeit genutzte NT-proBNP dargestellt werden, dass eine Konzentration <300 ng/L mit verringerter und >1500 ng/L mit gesteigerter Mortalität verbunden ist (entsprechend HR 0,3-0,5; 1,97). (Boucly et al. 2017; Benza et al. 2010) Zudem geht jeder Anstieg der Konzentration um 300 fmol/L zum Ausgangszeitpunkt mit einem gesteigerten Risiko für CW oder Tod um 15% einher und zu Verlaufszeitpunkten gar um 19%. (Galiè et al. 2017) Nebstdem zeigte ein Kollektiv mit einer Ausgangs- und Verlaufskonzentration von <1800 ng/L ein gleichartiges Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überleben wie eine Gruppe mit einer Ausgangskonzentration von >1800 ng/L, aber einem <1800 ng/L gesunkenen Verlaufswert (entsprechend 93-100%, 81-82%, 72-82%). Ähnliches gilt für die Gruppe mit Ausgangs- und Verlaufskonzentration >1800 ng/L sowie die Fraktion mit Verlaufswert >1800 ng/L trotz besserem Ausgangswert (entsprechend 91-94%, 62-68%, 48-53%). (Nickel et al. 2012) Dies unterstreicht noch einmal die Bedeutung der kontinuierlichen Reevaluation des Patientenstatus im Verlauf und die des NT-proBNP als wichtigen Surrogatparameters.

Von allen nicht-invasiven Parametern scheinen BNP und NT-proBNP aktuell die besten zur Abschätzung der Prognose zu sein. (Benza et al. 2021) So korreliert die NT-proBNP-Konzentration außerdem mit Hämodynamik (außer mPAP), FC und weiteren prädiktiven Faktoren. (Andreassen et al. 2006; Fijalkowska et al. 2006; Mauritz et al. 2011; Souza et al. 2007) Zu beachten ist, dass bei CKD die NT-proBNP-Konzentrationen deutlich erhöht sind, aber dennoch mit der Hämodynamik korrelieren und bei angepassten Grenzwerten weiter auf CW (>1660 ng/L) oder Überleben (>2212 ng/L) schließen lassen. (Harbaum et al. 2014)

Aber auch die Nierenfunktion selbst spielt eine prognostisch relevante Rolle. In einer großen Studie unter PAH-Patienten mit CKD wurde gezeigt, dass Patienten in den CKD-Stadien 3a, 3b und 4/5 ein entsprechend um 75%, 149% und 309% höheres Risiko für CW und Tod haben als Patienten in den Stadien 1/2 oder mit normaler Nierenfunktion. (Chakinala et al. 2018) Zudem wurde kürzlich gezeigt, dass die Berücksichtigung der Nierenfunktion sowohl zum Diagnosezeitpunkt als auch im Verlauf bereits bestehende Risiko-Scores weiter verbessern kann. (Zelt et al. 2020)

Für den häufig genutzten Entzündungsparameter CRP wurde in einer Studie ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Überleben bei PAH-Patienten gesehen. Bei Überschreiten eines Schwellenwertes von fünf mg/L stieg die Mortalität und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von CW (HR 3,1). Fiel die CRP-Konzentration im Verlauf ab, war dies mit besserem funktionellem Status und Überleben assoziiert. (Quarck et al. 2009)

Ein in der Blutgasanalyse gemessener, erniedrigter arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂) wurde ebenfalls zum Ausgangs- und Verlaufszeitpunkt einer Studie genutzt, um auf das Überleben der Patienten zu schließen (entsprechend OR 1,17; 1,51). (Hoeper et al. 2007) Kürzlich konnte zudem gezeigt werden, dass die Ergänzung der etablierten Risikoscores (s.u.) um den pCO₂ die Vorhersage der Prognose weiter verbessert. (Harbaum et al. 2020)

1.6.9 Rechtsherzkatheter (RHK)

Der RHK ist der Goldstandard, um die Diagnose der PAH zu stellen und den Schweregrad objektiv zu erfassen. Außerdem kann er im Verlauf angewendet werden, um mögliche Veränderungen der Hämodynamik zu evaluieren und Rückschlüsse auf die Prognose zu ziehen. (Galiè et al. 2015)

Einer der wichtigsten Faktoren des RHK ist der Druck im rechten Vorhof des Herzens (RAP). Eingeteilt in drei Gruppen mit den Grenzwerten <10, 10-14 und >14 mmHg zum Ausgangszeitpunkt unterscheidet sich das Fünf-Jahres-Überleben von prävalenten PAH-

Patienten signifikant (entsprechend 71%, 63%, 47%). (Farber et al. 2015) Zudem ist jede Erhöhung um einen bzw. fünf mmHg mit einem Anstieg des Mortalitätsrisikos um 6% bzw. 30% vergesellschaftet. (Galiè et al. 2017; Thenappan et al. 2010)

Bei Verlaufsuntersuchungen war ein RAP unterhalb von acht mmHg mit besserer Überlebensrate assoziiert (HR 0,7) (Boucly et al. 2017; Galiè et al. 2017), während ein Anstieg auf >20 mmHg in einem Jahr auch mit einem Anstieg der Mortalität einherging (HR 1,79). (Benza et al. 2010) Kürzlich konnte gezeigt werden, dass jeder Anstieg des RAP um einen mmHg mit einer Erhöhung der Mortalität um fünf Prozent in Zusammenhang steht. Dabei sollten jedoch nur absolute Einzelwerte betrachtet werden, da Differenzen zwischen Untersuchungen keine prognostische Information liefern. (Weatherald et al. 2018b)

Auch ein Herzindex (Cardiac Index - CI) – berechnet als Herzminutenvolumen dividiert durch Körperoberfläche – unterhalb einer Schwelle von 2,5 mL/min/m² geht gemessen zum Ausgangszeitpunkt mit erhöhter Sterblichkeit einher (HR 1,3-1,8). (Nickel et al. 2012; Hoeper et al. 2017) Dagegen kann jede Steigerung des CI um 0,5-1 mL/min/m² die Mortalität um 21-24% senken. (Galiè et al. 2017; Thenappan et al. 2010) Des Weiteren kann die Grenze von 2,5 mL/min/m² auch im Verlauf genutzt werden, um zwischen Gruppen mit verminderter oder erhöhter Mortalität zu unterscheiden (HR 0,49-0,64 vs. 1,8). (Galiè et al. 2017; Boucly et al. 2017; Nickel et al. 2012)

Daneben ist auch eine gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO₂) <65% zum Ausgangszeitpunkt prädiktiv für eine höhere Sterblichkeit (HR 1,48-1,95). (Hoeper et al. 2017; Nickel et al. 2012) Parallel zum CI kann im Verlauf anhand dieses Grenzwertes in zwei Gruppen mit hoher und niedriger Mortalität unterschieden werden. (Galiè et al. 2017; Boucly et al. 2017)

Ein weiterer negativ prädiktiver Faktor ist ein PVR >32 WU (HR 4,08) (Benza et al. 2010), während dahingegen ein Wert unterhalb von fünf WU mit verbessertem Überleben assoziiert ist. (Benza et al. 2019)

1.6.10 Integration der Risikofaktoren

Um den Überblick über diese Vielzahl von Parametern zu wahren und ihre einzelnen Effekte in ein Gesamtrisiko zu integrieren, wurden zwei große Risikorechner unabhängig voneinander entwickelt. Zum einen auf Basis des US-amerikanischen „Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management“ (REVEAL) und zum anderen mithilfe unterschiedlicher europäischer Register unter Schirmherrschaft der „European Society of Cardiology“ (ESC) und der „European Respiratory Society“ (ERS).

Zunächst wurden auf Basis des REVEAL unterschiedliche Prädiktoren für das Überleben identifiziert, die dann in Form eines Rechners (Tab. 3) zusammengeführt worden sind. Dabei tragen Faktoren, die die Mortalität mindestens verdoppeln, mit zwei Punkten und alle anderen mortalitätserhöhenden Parameter mit einem Punkt zu einem Maximum von 22 Punkten bei. (Benza et al. 2010; Benza et al. 2012b; Benza et al. 2019) Erhoben zum Ausgangszeitpunkt lässt sich mittels REVEAL-Scores sowohl die Ein- als auch die Fünf-Jahres-Mortalität abschätzen. (Farber et al. 2015) Ebenso lässt sich durch Verlaufserhebungen auf die jeweils weitere Ein-Jahres-Mortalität schließen. (Benza et al. 2015) Eingeteilt werden dabei drei Strata (≤ 6 , 7-8 und ≥ 9 Punkte, entsprechend $<5\%$, 5-10% und $>10\%$ Ein-Jahres-Mortalitätsrate). Damit lässt sich in der neuesten Fassung auch das Risiko für CW ermitteln. Nach eigener Aussage und der einer kürzlich veröffentlichten, kanadischen Studie ist der REVEAL-Rechner zurzeit das beste Werkzeug zur Ermittlung des Mortalitätsrisikos von PAH-Patienten. (Benza et al. 2019; Zelt et al. 2020) Kürzlich zeigte der Score auch reduziert auf die nicht-invasiven Parameter FC, SBP, HF, 6MWT, BNP bzw. NT-proBNP und GFR eine vergleichbar genaue Diskriminierung zwischen den Risikogruppen. (Benza et al. 2021)

Tabelle 3. REVEAL-Risiko-Rechner 2.0			
PAH-Subgruppe	CTD-PAH +1	PoPH +3	HPAH +2
Demographie	Männer >60 Jahre +2		
Komorbiditäten	eGFR <60 mL/min/1,73m ² oder CKD (wenn eGFR nicht verfügbar) +1		
WHO-Funktionsklasse	I -1	III +1	IV +2
Vitalparameter	SBP <110 mmHg +1	HF >96 BPM +1	
Hospitalisierung	jedweder Ursache ≤ 6 Monate +1		
6MWT	>440 m -2	320 - <440 m -1	<165 m +1
BNP / NT-proBNP	<50 / 300 pg/mL -2	200 - <800 pg/mL +1	>800 / >1100 pg/mL +2
Echokardiographie	Perikarderguss +1		
Lungenfunktionstest	DLCO <40% +1		
Rechtsherzkatheter	mRAP >20 mmHg in ≤ 1 Jahr +1	PVR <5 WU -1	
Summe der oberen Punkte +6 = Risiko-Wert			
PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; CTD-PAH: mit Bindegewebserkrankung assoziierte PAH; PoPH: mit portaler Hypertonie assoziierte PAH; HPAH: hereditäre PAH; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CKD: chronische Niereninsuffizienz; SBP: systolischer Blutdruck; HF: Herzfrequenz; 6MWT: Sechs-Minuten-Gehtest; BNP: brain natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminales proBNP; DLCO: Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge; mRAP: mittlerer rechtsatrialer Druck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand			
Modifiziert nach „Figure 2C. REVEAL 2.0 calculator“ aus Benza et al. 2019			

Das europäische Risikostratifizierungsmodell der ESC/ERS (Tab. 4) teilt die PAH-Patienten über neun Determinanten ebenfalls in die oben erwähnten drei Risikostrata ein. (Galiè et al. 2015) Dabei wird empfohlen, bei Diagnose alle Parameter zu erheben und im Verlauf nur die nicht-invasiven. Im Gegensatz zum REVEAL-Rechner werden hier jedoch keine unveränderbaren Parameter wie Alter oder familiäre Belastung berücksichtigt. Zudem wird kein genauer Punktwert errechnet, was dem Instrument eine häufig kritisierte Komplexität und Subjektivität beschert. Dies stellt vor allem bei Patienten ein Problem dar, bei denen Befunde mehreren Risikokategorien zugeordnet werden können. (Raina und Humbert 2016; Galiè et al. 2019)

Trotzdem konnte dieses Modell zur Beurteilung der Prognose durch drei große Studien bestätigt werden. Eine gewählte Herangehensweise war dabei, die Patienten anhand der Anzahl der erfüllten Niedrigrisikokriterien einzuteilen. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko für Tod und LTx dadurch gut zwischen den Gruppen unterscheiden lässt. Außerdem reagiert das Modell auf Therapiemaßnahmen. Tatsächlich hatten die Patienten mit allen drei nicht-invasiven Variablen (FC, 6MWD, BNP/NT-proBNP) im Niedrigrisikobereich ein Fünf-Jahres-Überleben von 97% unabhängig von den erhobenen invasiven Parametern. (Boucly et al. 2017)

Zwei andere Studien wählten die Herangehensweise, für erfüllte Niedrig-, Mittel- oder Hochrisikokriterien entsprechend ein, zwei oder drei Punkte zu vergeben und daraus einen Mittelwert zu bilden. Auch hier konnten die in der Leitlinie vorgegebenen Grenzwerte bestätigt, eine gute Voraussage für die Fünf-Jahres-Mortalität bescheinigt und die Anpassungsfähigkeit des Modells im zeitlichen Verlauf nachgewiesen werden. (Hoeper et al. 2017; Kylhammar et al. 2018)

Neueste Daten aus den Kollektiven bestätigten eine gute prognostische Vorhersage im weiteren Beobachtungsverlauf. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine genauere Differenzierung in vier Risikostrata sinnvoll ist, um vor allem die große Gruppe der Patienten im Mittelrisikobereich prognostisch besser einschätzen zu können. So teilte man die Patienten anhand der Parameter BNP bzw. NT-proBNP, 6MWD und FC in vier statt vormals drei Gruppen und konnte den Mittelrisikobereich so in einen niedrig-mittleren und hoch-mittleren Risikobereich mit signifikant unterschiedlicher Mortalität differenzieren. (Hoeper et al. 2022a; Kylhammar et al. 2021) Diese Einteilung könnte in Zukunft ebenfalls Einzug in die Leitlinien nehmen.

Tabelle 4. Risikobewertung bei pulmonal-arterieller Hypertonie nach ESC/ERS			
geschätzte 1-Jahres-Mortalität	Niedriges Risiko <5%	Mittleres Risiko 5-10%	Hohes Risiko >10%
Prognostische Determinanten			
Klinische Zeichen von RHV	Fehlend	Fehlend	Präsent
Progression der Symptome	Nein	Langsam	Rapide
Synkope	Nein	Gelegentlich (a)	Wiederholt (b)
WHO-Funktionsklasse	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165 – 440 m	<165 m
CPET	peakVO ₂ >15 ml/min/kg (>65%) VE/VCO ₂ -Slope <36	peakVO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65%) VE/VCO ₂ -Slope 36-44,9	peakVO ₂ <11 ml/min/kg (<35%) VE/VCO ₂ -Slope >45
BNP- / NT-proBNP-Plasmaspiegel	<50 / <300 ng/l	50-300 / 300-1400 ng/l	>300 / >1400 ng/l
Bildgebung (Echokardiographie, CMR)	RAA <18 cm ² Kein PE	RAA 18-26 cm ² Kein oder minimaler PE	RAA >26 cm ² PE
Hämodynamik	RAP <8 mmHg CI >2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8-14 mmHg CI 2,0 – 2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RAP >14 mmHg CI <2,0 l/min/m ² SvO ₂ <60%
<p>RHV: Rechtsherzversagen; 6MWD: Sechs-Minuten-Gehstrecke; CPET: Belastungsspiroergometrie; peakVO₂: maximale Sauerstoffaufnahme; VE/VCO₂: ventilatorische Äquivalente für Kohlenstoffdioxid; BNP: brain natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminales proBNP; CMR: kardiales Magnetresonanztomogramm; RAA: rechtsatriale Fläche; PE: Perikarderguss; RAP: rechtsatrialer Druck; CI: Herzindex; SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung</p> <p>a: während rascher oder starker körperlicher Belastung oder orthostatisch bei ansonsten stabilem Patienten; b: auch bei leichter oder alltäglicher körperlicher Belastung</p> <p>Modifiziert nach „Table 13 Risk assessment in pulmonary arterial hypertension“ aus Galìè et al. 2015</p>			

1.7 Einfluss des Gewichts

1.7.1 Übergewicht

Schon Hippokrates von Kos schlussfolgerte aus seinen Beobachtungen: „Der plötzliche Tod ist häufiger bei denen, die von Natur aus dick sind, als bei den Dünnen.“ (Chadwick und Mann 1950) Inzwischen ist durch große Metaanalysen belegt, dass Adipositas im Vergleich zum Normalgewicht tatsächlich mit höherer Gesamtmortalität einhergeht (HR je nach Schweregrad 1,45-2,76). (Di Angelantonio et al. 2016) Zudem ist sie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen. (Hubert et al. 1983)

Bei der Untersuchung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde jedoch häufig ein Überlebensvorteil von adipösen Patienten gegenüber normal- und untergewichtigen gefunden – sowohl in Bezug auf Tod jedweder Ursache als auch speziell kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen (HR 0,88). (Oreopoulos et al. 2008) Übergewichtige, die noch nicht als adipös klassifiziert werden, haben zwar einen weniger stark ausgeprägten Überlebensvorteil (HR 0,93), werden darüber hinaus aber seltener hospitalisiert (Relatives Risiko (RR) 0,92). (Sharma et al. 2015) Dieser Effekt wird häufig unter dem Begriff des sogenannten Adipositas-Paradoxon („obesity paradox“) zusammengefasst.

Auch die PAH scheint durch das Gewicht beeinflusst zu werden. So ist ein BMI >30 kg/m² ein unabhängiger Prädiktor für einen erhöhten systolischen pulmonal-arteriellen Druck >30 mmHg (OR 1,67). (McQuillan et al. 2001) Außerdem geht eine zunehmende Adipositas mit einer Abnahme der RV Funktion einher. (Wong et al. 2006) Dementsprechend sind übergewichtige und adipöse PAH-Patienten verglichen mit normalgewichtigen oft in schlechterem funktionellem Zustand (niedrigere 6MWD, häufiger FC III/IV) (Poms et al. 2013) und haben eine schlechtere Hämodynamik. (McLean et al. 2019)

Einige Studien zeigten aber dennoch im Sinne eines Adipositas-Paradoxon eine niedrigere Drei-Jahres-Mortalität (HR 0,73) (Poms et al. 2013) bzw. ein um zehn Prozent längeres Fünf-Jahres-Überleben. (Farber et al. 2015) Zudem konnte eine deutliche Reduktion der Mortalität für jede Zunahme des BMI um zehn Einheiten gezeigt werden (HR 0,52). (Benza et al. 2011) Auch die Mortalität im Krankenhaus war geringer (OR 0,66). (Agarwal et al. 2017) Somit bleibt das Adipositas-Paradoxon bei PAH-Patienten insgesamt umstritten.

1.7.2 Untergewicht

Sowohl Untergewichtige (BMI 15 - <18,5 kg/m²) als auch Niedrignormalgewichtige (BMI 18,5 - <20 kg/m²) haben eine erhöhte Gesamtmortalität (entsprechend HR 1,51; 1,13). (Di Angelantonio et al. 2016) Dies konnte ebenso für untergewichtige Herzinsuffizienzpatienten in Bezug auf kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,11) (Oreopoulos et al. 2008) und Hospitalisierungsrate (RR 1,19) nachgewiesen werden. (Sharma et al. 2015) Die Kachexie ist zudem schon länger als unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz bekannt (HR 2,4-2,6). (Anker et al. 1997)

Bezüglich PAH gibt es zwar kaum Untersuchungen. Es wurde jedoch gezeigt, dass RHV – als typische Komplikation der PAH – und ein niedriger BMI häufig zusammen auftreten und einen additiv negativen Effekt auf das Überleben haben. (Melenovsky et al. 2013) Zudem haben kachektische COPD-Patienten ein stark erhöhtes Risiko für eine schwere PH (OR 5,61). (Samareh Fekri et al. 2018) Eine große Studie mit über 110.000 PH-Patienten, von

denen jedoch nur 8.835 WHO-Gruppe 1 zugeordnet waren, zeigte ebenfalls ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko für Untergewichtige (HR 1,73). (Trammell et al. 2020)

1.7.3 Gewichtsschwankungen

Eine Meta-Analyse sowie zwei große prospektive Studien aus Korea und Japan konnten zeigen, dass starke Gewichtsschwankungen im Vergleich zu Gewichtsstabilität in der Allgemeinbevölkerung mit höherer Mortalität jedweder Ursache assoziiert zu sein scheinen (entsprechend HR 1,45; HR 1,47; RR 1,25). (Zhang et al. 2019; Oh et al. 2019; Cologne et al. 2019) Besonders der Gewichtsverlust ist auch unter Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit schlechter Prognose verbunden. (Fan et al. 2020)

Es gibt zudem eine große Untersuchung in einem Patientenkollektiv mit KHK zum Thema Körpergewichtsvariabilität. Hier konnte jede Steigerung der Körpergewichtsschwankungen um 1,5-1,9 kg mit einer Zunahme koronarer, kardiovaskulärer und allgemein letaler Ereignisse assoziiert werden (entsprechend HR 1,04; 1,04; 1,09). Dies war unabhängig von anderen gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Ethnie, DM, Raucherstatus, Cholesterin- und Triglyceridspiegeln. (Bangalore et al. 2017)

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren aber noch keine Daten, ob und wie sich Gewichtsschwankungen im Verlauf bei PAH-Patienten auf das Überleben auswirken. Obige Studie bietet Raum zu der Annahme, dass Schwankungen des Gewichts auch bei der PAH einen Risikofaktor für Mortalität darstellen könnten.

1.8 Fragestellung

Die im Abschnitt 1.6 dargestellten Parameter erlauben bereits eine gute Einschätzung der individuellen Prognose der Patienten, sind aber komplex im Umfang und benötigen fast alle aufwendige Technik oder erfahrene Untersucher zur Erfassung und Einordnung. Dies trifft auch auf die kürzlich hervorgehobenen, nicht-invasiven Parameter 6MWD, FC und NT-proBNP zu und verdeutlicht den Mangel an einfachen Variablen, die ein PAH-Patient im Alltag selbst messen und interpretieren kann.

Ein solcher Faktor müsste eine kosteneffiziente und deutlich engmaschigere Überwachung der Patienten bieten können. Er würde es bei regelmäßiger Erhebung erlauben, eine Verschlechterung der PAH früh zu erfassen und rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einzuleiten, um so ein weiteres Fortschreiten und gegebenenfalls notwendige Hospitalisationen zu vermeiden. So könnte durch frühzeitiges Abwenden von Symptomen und einer Reduktion der Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte nicht nur die Lebensqualität der Patienten gesteigert, sondern auch die Kosten für das

Gesundheitssystem gesenkt und vor allem die Lebenszeit der Betroffenen potentiell verlängert werden.

Da das Gewicht bzw. der BMI wie in Abschnitt 1.7 dargelegt in einem Zusammenhang mit der PAH zu stehen scheint und zudem sehr einfach zu erheben ist, liegt hierin ein möglicher Lösungsansatz. Vor allem die bisher nicht evaluierten Gewichtsschwankungen im Rahmen der PAH sind dabei vielversprechend, weil sie als Differenz besonders gut zur Verlaufsbeurteilung dienen. So könnte eine beginnende Ödembildung im Rahmen eines voranschreitenden RHV rasch zu einer Zunahme des Gewichts oder eine beginnende kardiopulmonal bedingte Kachexie zu einer stetigen Abnahme des Gewichts führen. Beides würde effektiv in engmaschigem Wiegen der Patienten im Selbstmonitoring erfasst werden.

Die Fragestellung dieser Arbeit war also, ob Veränderungen des Gewichts bzw. BMI mit der klinischen Verschlechterung und/oder dem Gesamtüberleben von P(A)H-Patienten assoziiert sind und daher als prognostischer Verlaufsparemeter zur patientennahen Überwachung herangezogen werden können.

2. Methoden

2.1 Studienkollektiv

Retrospektiv wurden die Daten von 122 Patienten erhoben, die aufgrund einer PH zwischen Februar 2009 und Juni 2018 in der Abteilung für Pneumologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) stationär oder ambulant behandelt wurden.

Als Grundlage dienten anonymisierte Patientendaten, die ursprünglich dem Kliniksystem des UKE entstammten. Insofern waren nach Hamburgischem Krankenhausgesetz und der Deklaration von Helsinki weder eine für diese Untersuchung gesonderte Zustimmung der Patienten notwendig noch ein Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg.

Erstes Einschlusskriterium war der Nachweis der PH in Form eines diagnostischen oder prognostischen RHK mit gemessenem mPAP in der digitalen Datenvorlage. Der Zeitpunkt des frühesten dokumentierten RHK diente gleichzeitig als individueller Basiszeitpunkt. Das zweite Einschlusskriterium war die Erfassung von Körpergewicht und -größe zu dieser Basis und zu mindestens einem weiteren dokumentierten Patientenkontakt im Verlauf.

Dabei wurden zuerst in genanntem Zeitraum verstorbene PH-Patienten aller Ätiologien hinsichtlich der Einschlusskriterien geprüft. Diese wurden von 61 Patienten erfüllt. In einem weiteren Schritt wurden dann 61 nicht-verstorbene PH-Patienten in Bezug auf Alter, Geschlecht und PH-Klassifikation (WHO-Gruppe) übereinstimmend gematcht.

2.2 Methodik

Für jeden Kontakt mit Erfassung des aktuellen Gewichts wurde ein neuer Datenpunkt / Beobachtungszeitpunkt angelegt. Gab es zu einem Patientenkontakt im Verlauf keine Angabe zum Körpergewicht, wurde dieser Kontakt in Gänze nicht berücksichtigt. Lagen hingegen im Verlauf einer Hospitalisation mehrere Messungen des Gewichts vor, wurde dies als einzelner Zeitpunkt gewertet und entsprechend nur das erste im Zuge des Aufenthaltes gemessene Körpergewicht berücksichtigt.

Abseits des Gewichts wurden die folgenden Informationen je Patient für so viele Kontakte wie möglich zusammengetragen:

- Allgemein: Alter, PH-spezifische Medikation, REVEAL-Score, ESC-Score
- Klinische Funktion: FC, 6MWD
- Laborparameter: Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, CRP, Kreatinin, NT-proBNP, Fibrinogen
- Lungenfunktion: forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (FEV₁), Vitalkapazität (VC), DLCO
- Arterielle BGA: pH-Wert, arterieller Sauerstoffpartialdruck (pO₂), pCO₂, Sauerstoffflussrate
- TTE: TAPSE, Tei-Index, Vorhandensein eines PE, RV systolischer Druck (RVSP)
- RHK: mPAP, mRAP, RVSP, PVR, systemischer vaskulärer Widerstand (SVR), mittlerer PAWP, SvO₂, CI
- CPET: Herzzeitvolumen, maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO₂), VE/VCO₂-slope

Wenn Parameter zum Teil nicht am selben Tag erhoben worden sind, betrug die maximale Abweichung vom Datum der Gewichtsmessung für BGA und Laborwerte drei Tage und für FC, 6MWD, Lungenfunktion und TTE fünf Tage. Zum Basiszeitpunkt wurden zusätzlich einmalig Geschlecht, Körpergröße, PH-Klassifikation (WHO-Gruppe), Erstdiagnosedatum der PH und Komorbiditäten erfasst. Letztgenannte umfassen dabei das Vorhandensein von KHK, COPD, DM, CKD und kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) wie Rauchen, arterielle Hypertonie und Dyslipoproteinämie.

Der REVEAL-Score wurde mit dem ursprünglichen „REVEAL-Register-PAH-Risikoscore-Rechner“ ermittelt (Benza et al. 2012b) und die Patienten daher noch in fünf Strata eingeteilt, nicht wie oben beschrieben in der aktuellen Fassung von 2019 (Tab. 3). Fehlende Parameter wurden dabei mit null Punkten als neutral bewertet.

Der ESC-Score wurde über die oben beschriebenen Grenzwerte (Tab. 4) nach Kylhammar et al. 2018 berechnet. Jeder Patient erhielt eine Einstufung in Niedrig-, Intermediär- oder Hoch-Risikogruppe. Grundlage dafür waren die Parameter FC, 6MWD, NT-proBNP, PE,

RAP, CI und SvO₂. Dabei wurde für Variablen im Niedrigrisiko-Bereich ein Punkt, im Intermediärrisiko-Bereich zwei Punkte und im Hochrisiko-Bereich drei Punkte vergeben. Die Summe der Punkte geteilt durch die Anzahl der individuell verfügbaren Variablen ergab einen Mittelwert, welcher gerundet auf die nächste Ganzzahl die Risikogruppe des jeweiligen Patienten definierte.

Patienten mit Erstdiagnose bis maximal sechs Monate vor Studieneinschluss galten als inzident. Patienten mit PAH, die mehr als sechs Monaten vor Studieneinschluss diagnostiziert worden ist, galten als prävalent.

Zudem wurden soweit möglich Zeitpunkt und Ursache des Todes als primärer Endpunkt erfasst. Starben Patienten zu unbekanntem Zeitpunkt wurde das Datum des letzten Patientenkontaktes als Ereigniszeitpunkt gewählt.

Ebenfalls wurde der Zeitpunkt von CW erfasst als kombinierter sekundärer Endpunkt aus PH-bedingter Hospitalisation, Eskalation der PH-spezifischen Medikation, Verschlechterung der FC, Abnahme der 6MWD um >15% im Vergleich zum Vorwert, Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), LTx und Tod jedweder Ursache. Für jeden Patienten wurden alle dokumentierten Ereignisse im Beobachtungszeitraum erfasst.

Patienten, die eine LTx erhielten, wurden zum Transplantationszeitpunkt zensiert, auch wenn ein später eingetretener Tod bereits bekannt war zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

Für alle Patienten, die weder starben noch einer LTx bedurften, endete die Beobachtungszeit am 30.06.2018.

Der BMI wurde nach Maßgabe der WHO berechnet als Quotient aus Körpergewicht in kg und quadrierter Körpergröße in m². Die Patienten wurden darüber hinaus zusätzlich kategorisiert in untergewichtig (<18,5 kg/m²), normalgewichtig (18,5 - <25 kg/m²), übergewichtig (25 - <30 kg/m²) und adipös (>30 kg/m²). Die drei Grade der Adipositas (entsprechend I. 30 - <35; II. 35 - <40; III. >40 kg/m²) wurden wegen der geringen Fallzahl zusammengefasst. (World Health Organization 2000) Zudem wurde der mittlere BMI zeitlich gewichtet nach den individuellen Messintervallen berechnet.

Um die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume der Patienten, die Abstände zwischen den Gewichtsmessungen und deren Reihenfolge zu berücksichtigen, wurde die absolute mittlere Schwankung des BMI als „average real variability“ (ARV) über folgende Formel definiert:

$$ARV = \frac{1}{\sum_{k=2}^n w_k} \sum_{k=2}^n w_k \times |m_k - m_{k-1}|$$

Dabei gilt:

- n : Anzahl aller Beobachtungen für ein Individuum
- w_k : die Zeit zwischen der k -ten und $k - 1$ -ten Beobachtung eines Individuums
- m_k : der k -te BMI-Messwert
- m_{k-1} : der $k - 1$ -te BMI-Messwert

Diese Art der Berechnung von Wertschwankungen über individuelle Zeiträume zeigte bei der Ermittlung von Blutdruckschwankungen in ambulanten Langzeitblutdruckmessungen bereits gute Ergebnisse. (Mena et al. 2005)

2.3 Statistik

Normalverteilte kontinuierliche Parameter wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), nicht normalverteilte als Median mit Interquartilsabstand (IQR) ausgedrückt; kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeit. Die Normalverteilung der Werte wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests sowie optischer Beurteilung im Histogramm und Q-Q-Diagramm überprüft.

Es wurden die erhobenen Parameter der Gesamtkohorte zusammen mit den gematchten Gruppen dargestellt und zur weiteren Überprüfung des erfolgreichen Matches verglichen.

Anhand des Medians der ARV wurden zwei Gruppen mit entsprechend geringen und starken Gewichtsschwankungen gebildet und diverse Parameter zum Basiszeitpunkt verglichen. Zur weiteren Veranschaulichung wurden die Patienten anhand von ARV zudem in Quartile eingeteilt und dabei das untere mit dem oberen Quartil in Hinblick auf prognostisch relevante Parameter verglichen.

Die Analyse der Unterschiede zwischen nominalen Variablen erfolgte mittels χ^2 -Test. Unterschiede der Mittelwerte kontinuierlicher, normalverteilter Daten wurden mit ungepaartem t-Test bzw. Welch-Test bei fehlender Varianzhomogenität ermittelt. Nicht normalverteilte Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Bei statistisch signifikanten Unterschieden wurde zusätzlich Cohens d entweder direkt berechnet oder entsprechende Maße für Effektstärken zur besseren Vergleichbarkeit in

Cohens d überführt. Korrelationen zwischen ARV und prognostisch relevanten Variablen zum Basiszeitpunkt wurden bei nicht-normalverteilter ARV mittels Spearman-Rangkorrelation ermittelt. Sowohl bezüglich Cohens d als auch der Korrelationskoeffizienten r wurde zur Interpretation der Effektstärken die Einteilung nach Cohen 1992 zu Grunde gelegt:

- $d = 0,2 / r = 0,1$ entspricht einem kleinen Effekt
- $d = 0,5 / r = 0,3$ entspricht einem mittleren Effekt
- $d = 0,8 / r = 0,5$ entspricht einem großen Effekt.

Die Überlebens- und ereignisfreien Zeiten wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzers \pm Standardfehler (SE) vom Einschlusszeitpunkt ausgehend berechnet. Zum jeweiligen Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der oben genannten Gruppen wurde der Log-Rank-Test unter Einbezug des gesamten Beobachtungszeitraums verwendet.

Um zu evaluieren, welchen Einfluss Gewichtsschwankungen (gemessen als ARV) auf die Zeit bis zum Tod haben, wurde als primäre Analyse eine Cox-Regression mit ARV als zeitabhängiger Kovariate modelliert. Dabei wurde in einem multivariablen Modell für Basisgewicht, Alter bei Einschluss, Geschlecht, intraindividuelle BMI-Differenz zum vorherigen BMI und für den mittleren BMI über alle Beobachtungen eines Individuums adjustiert. In einem zweiten Modell wurde zusätzlich für RAP adjustiert. Dabei wurde berücksichtigt, dass mehrere Messungen pro Individuum für einzelne Einflussvariablen auftreten können.

Zudem wurde eine Cox-Regression mit ARV als nicht zeitabhängiger Kovariate erstellt. Zu einem univariaten Modell wurden zusätzlich sechs multivariable Modelle berechnet. Alle sechs Modelle waren dabei adjustiert für Alter bei Einschluss, Geschlecht, Basis-BMI und mittleren BMI. Im ersten Modell wurde zusätzlich adjustiert für Komorbiditäten, Ätiologie und PH-spezifische Medikation. Das zweite Modell wurde neben den Basisparametern adjustiert für RAP, SvO₂ und CI (jeweils bei Einschluss). Das dritte Modell wurde neben oben genannten für den REVEAL-Score bei Einschluss adjustiert und deswegen nur indirekt für Alter und Geschlecht. Das vierte Modell wurde mit dem ESC- anstelle des REVEAL-Scores gerechnet. Das fünfte Modell war neben den Grundparametern adjustiert für die CRP-Konzentration bei Einschluss und das sechste Modell für die Zeit zwischen der ersten und letzten Gewichtsmessung.

Um den Einfluss von ARV (zeitabhängig) auf die Zeit bis CW zu beurteilen, wurde ein Prentice-Williams-Peterson-Modell für rekurrente Ereigniszeitdaten (basierend auf dem Cox-Modell) erstellt. Dies berücksichtigt zusätzlich, dass ein Individuum mehrere Ereignisse erfahren kann. Es wurden dieselben Adjustierungen wie beim zeitabhängigen

Cox-Modell oben angewandt. Als weitere Variable wurde beiden Modellen die Anzahl der vorherigen Ereignisse für ein Individuum hinzugefügt.

Eine Cox-Regression mit ARV (nicht zeitabhängig) wurde ebenfalls nach obigem nicht zeitabhängigem Muster erstellt, um einen Einfluss von ARV auf die Zeit bis zur ersten CW (ereignisfreies Überleben) zu ermitteln.

Die Proportional-Hazards-Annahmen wurden jeweils mittels Schönfeld-Residuen überprüft.

Des Weiteren wurde der Einfluss von ARV auf die Anzahl an CW untersucht. Da die Verteilung der Anzahlen der CW-Ereignisse im Patientenkollektiv nicht einer Poisson-Verteilung entsprach, wurde hierfür auf eine negativ binomiale Regression zurückgegriffen. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen individuellen Beobachtungszeiten als „offset-Variable“ (natürlicher Logarithmus der Beobachtungszeiten) wurden multivariable Modelle entsprechend den oben genannten Cox-Regressionsmodellen eins bis fünf berechnet.

Die Kaplan-Meier-Analyse, die univariate Cox-Regression sowie das zweite, vierte und sechste Cox-Modell mit ARV als nicht zeitabhängiger Kovariate wurden zusätzlich in einer Subgruppenanalyse allein unter inzidenten Patienten gerechnet. Dies wurde sowohl für die Zeit bis zum Tod als auch bis zur ersten CW durchgeführt. Gleiches (außer Modell 6) wurde für die Anzahl der CW als negativ binomiale Analyse berechnet. Der Ausschluss der anderen multivariablen Modelle erfolgte aufgrund der geringen Aussagekraft bei nun niedrigerer Fallzahl.

Ein alpha-Fehler $<0,05$ wurde bei stets zweiseitigem Test als Signifikanzniveau gewählt. Aufgrund der explorativen Natur dieser Untersuchung wurde dabei nicht für multiples Testen adjustiert.

Die Erhebung der Daten und einfache Berechnungen erfolgten in „Excel für Microsoft 365“ (2020, Redmond, WA: Microsoft Corp.). „IBM SPSS Statistics for Windows“ (Version 26.0, Armonk, NY: IBM Corp.) und „R: A language and environment for statistical computing“ (2020, Wien, Österreich: R Foundation for Statistical Computing) wurden für die statistischen Analysen genutzt. Die Effektstärken wurden online mithilfe von Lenhard und Lenhard 2016 berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika / Deskription

Von den insgesamt 122 erfassten PH-Patienten wurden 92 PAH-Patienten (WHO-Gruppe 1) in die Analyse eingeschlossen. 30 PH-Patienten der WHO-Gruppen 2/3/4 wurden aufgrund ihrer geringen Anzahl im Vergleich zur PAH-Gruppe ausgeschlossen. Die spiroergometrischen Parameter wurden wegen zu vieler fehlender Werte nicht in die Analysen einbezogen.

Die mediane Beobachtungszeit betrug 34,4 Monate (IQR 15-53). Die Anzahl der Visiten / Gewichtsmessungen in diesem Zeitraum lag im Median bei acht (IQR 4-17). Die Patienten waren bei Einschluss zwischen 24 und 90 Jahren alt und hatten ein medianes Alter von 69,5 Jahren (IQR 56-78). Der mittlere Ausgangs-BMI betrug $26,6 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$. Über die gesamte Beobachtungszeit betrug der zeitlich gewichtete Mittelwert $26,2 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$. Die mediane ARV entsprach $0,72 \text{ kg/m}^2$ (IQR 0,38-1,38). Bei einer mittleren Körpergröße von 1,68 m in dieser Studie entspricht dies medianen Gewichtsschwankungen von etwa 2 kg. (Abb. A1+A2)

Haupttodesursache war das Herzversagen (26,8% der Verstorbenen), gefolgt von respiratorischer Insuffizienz (19,5%). Am Nierenversagen starben 4,9% der Patienten. Bei 41,5% der Verstorbenen konnte die Todesursache retrospektiv nicht mehr ermittelt werden. (Abb. A3)

Tabelle 5 zeigt den erfolgreichen Match bezüglich Alter, Geschlecht und PH-Klasse. Im Bereich der Komorbiditäten, Medikation und der anerkannten Risiko-Scores bestanden keine relevanten Unterschiede. Jedoch zeigte die Gruppe Verstorbener im Mittel insbesondere eine niedrigere 6MWD ($p=0,001$; $d=1,49$). Zudem bestanden ein höherer mPAP, RAP und PVR sowie ein niedrigerer pO_2 . Die ereignisfreie Überlebenszeit war zudem in der Gruppe der Verstorbenen signifikant geringer. (Abb. A4)

Tabelle 5. Basis-Charakteristika der Gesamtkohorte und Vergleich der gematchten Gruppen (Überlebende / Verstorbene)					
Charakteristika		Gesamt, n=92	Überlebende, n=46	Verstorbene, n=46	p-Wert, (Cohens d)
Alter [Jahre]		69,5 (55,5 - 78)	71 (57 - 78)	68 (54,8 - 78)	0,617 ^m
PH-Klasse (WHO-Gruppe)	1.1	64 (70%)	32 (70%)	32 (70%)	
	1.2	2 (2%)	2 (4%)	0	
	1.3	1 (1%)	0	1 (2%)	
	1.4.1	16 (17%)	9 (20%)	7 (15%)	
	1.4.2	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	
	1.4.3	7 (8%)	2 (4%)	5 (11%)	
Epidemiologie	Inzident	66 (72%)	31 (67%)	35 (76%)	
	Prävalent	26 (28%)	15 (33%)	11 (24%)	
Geschlecht	Männlich	40 (44%)	20 (44%)	20 (44%)	
	Weiblich	52 (57%)	26 (57%)	26 (57%)	
Medikamente	PDE5I	22 (24%)	13 (28%)	9 (20%)	0,328 ^c
	ERA	18 (20%)	10 (22%)	8 (17%)	0,599 ^c
	PCA	9 (10%)	4 (9%)	5 (11%)	0,726 ^c
	PCRA	0	0	0	
	sGCS	0	0	0	
	Monotherapie Kombinationstherapie	9 (10%) 18 (20%)	5 (11%) 10 (22%)	4 (9%) 8 (17%)	0,795 ^c
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		62 (67%)	34 (74%)	28 (61%)	0,182 ^c
Koronare Herzkrankheit		31 (34%)	14 (30%)	17 (37%)	0,508 ^c
COPD		26 (28%)	12 (26%)	14 (30%)	0,643 ^c
Diabetes mellitus		18 (20%)	8 (17%)	10 (22%)	0,599 ^c
Chronische Niereninsuffizienz		30 (33%)	16 (35%)	14 (30%)	0,656 ^c
Größe [m]		1,68 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,67 ± 0,09	0,236
Gewicht [kg]		75,6 ± 18,8	79,2 ± 20	71,9 ± 17	0,063
Basis-BMI [kg/m ²]		26,6 ± 6,2	27,5 ± 6,8	25,7 ± 5,4	0,146
BMI-Klasse	Untergewicht	5 (5%)	2 (4%)	3 (7%)	0,183 ^m
	Normalgewicht	37 (40%)	16 (35%)	21 (46%)	
	Übergewicht	30 (33%)	16 (35%)	14 (30%)	
	Adipositas	20 (22%)	12 (26%)	8 (17%)	
REVEAL-Score n=90 (46/44)	0-7	23 (26%)	15 (33%)	8 (18%)	0,202 ^m
	8	14 (16%)	6 (13%)	8 (18%)	
	9	22 (24%)	12 (26%)	10 (23%)	
	10-11	22 (24%)	8 (17%)	14 (32%)	
	>11	9 (10%)	5 (11%)	4 (9%)	
ESC-Score	Niedrig	16 (17%)	8 (17%)	8 (17%)	0,657 ^m
	Intermediär	69 (75%)	36 (78%)	33 (72%)	
	Hoch	7 (8%)	2 (4%)	5 (11%)	
WHO-Funktionsklasse n=81 (43/38)	1	1 (1%)	1 (2%)	0	0,122 ^m
	2	15 (19%)	9 (21%)	6 (16%)	
	3	57 (70%)	31 (72%)	26 (68%)	
	4	8 (10%)	2 (5%)	6 (16%)	
6MWD [m]	n= 29 (17/12)	312 ± 142	383 ± 123	211 ± 104	0,001 (1,49)
mPAP [mmHg]		42,6 ± 12,2	42,6 ± 12,2	47,8 ± 11,9	0,041 (0,43)
RAP [mmHg]	n=88 (46/42)	10 ± 5	8,9 ± 3,8	11,2 ± 5,8	0,031 (0,48)
RVSP _{RHK} [mmHg]	n=89 (46/43)	72,3 ± 20	69,3 ± 19,8	75,4 ± 20	0,151
PVR [dyne·s/cm ⁵]	n=82 (43/39)	675 (427 - 1108)	555 (339 - 923)	775 (560 - 1131)	0,032 ^m (0,49)
SVR [dyne·s/cm ⁵]	n=80 (40/40)	1987 ± 876	2060 ± 960	1915 ± 789	0,464
PAWP [mmHg]	n=89 (45/44)	11,9 ± 4	12 (10 - 15)	13 (9 - 14,8)	0,598 ^m

SvO ₂ [%]	n=88 (43/45)	60 ± 12,3	63 (55 - 69)	61 (50,5 - 66,1)	0,172 ^m
CI [l/min·m ²]	n=85 (43/42)	2 (1,6 - 2,4)	2 (1,6 - 2,4)	2,1 (1,7 - 2,4)	0,735 ^m
TAPSE [mm]	n=54 (34/20)	17,9 ± 5	18,5 ± 5,1	16,9 ± 4,9	0,264
Tei-Index	n=30 (21/9)	0,65 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,254
Perikarderguss	n=61 (36/25)	6 (10%)	4 (11%)	2 (8%)	0,688 ^c
RVSP _{TTE} [mmHg]	n=59 (36/23)	59 (46 - 73)	62,9 ± 18,3	63 ± 23,1	0,986
FEV ₁ [% vom Soll]	n=63 (36/27)	60,5 ± 18,3	63,3 ± 17,1	56,9 ± 19,4	0,171
VC [% vom Soll]	n=63 (36/27)	68,4 ± 18,2	70,7 ± 14,6	65,4 ± 22	0,289
DLCO [% vom Soll]	n=37 (21/16)	63,9 (36,3 - 91,8)	73,7 (39,4 - 89,9)	61,4 (31,9 - 92,5)	0,554 ^m
pH	n=66 (36/30)	7,45 ± 0,04	7,4 ± 0	7,5 ± 0	0,273
pO ₂ [mmHg]	n=66 (36/30)	63,5 ± 15,1	67,5 ± 16,4	58,7 ± 12	0,016 (0,61)
pCO ₂ [mmHg]	n=66 (36/30)	35,5 ± 7,5	35,1 ± 6,8	35,9 ± 8,4	0,664
O ₂ -Flussrate [l/min]	n=65 (35/30)	0 (0 - 2)	0 (0 - 0)	0 (0 - 3)	0,228 ^m
Hämoglobin [g/dl]	n=88 (46/42)	13,4 ± 2,3	13,6 ± 2	13,2 ± 2,6	0,403
Leukozyten [Tsd./μl]	n=88 (46/42)	7,4 (5,9 - 9,6)	7,7 ± 2,8	9,5 ± 7,4	0,132
Thrombozyten [Tsd./μl]	n=88 (46/42)	216 ± 101	232 ± 112	200 ± 85	0,134
CRP [mg/l]	n=87 (45/42)	6 (0 - 12)	0 (0 - 11)	8 (0 - 12)	0,289 ^m
Kreatinin [mg/dl]	n=88 (46/42)	1,09 (0,84 - 1,36)	1,09 (0,9 - 1,4)	1,07 (0,82 - 1,3)	0,42 ^m
NT-proBNP [ng/l]	n=67 (38/29)	1848 (577 - 4545)	1373 (539 - 4515)	2584 (461 - 5041)	0,622 ^m
Fibrinogen [g/l]	n=79 (40/39)	3,8 ± 1	3,8 ± 0,9	3,8 ± 1	0,873

Kategoriale Variablen sind angegeben als Anzahl (%) und metrische Variablen als Mittelwert ± SD oder Median (IQR). Deskriptiver Alpha-Fehler der explorativen Gruppenvergleiche wurde mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test^m oder χ^2 -Test^c ermittelt. Effektstärke Cohens d wird als Betrag angegeben. Abweichungen der oben angegebenen Gruppengröße sind separat gekennzeichnet.

PH: pulmonale Hypertonie; PDE5I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PCA: Prostacyclin-Analagon; PCRA: Prostacyclin-Rezeptor-Agonist; sGCS: löslicher Guanylatcyclase-Stimulator; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; 6MWD: Sechs-Minuten-Gehstrecke; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; RAP: rechtsatrialer Druck; RVSP_{RHK}: rechtsventrikulärer, systolischer Druck gemessen im Rechtsherzkatheter; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; SVR: systemisch-vaskulärer Widerstand; PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck; SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; CI: Herzindex; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; RVSP_{TTE}: rechtsventrikulärer, systolischer Druck gemessen in der transthorakalen Echokardiographie; FEV₁: forcierte expiratorische Einsekundenkapazität; VC: Vitalkapazität; DLCO: Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge; pO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; CRP: C-reaktives Protein; NT-proBNP: N-terminales pro-brain natriuretic peptide

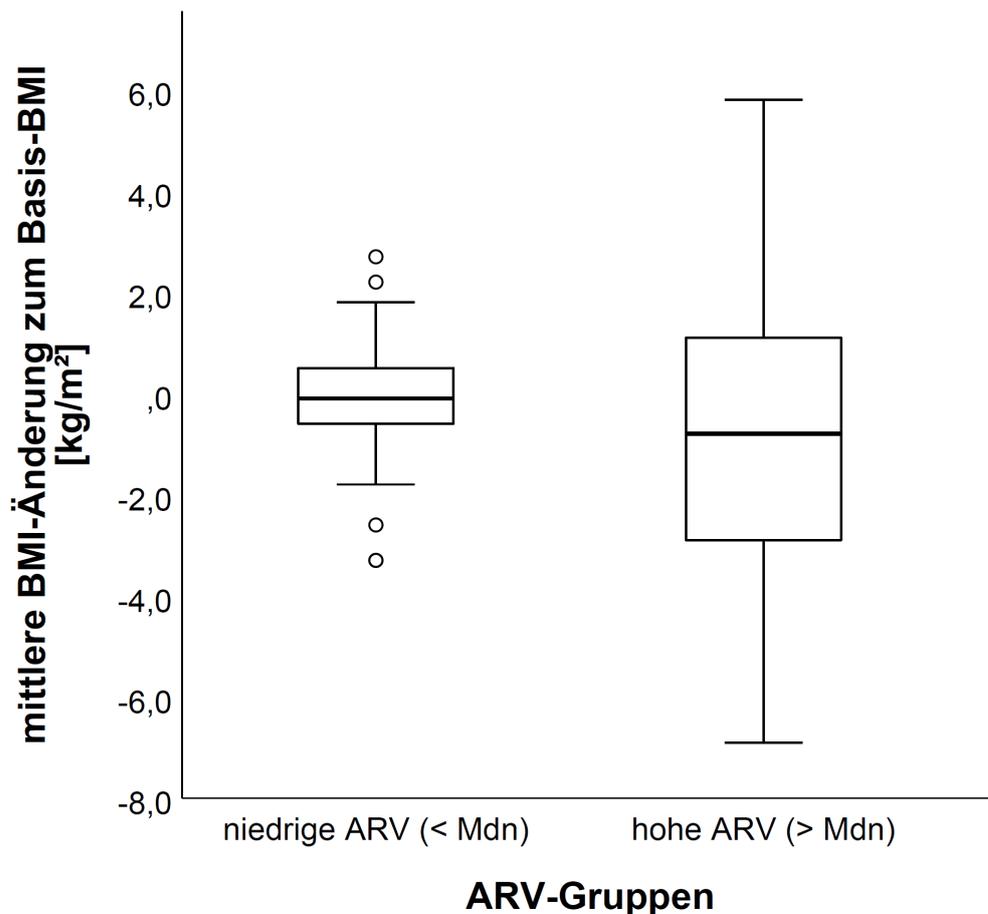
Die Unterschiede zwischen Patienten mit geringen Gewichtsschwankungen (ARV unter dem Median) und hohen Gewichtsschwankungen (ARV über dem Median) werden in Tabelle 6 zusammengefasst. Dabei gab es insbesondere in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Medikamente, Komorbiditäten und BMI keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Gruppen. Die 6MWD war in der Gruppe mit hoher ARV geringer (p=0,039; d=0,83), ebenso die SvO₂ (p=0,041; d=0,45) und die VC (p=0,028; d=0,57). Das CRP war höher in dieser Gruppe (p<0,001; d=0,79). Zudem zeigte sich eine Tendenz zu höherem RAP (p=0,053), NT-proBNP (p=0,085) und ESC-Score (p=0,07). Die Medikation zum letzten Beobachtungszeitpunkt unterschied sich ebenfalls nicht signifikant. (Tab. A1)

Tabelle 6. Vergleich der Basis-Charakteristika der Gruppen geringer und starker Gewichtsschwankungen (niedrige / hohe ARV)					
Charakteristika		Niedrige ARV, n=46	Hohe ARV, n=46	p-Wert, (Cohens d)	
Alter [Jahre]		68,5 (54,8 - 75,3)	70 (56,5 - 79)	0,659 ^m	
PH-Klasse	1.1	32 (70%)	32 (70%)		
	1.2	2 (4%)	0		
	1.3	0	1 (2%)		
	1.4.1	8 (17%)	8 (17%)		
	1.4.2	0	2 (4%)		
	1.4.3	4 (9%)	3 (7%)		
Epidemiologie	Inzident	33 (72%)	33 (72%)		
	Prävalent	13 (28%)	13 (28%)		
Geschlecht	Männlich	19 (41%)	21 (46%)	0,834 ^c	
	Weiblich	27 (59%)	25 (54%)		
Medikamente	PDE5I	11 (24%)	11 (24%)		
	ERA	9 (20%)	9 (20%)		
	PCA	6 (13%)	3 (7%)		0,485 ^c
	PCRA	0	0		
	sGCS	0	0		
	Monotherapie Kombinationstherapie	6 (13%) 9 (20%)	3 (7%) 9 (20%)		0,704 ^c
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		29 (63%)	33 (72%)	0,374 ^c	
Koronare Herzkrankheit		14 (30%)	17 (37%)	0,508 ^c	
COPD		12 (26%)	14 (30%)	0,643 ^c	
Diabetes mellitus		8 (17%)	10 (22%)	0,599 ^c	
Chronische Niereninsuffizienz		13 (28%)	17 (37%)	0,374 ^c	
Größe [m]		1,69 ± 0,09	1,68 ± 0,1	0,871	
Gewicht [kg]		73,8 ± 18,2	77,3 ± 19,5	0,381	
Basis-BMI [kg/m ²]		25,8 ± 5,6	27,3 ± 6,7	0,245	
Mittlerer BMI [kg/m ²]		25,7 ± 5,8	26,7 ± 6	0,429	
BMI-Klasse	Untergewicht	2 (4%)	3 (7%)	0,176 ^m	
	Normalgewicht	22 (48%)	15 (33%)		
	Übergewicht	15 (33%)	15 (33%)		
	Adipositas	7 (15%)	13 (28%)		
REVEAL-Score n=90 (46/44)	0-7	15 (33%)	8 (18%)	0,168 ^m	
	8	5 (11%)	9 (21%)		
	9	13 (29%)	9 (21%)		
	10-11	10 (22%)	12 (27%)		
	>11	3 (7%)	6 (14%)		
ESC-Score	Niedrig	11 (24%)	5 (11%)	0,07 ^m	
	Intermediär	33 (72%)	36 (78%)		
	Hoch	2 (4%)	5 (11%)		
WHO-Funktionsklasse n=81 (41/40)	1	0	1 (3%)	0,287 ^m	
	2	10 (24%)	5 (13%)		
	3	28 (68%)	29 (73%)		
	4	3 (7%)	5 (13%)		
6MWD [m]	n= 29 (19/10)	366 (240 - 420)	266 (103 - 342)	0,039 ^m (0,83)	
mPAP [mmHg]		44,5 ± 13,1	45,9 ± 11,5	0,583	
RAP [mmHg]	n=88 (43/45)	8,9 ± 4,2	11 ± 5,4	0,053	
RVSP _{RHK} [mmHg]	n=89 (44/45)	71 (62 - 81)	76 (56 - 89,5)	0,843 ^m	
PVR [dyne·s/cm ⁵]	n=82 (42/40)	637 (400 - 951)	778 (469 - 1210)	0,324 ^m	
SVR [dyne·s/cm ⁵]	n=80 (39/41)	2064 ± 865	1914 ± 890	0,446	
PAWP [mmHg]	n=89 (45/44)	11,8 ± 3,9	11,9 ± 4,2	0,982	
SvO ₂ [%]	n=88 (46/42)	63,5 (59,8 - 69)	60 (44,3 - 67)	0,041 ^m (0,45)	
CI [l/min·m ²]	n=85 (43/42)	2 (1,6 - 2,4)	2,1 (1,6 - 2,3)	0,866 ^m	

TAPSE [mm]	n=54 (30/24)	18,9 ± 4,6	16,7 ± 5,3	0,106
Tei-Index	n=30 (20/10)	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3	0,756
Perikarderguss	n=61 (33/28)	4 (12%)	2 (7%)	0,678 ^c
RVSP _{TTE} [mmHg]	n=59 (34/25)	58 (45 - 72,3)	59 (49 - 74)	0,639 ^m
FEV ₁ [% vom Soll]	n=63 (35/28)	63 ± 17,2	57,3 ± 19,4	0,221
VC [% vom Soll]	n=63 (35/28)	72,9 ± 17,3	62,8 ± 18	0,028 (0,57)
DLCO [% vom Soll]	n=37 (22/15)	70,4 (37,4 - 94,2)	53 (30 - 82,8)	0,439 ^m
pH	n=66 (35/31)	7,45 ± 0,03	7,45 ± 0,04	0,798
pO ₂ [mmHg]	n=66 (35/31)	64,8 ± 11,2	62 ± 18,6	0,461
pCO ₂ [mmHg]	n=66 (35/31)	34,7 ± 6	36,3 ± 8,9	0,391
O ₂ -Flussrate [l/min]	n=65 (34/31)	0 (0 - 2)	(0 - 2)	0,932 ^m
Hämoglobin [g/dl]	n=88 (46/42)	13,8 ± 2,2	13 ± 2,4	0,112
Leukozyten [Tsd./µl]	n=88 (46/42)	8,3 ± 4,3	8,9 ± 6,7	0,622
Thrombozyten [Tsd./µl]	n=88 (46/42)	224 ± 108	208 ± 94	0,444
CRP [mg/l]	n=87 (45/42)	0 (0 - 8)	10 (0 - 19,8)	<0,001 ^m (0,79)
Kreatinin [mg/dl]	n=88 (46/42)	1,27 ± 0,91	1,19 ± 0,44	0,596
NT-proBNP [ng/l]	n=67 (30/37)	1349 (287 - 3567)	2584 (869 - 5054)	0,085 ^m
Fibrinogen [g/l]	n=79 (42/37)	3,7 (3,1 - 4,9)	3,7 (2,9 - 4,6)	0,648 ^m
Tod		17 (37%)	24 (52%)	0,142 ^c
Anzahl CW		89	125	
Patienten mit Ereignis		33 (72%)	38 (83%)	0,214 ^c
<p>Niedrige und hohe ARV entsprechen einer ARV unterhalb und oberhalb des Medians von 0,72 kg/m². Kategoriale Variablen sind angegeben als Anzahl (%) und metrische Variablen als Mittelwert ± SD oder Median (IQR). Deskriptiver Alpha-Fehler der explorativen Gruppenvergleiche wurde mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test^m oder χ^2-Test^c ermittelt. Effektstärke Cohens d wird als Betrag angegeben. Abweichungen der oben angegebenen Gruppengröße sind separat gekennzeichnet.</p> <p>ARV: average real variability (= BMI-Schwankungen); PH: pulmonale Hypertonie; PDE5I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PCA: Prostacyclin-Analogon; PCRA: Prostacyclin-Rezeptor-Agonist; sGCS: löslicher Guanylatcyclase-Stimulator; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; 6MWD: Sechs-Minuten-Gehstrecke; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; RAP: rechtsatrialer Druck; RVSP_{RHK}: rechtsventrikulärer, systolischer Druck gemessen im Rechtsherzkatheter; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; SVR: systemisch-vaskulärer Widerstand; PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck; SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; CI: Herzindex; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; RVSP_{TTE}: rechtsventrikulärer, systolischer Druck gemessen in der transthorakalen Echokardiographie; FEV₁: forcierte expiratorische Einsekundenkapazität; VC: Vitalkapazität; DLCO: Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge; pO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; CRP: C-reaktives Protein; NT-proBNP: N-terminales pro-brain natriuretic peptide; CW: klinische Verschlechterung</p>				

Betrachtet man die mittlere Änderung des BMI im Vergleich zum Basis-BMI zeigte sowohl die Gruppe mit niedriger als auch diejenige mit hoher ARV eine Tendenz zur Gewichtsabnahme (entsprechend $-0,1 \text{ kg/m}^2$ (IQR $-0,63-0,53$); $-0,8 \text{ kg/m}^2$ (IQR $-3-1,18$); $p=0,065$). (Abb. 1)

Abbildung 1. **Mittlere BMI-Veränderung im Vergleich zwischen Gruppen geringer und hoher Gewichtsschwankungen**



Die Unterschiede zwischen den Patienten mit den geringsten Gewichtsschwankungen (ARV im unteren Quartil) und den höchsten Gewichtsschwankungen (ARV im oberen Quartil) werden in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Patienten des oberen Quartils hatten im Vergleich einen höheren RAP ($p=0,001$; $d=1,08$), ein höheres CRP ($p=0,002$; $d=1,01$) und einen höheren Anteil an Verstorbenen ($p=0,008$; $d=0,92$). Zudem war die SvO_2 niedriger ($p=0,007$; $d=0,89$). Im oberen Quartil bestand zusätzlich eine Tendenz zu höherem REVEAL-Score ($p=0,058$) und NT-proBNP ($p=0,074$) sowie zu niedrigerer 6MWD ($p=0,053$) und TAPSE ($p=0,052$).

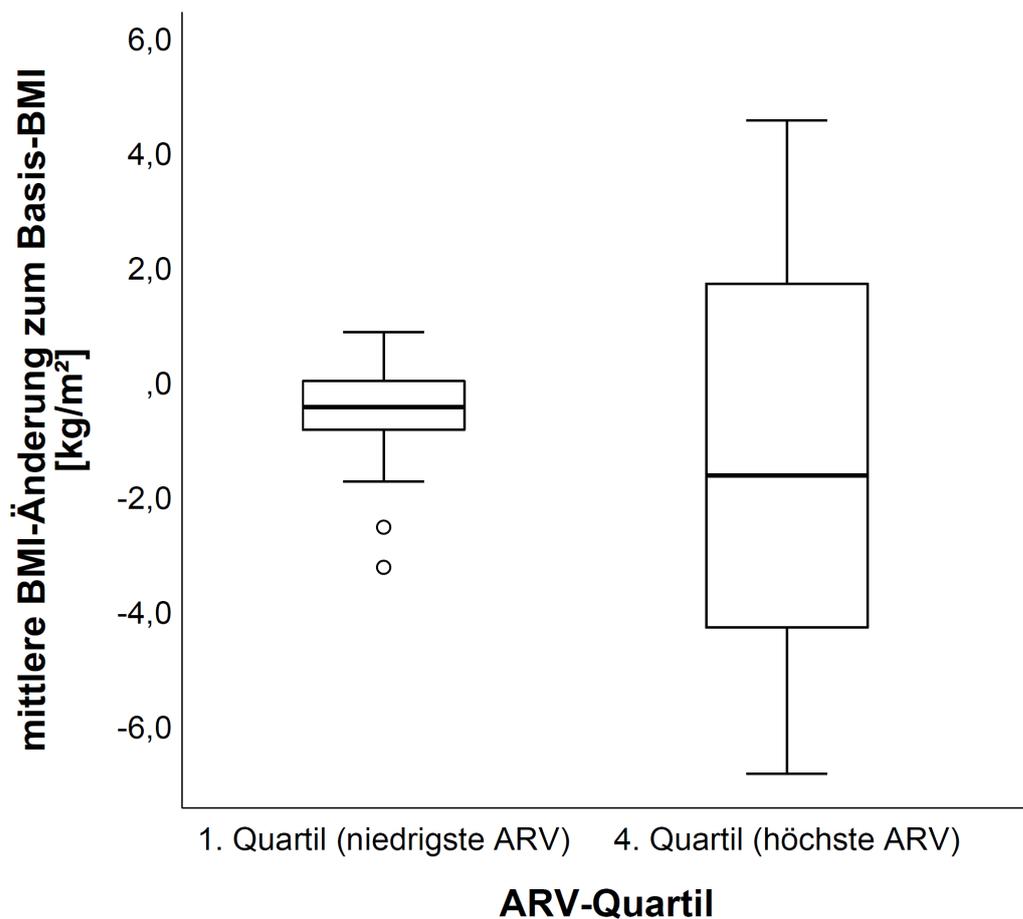
Tabelle 7. Vergleich der Gruppen geringster und höchster Gewichtsschwankungen (unteres / oberes ARV-Quartil)				
Charakteristika		Unteres ARV-Quartil, n=23	Oberes ARV-Quartil, n=23	p-Wert, (Cohens d)
Alter [Jahre]		74 (60 - 78)	74 (58 - 80)	0,668 ^m
Geschlecht	Männlich	11 (48%)	11 (48%)	
	Weiblich	12 (52%)	12 (52%)	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		17 (74%)	18 (78%)	0,73 ^c
Koronare Herzkrankheit		6 (26%)	8 (35%)	0,522 ^c
COPD		7 (30%)	8 (35%)	0,753 ^c
Diabetes mellitus		2 (9%)	4 (17%)	0,381 ^c
Chronische Niereninsuffizienz		7 (30%)	7 (30%)	
Größe [m]		1,69 ± 0,1	1,68 ± 0,1	0,825
Gewicht [kg]		73,5 ± 18,9	81,5 ± 24,2	0,215
Basis-BMI [kg/m ²]		25,6 ± 5,1	28,9 ± 8,2	0,108
Mittlerer BMI [kg/m ²]		25 ± 5,2	27,7 ± 6,8	0,118
REVEAL-Score n=23 / 22	0-7	8 (35%)	3 (14%)	0,058 ^m
	8	2 (9%)	2 (9%)	
	9	5 (22%)	4 (18%)	
	10-11	6 (26%)	8 (36%)	
	>11	2 (9%)	5 (23%)	
ESC-Score	Niedrig	3 (13%)	2 (9%)	0,267 ^m
	Intermediär	20 (87%)	19 (83%)	
	Hoch	0	2 (9%)	
WHO-Funktionsklasse n=22 / 19	1	0	0	0,236 ^m
	2	5 (23%)	2 (11%)	
	3	16 (73%)	15 (79%)	
	4	1 (5%)	2 (11%)	
6MWD [m]	n=8 / 6	409 (186 - 519)	206 (61 - 342)	0,053 ^m
mPAP [mmHg]		44,8 ± 13	48,5 ± 8,5	0,253
RAP [mmHg]	n=22 / 23	7,7 ± 3,1	12,6 ± 5,5	0,001 (1,08)
PVR [dyne·s/cm ⁵]	n=22 / 21	607 (365 - 1217)	857 (600 - 1289)	0,159 ^m
SvO ₂ [%]	n=23 / 21	63 (61 - 68)	56 (43,5 - 64,1)	0,007 ^m (0,89)
CI [l/min·m ²]	n=23 / 22	1,7 (1,5 - 2,4)	2 (1,5 - 2,2)	0,964 ^m
TAPSE [mm]	n=15 / 12	20 (17 - 24)	14 (11,3 - 18)	0,052
Tei-Index	n=11 / 4	0,6 (0,4 - 0,9)	0,5 (0,4 - 0,8)	0,395 ^m
Perikarderguss	n=16 / 15	2 (13%)	1 (7%)	1,0 ^c
DLCO [% vom Soll]	n=9 / 5	80,9 (29,6 - 102,4)	40 (14,7 - 81,7)	0,205 ^m
pCO ₂ [mmHg]	n=16 / 17	34 ± 3,7	37,2 ± 10,8	0,26
CRP [mg/l]	n=22 / 21	0 (0 - 8)	10 (3 - 27,5)	0,002 ^m (1,01)
Kreatinin [mg/dl]	n=23 / 21	1,13 (0,87 - 1,4)	1,18 (0,88 - 1,51)	0,622 ^m
NT-proBNP [ng/l]	n=14 / 17	1159 (397 - 3903)	3555 (1264 - 7501)	0,074 ^m
Tod		6 (26%)	15 (65%)	0,008 ^c (0,92)
Anzahl CW		29	43	
Patienten mit Ereignissen		14 (61%)	19 (83%)	0,102 ^c

Unteres und oberes ARV-Quartil entsprechen den ARV-Gruppen unterhalb von 0,38 kg/m² und oberhalb von 1,38 kg/m². Kategoriale Variablen sind angegeben als Anzahl (%) und metrische Variablen als Mittelwert ± SD oder Median (IQR). Deskriptiver Alpha-Fehler der explorativen Gruppenvergleiche wurde mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test^m oder χ^2 -Test^c ermittelt. Effektstärke Cohens d wird als Betrag angegeben. Abweichungen der oben angegebenen Gruppengröße sind separat gekennzeichnet.

ARV: average real variability (= BMI-Schwankungen); COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; 6MWD: Sechs-Minuten-Gehstrecke; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; RAP: rechtsatrialer Druck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; CI: Herzindex; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; DLCO: Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge; pCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; CRP: C-reaktives Protein; NT-proBNP: N-terminales pro-brain natriuretic peptide; CW: klinische Verschlechterung

In Bezug auf die mittlere Änderung des BMI im Vergleich zum Basis-BMI zeigte sich für unteres und oberes ARV-Quartil ein ähnliches Bild wie im medianen Gruppenvergleich (entsprechend $-0,5 \text{ kg/m}^2$ (IQR $-1,1-0$); $-1,7 \text{ kg/m}^2$ (IQR $-4,7-1,7$); $p=0,238$). (Abb. 2)

Abbildung 2. **Mittlere BMI-Veränderung im Vergleich zwischen Gruppen geringster und höchster Gewichtsschwankungen**



3.2 Korrelationen von ARV mit prognostischen Determinanten

Es gab mittelgradige Korrelationen zwischen ARV und 6MWD, CRP, RAP und TAPSE sowie schwache Korrelationen mit NT-proBNP und SvO₂ (Tab. 8). Starke Zusammenhänge zwischen ARV und prognostisch relevanten Parametern wurden nicht gefunden.

Tabelle 8. Korrelationen zwischen ARV* und prognostischen Determinanten			
	n	Spearman-Korrelationskoeffizient	p-Wert
Alter	92	0,02	0,852
WHO-Funktionsklasse	81	0,12	0,301
REVEAL-Score	90	0,17	0,103
ESC-Score	92	0,13	0,225
6MWD	29	-0,4	0,03
NT-proBNP	67	0,26	0,035
C-reaktives Protein	87	0,39	< 0,001
Kreatinin	88	0,05	0,671
DLCO	37	-0,09	0,597
pCO ₂	66	0,05	0,676
TAPSE	54	-0,31	0,023
Tei-Index	30	-0,05	0,782
mPAP	92	0,13	0,227
Rechtsatrialer Druck	88	0,32	0,002
PVR	82	0,2	0,078
SvO ₂	88	-0,25	0,018
Herzindex	85	-0,06	0,6

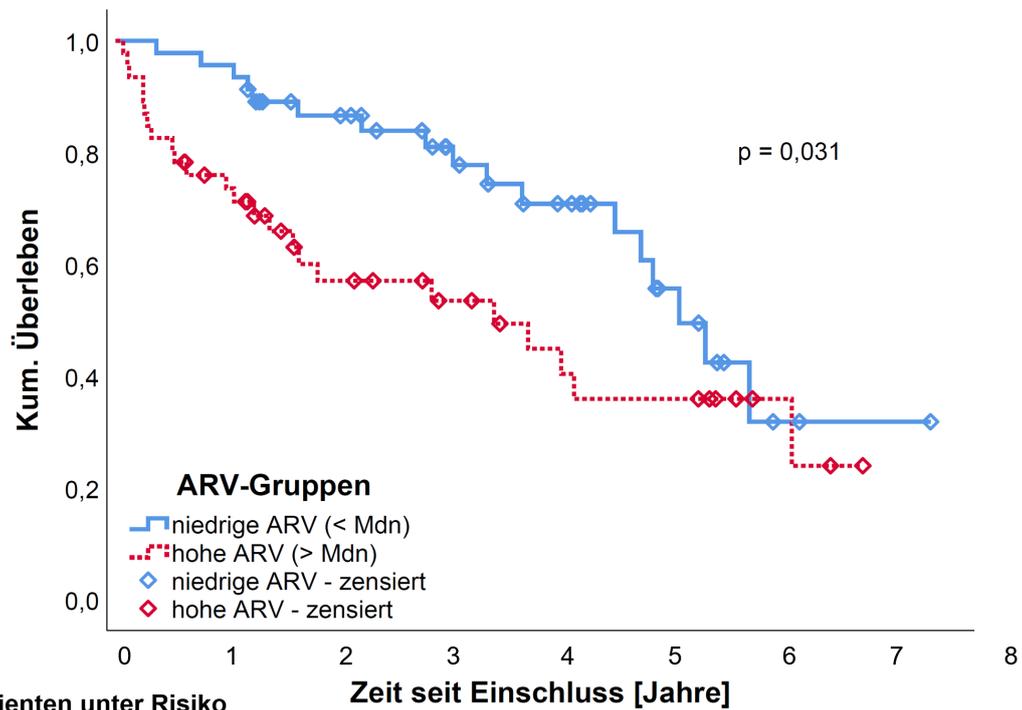
*nicht zeitabhängig

ARV: average real variability (= BMI-Schwankungen); 6MWD: Sechs-Minuten-Gehstrecke; NT-proBNP: N-terminales pro-brain natriuretic peptide; DLCO: Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge; pCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; SvO₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

3.3 Prognostische Aussagekraft von ARV: kategorial

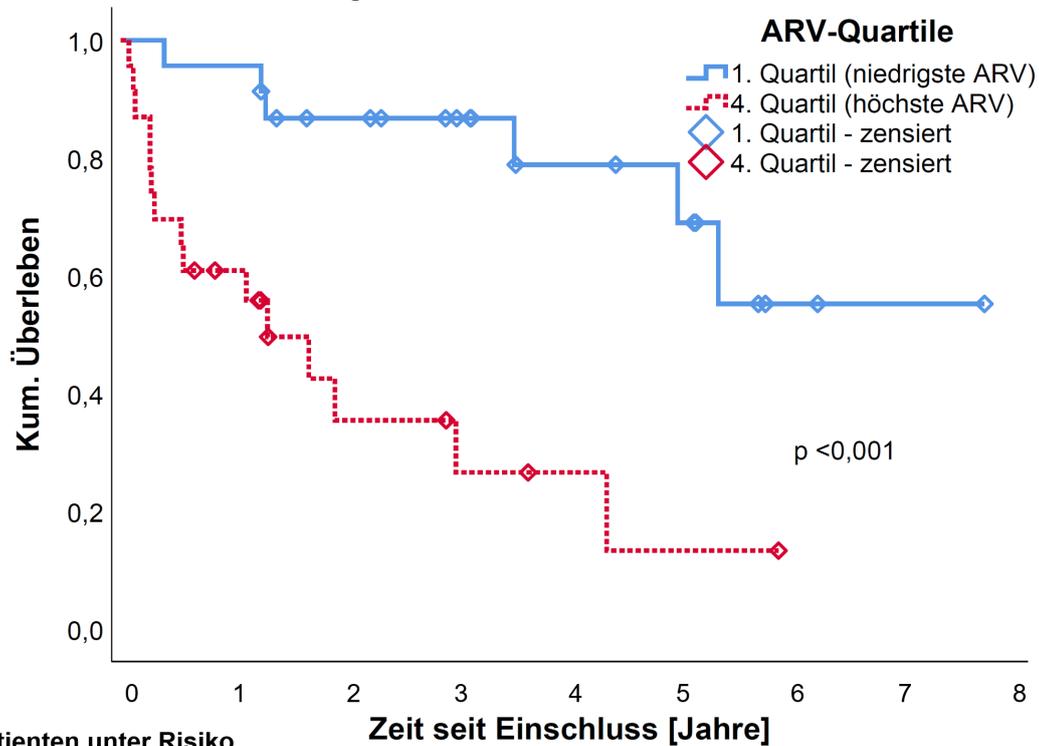
Die Patientengruppe mit einer ARV unterhalb des Medians hatte ein höheres Ein-, Drei- und Fünf-Jahres-Überleben als die Gruppe oberhalb des Medians (entsprechend 95,7±3%; 81±6,1%; 60,7±9,3% versus 76±6,3%; 53,5±8,1%; 35,9±9,1%; p=0,031). Ähnlich war dies auch bei der Unterteilung in unteres und oberes ARV-Quartil (entsprechend 95,7±4,3%; 86,7±7,1%; 69±12,7% versus 60,9±10,2%; 26,6±11,6%; 13,3±11%; p<0,001). (Abb. 3+4)

Abbildung 3. Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich des Überlebens der Gruppen niedriger und hoher Gewichtsschwankungen



	Patienten unter Risiko									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
ARV < Mdn	46	44	35	27	19	12	3	1	0	
ARV > Mdn	46	32	19	15	10	8	3	0	0	

Abbildung 4. Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich des Überlebens der Gruppen niedrigster und höchster Gewichtsschwankungen



	Patienten unter Risiko									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
1. Quartil	23	22	17	13	9	7	2	1	0	
4. Quartil	23	12	5	3	2	1	0	0	0	

Die ereignisfreie Überlebensrate (Zeit bis zur ersten CW) betrug in der ARV-Gruppe unterhalb des Medians nach einem Jahr $65,2\pm 7\%$ und nach drei Jahren $30,5\pm 7,3\%$. Verglichen dazu lagen die Raten bei einer ARV oberhalb des Medians bei $40,7\pm 7,3\%$ und $16,6\pm 6,3\%$ ($p=0,011$). Unterteilt in Quartile lagen die entsprechenden Ein- und Drei-Jahres-Raten bei $87\pm 7\%$ und $36,9\pm 11,1\%$ für das untere sowie jeweils bei $20,3\pm 8,7\%$ für das obere Quartil ($p<0,001$). (Abb. 5+6)

Abbildung 5. Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Zeit bis zur ersten CW der Gruppen niedriger und hoher Gewichtsschwankungen

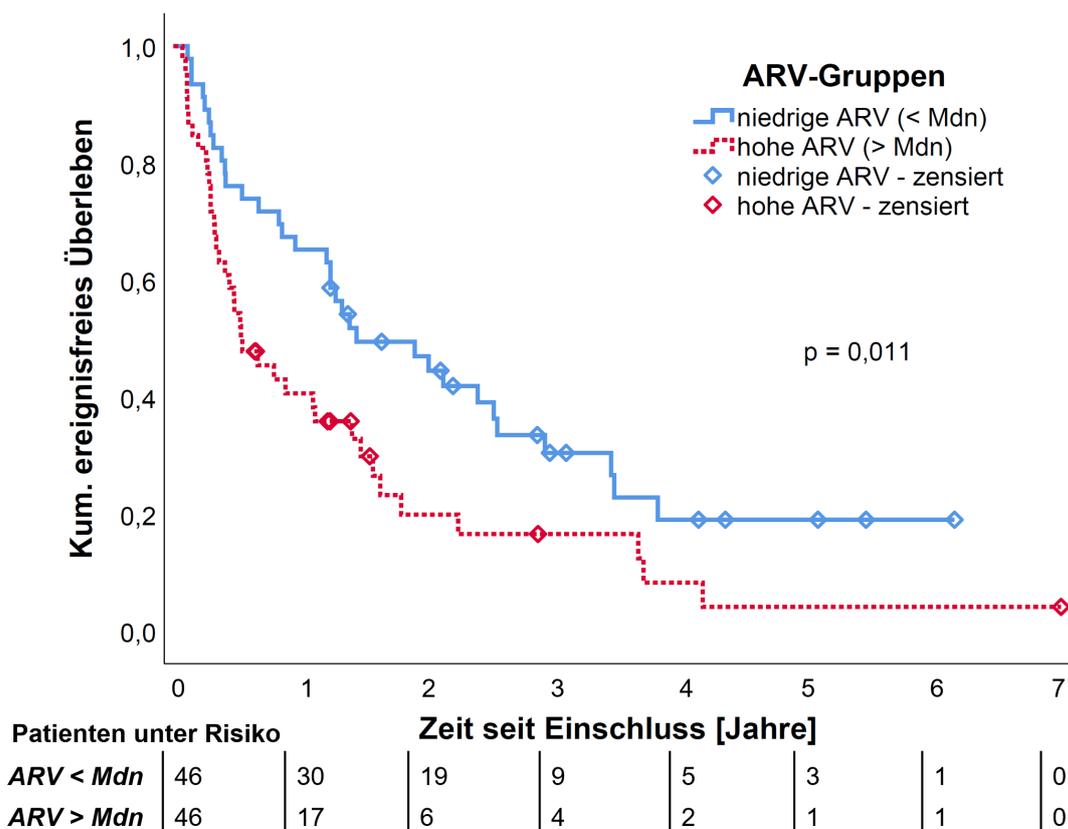
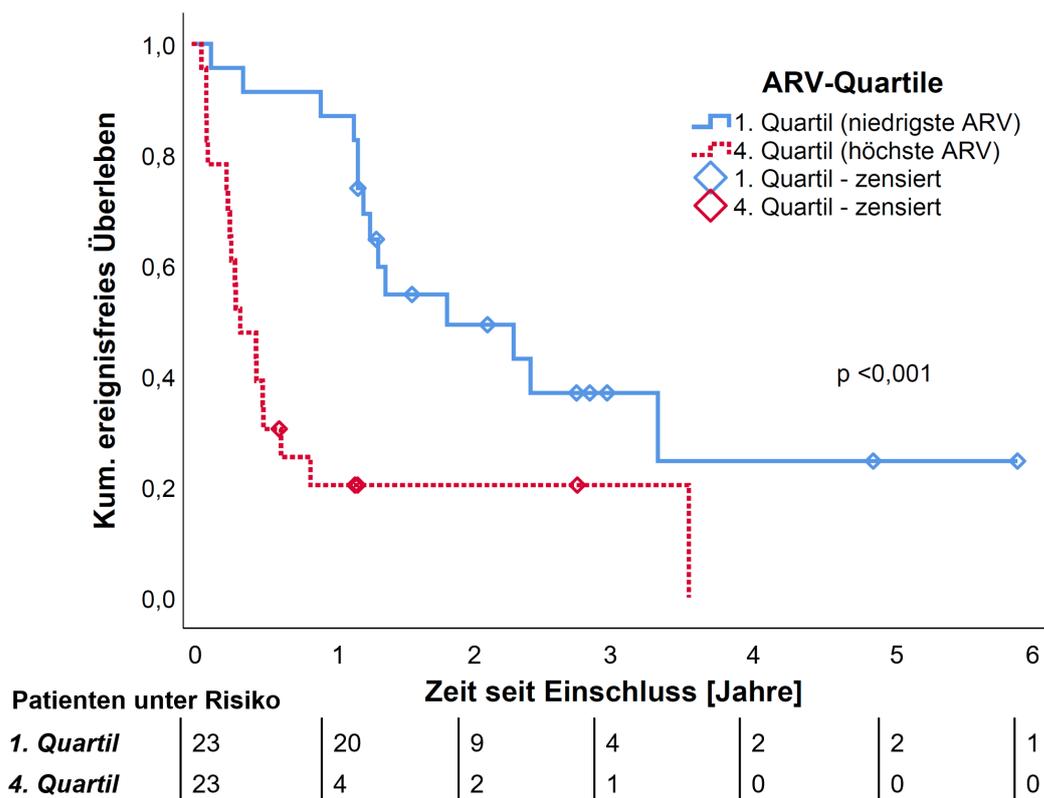


Abbildung 6. Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Zeit bis zur ersten CW der Gruppen niedrigster und höchster Gewichtsschwankungen



3.4 Prognostische Aussagekraft von ARV: kontinuierlich, zeitabhängig

In einer multivariablen Cox-Regression mit ARV als zeitabhängiger Kovariate war jede Änderung der ARV um eine Einheit (1 kg/m²) unabhängig von BMI, Alter und Geschlecht mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko assoziiert (HR 1,28; p=0,028). Ein höheres Basisgewicht verringerte in diesem Modell das Mortalitätsrisiko (HR 0,93; p=0,026). Wurde zudem für RAP adjustiert, hatte ARV keinen statistisch signifikanten Einfluss mehr auf die Zeit bis zum Tod (HR 1,25; p=0,069). (Tab. 9)

Tabelle 9. Einfluss auf die Zeit bis zum Tod				
Einflussfaktoren	n=993 / 35 Ereignisse		n=908 / 32 Ereignisse	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
ARV (zeitabhängig)	1.28 (1.03-1.58)	0.028	1.25 (0.98-1.59)	0.069
Basisgewicht	0.93 (0.87-0.99)	0.026	0.94 (0.88-1.01)	0.091
Alter	1.01 (0.99-1.04)	0.225	1.01 (0.98-1.04)	0.436
Geschlecht	0.42 (0.17-1.03)	0.059	0.47 (0.18-1.2)	0.115
BMI-Differenz zum vorherigen BMI	0.99 (0.83-1.17)	0.872	0.97 (0.8-1.18)	0.756
Mittlerer BMI	1.17 (0.99-1.38)	0.067	1.08 (0.89-1.32)	0.441
Rechtsatrialer Druck			1.11 (1.03-1.2)	0.008
Multivariable Cox-Regressionsmodelle				
Referenzkategorie Geschlecht = männlich				
ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen)				

In Bezug auf die Zeit bis CW ließ sich in den multivariablen Modellen kein Zusammenhang mit ARV herstellen. Lediglich der RAP und vor allem die Anzahl der vorangegangenen CW hatten einen Einfluss. (Tab. 10)

Tabelle 10. Einfluss auf die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (CW)				
Einflussfaktoren	n=993 / 90 Ereignisse		n=908 / 83 Ereignisse	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
ARV (zeitabhängig)	0.94 (0.68-1.3)	0.729	0.91 (0.64-1.3)	0.615
Basisgewicht	1 (0.96-1.04)	0.856	1 (0.96-1.05)	0.733
Alter	1.01 (0.99-1.02)	0.472	1.01 (0.99-1.03)	0.248
Geschlecht	1.03 (0.56-1.87)	0.936	1.01 (0.48-2.13)	0.979
BMI-Differenz zum vorherigen BMI	1.01 (0.9-1.13)	0.875	0.98 (0.83-1.17)	0.858
Mittlerer BMI	1 (0.9-1.12)	0.982	0.94 (0.82-1.08)	0.382
Anzahl der vorherigen Ereignisse	2.47 (1.37-4.48)	0.003	2.44 (1.35-4.41)	0.003
Rechtsatrialer Druck			1.11 (1.03-1.19)	0.004
Multivariable Prentice-Williams-Peterson-Modelle Referenzkategorie Geschlecht = männlich ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen)				

3.5 Prognostische Aussagekraft von ARV: kontinuierlich, nicht zeitabhängig

Einen Überblick über die Auswirkungen von ARV betrachtet als nicht zeitabhängige Variable zeigt Tabelle 11.

Hierbei zeigte sich univariat und in allen multivariablen Modellen eine Assoziation von ARV mit der Mortalität (je nach Modell HR 1,51-1,87; $p < 0,001-0,006$). In den Modellen 1, 2 und 6 war auch ein höherer mittlerer BMI mit höherer Sterblichkeit assoziiert (HR 1,29-1,39; $p = 0,007-0,02$). Ein höherer Basis-BMI hingegen reduzierte das Mortalitätsrisiko (HR 0,71-0,81; $p = 0,002-0,035$; ausgenommen Modell 3). (Tab. A2+A3)

Ein Zusammenhang zwischen ARV und dem ereignisfreien Überleben zeigte sich univariat und in den Modellen 1, 3 und 4 (HR 1,22-1,36; $p = 0,004-0,042$). Wurde das CRP hinzugezogen (Modell 5; $p = 0,123$) oder die Zeit zwischen erster und letzter Gewichtsmessung (Modell 6; $p = 0,062$), war ARV kein signifikanter Prädiktor des ereignisfreien Überlebens. Unter Berücksichtigung von invasiven hämodynamischen Parametern (Modell 2) zeigte nur RAP einen signifikanten Einfluss (HR 1,06; $p = 0,043$). (Tab. A4+A5)

Tabelle 11. Risikoanalyse nicht zeitabhängiger ARV						
	Univariat (n=92)		Modell 1 [#] (n=92)		Modell 2 [*] (n=81)	
	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert
Zeit bis Tod ¹	1,51 (1,2-1,89)	<0,001	1,87 (1,42-2,48)	<0,001	1,61 (1,2-2,15)	0,001
Zeit bis CW ¹	1,22 (1,01-1,48)	0,042	1,35 (1,1-1,66)	0,004	1,21 (0,97-1,51)	0,093
Anzahl CW ²	1,59 (1,11-2,28)	0,012	1,73 (1,17-2,55)	0,006	1,45 (0,97-2,18)	0,072
	Modell 3 [?] (n=90)		Modell 4 [§] (n=92)		Modell 5 [°] (n=87)	
	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert
Zeit bis Tod ¹	1,64 (1,23-2,2)	0,001	1,75 (1,36-2,25)	<0,001	1,55 (1,13-2,12)	0,006
Zeit bis CW ¹	1,36 (1,07-1,73)	0,011	1,23 (1-1,5)	0,047	1,23 (0,95-1,6)	0,123
Anzahl CW ²	1,72 (1,14-2,58)	0,01	1,63 (1,13-2,37)	0,01	1,62 (1,02-2,55)	0,04
	Modell 6 [§] (n=92)					
	HR (95%-KI)	p-Wert				
Zeit bis Tod ¹	1,66 (1,28-2,16)	<0,001				
Zeit bis CW ¹	1,21 (0,99-1,47)	0,062				

¹ Cox-Regression; ² Negativ binomiale Regression; * Inzidenzratenverhältnis (Incident Rate Ratio) für Anzahl CW
[#] Modell 1 adjustiert für: Alter, Geschlecht, Basis-BMI, mittlerer BMI, Komorbiditäten, Ätiologie, Medikation
^{*} Modell 2 adjustiert für: Alter, Geschlecht, Basis-BMI, mittlerer BMI, rechtsatrialer Druck, SvO₂, Herzindex
[?] Modell 3 adjustiert für: Basis-BMI, mittlerer BMI, REVEAL-Score
[§] Modell 4 adjustiert für: Alter, Geschlecht, Basis-BMI, mittlerer BMI, ESC-Score
[°] Modell 5 adjustiert für: Alter, Geschlecht, Basis-BMI, mittlerer BMI, C-reaktives Protein
[§] Modell 6 adjustiert für: Alter, Geschlecht, Basis-BMI, mittlerer BMI, Zeit zwischen erster und letzter Gewichtsmessung
ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); CW: klinische Verschlechterung; HR: Hazard Ratio; IRR: Incident Rate Ratio; SvO₂: gemischtvenöse Sättigung

Bezogen auf die Anzahl an CW-Ereignissen zeigte sich eine deutliche Steigerung dieser bei einer Erhöhung der ARV in fast allen Modellen (Incident Rate Ratio (IRR) 1,59-1,73; p=0,006-0,012). Dieser Effekt zeigte sich nur abhängig von den invasiv gemessenen Parametern des RHK (Modell 2; p=0,072). (Tab. A6+A7)

3.6 Subgruppe: Inzidente Patienten

66 PAH-Patienten (71,7%) des Studienkollektivs waren neuerkrankte (inzidente) Patienten.

Einen Überblick über den Effekt von ARV gibt Tabelle 12.

Tabelle 12. Risikoanalyse nicht zeitabhängiger ARV (Subgruppe inzidenter PAH-Patienten)						
	Univariat (n=66)		Modell 2 ⁺ (n=57)		Modell 4 [§] (n=66)	
	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert	HR / IRR* (95%-KI)	p-Wert
Zeit bis Tod ¹	1,39 (1,06-1,81)	0,016	1,44 (0,99-2,1)	0,056	1,56 (1,2-2,15)	0,003
Zeit bis CW ¹	1,2 (0,97-1,48)	0,093	1,19 (0,91-1,56)	0,205	1,23 (0,98-1,54)	0,075
Anzahl CW ²	1,43 (0,96-2,15)	0,081	1,3 (0,82-2,06)	0,26	1,53 (0,99-2,37)	0,055
	Modell 6 [§] (n=66)					
	HR (95%-KI)	p-Wert				
Zeit bis Tod ¹	1,51 (1,12-2,05)	0,008				
Zeit bis CW ¹	1,2 (0,96-1,5)	0,108				
Anzahl CW ²	1,21 (0,78-1,89)	0,403				
¹ Cox-Regression; ² Negativ binomiale Regression; * Inzidenzratenverhältnis (Incident Rate Ratio) für Anzahl CW ⁺ Modell 2 adjustiert für: Alter, Geschlecht, Basis-BMI, mittlerer BMI, rechtsatrialer Druck, SvO ₂ , Herzindex [§] Modell 4 adjustiert für: Alter, Geschlecht, Basis-BMI, mittlerer BMI, ESC-Score [§] Modell 6 adjustiert für: Alter, Geschlecht, Basis-BMI, mittlerer BMI, Zeit zwischen erster und letzter Gewichtsmessung ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; CW: klinische Verschlechterung; HR: Hazard Ratio; IRR: Incident Rate Ratio; SvO ₂ : gemischtvenöse Sättigung						

In dieser Gruppe hatte ARV univariat sowie multivariabel unabhängig vom ESC-Score und unabhängig von der Zeit zwischen den Gewichtsmessungen einen Einfluss auf die Mortalität (HR 1,39-1,56; p=0,003-0,016). Dieser Effekt zeigte sich nach Adjustierung in Modell 2 abhängig von den invasiv gemessenen RHK-Parametern (p=0,056). (Tab. A8)

Sowohl in Bezug auf die Zeit bis zur ersten CW als auch die Anzahl zeigte sich univariat kein statistisch signifikanter Einfluss von ARV (entsprechend p=0,093; 0,081). Dies zeigte sich auch in den multivariablen Modellen. (Tab. A9+A10)

4. Diskussion

In dieser Studie wurde zum ersten Mal ein Zusammenhang zwischen Körpergewichtsschwankungen und der Prognose von PAH-Patienten untersucht. Dazu wurden retrospektiv die Daten von 92 Patienten über einen medianen Beobachtungszeitraum von 2,87 Jahren erhoben und analysiert.

Patienten mit starken Schwankungen des BMI (hoher ARV) waren dabei in schlechterem funktionellem und hämodynamischem Zustand als gewichtsstabile Patienten. Zudem zeigte sich eine deutliche Assoziation zwischen ARV und der Mortalität. Ebenso ging eine höhere ARV mit einer höheren Rate an CW-Ereignissen einher. Die Zeit bis zur CW dagegen wurde weniger ausgeprägt beeinflusst.

4.1 Methodendiskussion

4.1.1 Datenerhebung und Analyse

Es wurden die Daten von zum Zeitpunkt der Erhebung bereits verstorbenen oder transplantierten Patienten erhoben. Ergänzt wurden die Daten mit zum Zeitpunkt der Erhebung lebenden und demographisch-ätiologisch übereinstimmenden Patienten. Einerseits wurde so sichergestellt, dass eine gewisse Anzahl an Ereignissen für die statistische Analyse vorlag. Andererseits bestand das Risiko eines Selektionsbias mit einem großen Anteil an Hochrisiko-Patienten, der möglicherweise in einer Übersterblichkeit der Kohorte resultieren würde. Jedoch zeigte die Gesamtmortalität der Studienpopulation nach ein, drei und fünf Jahren (entsprechend $85,8 \pm 3,6\%$; $67,7 \pm 5,2\%$; $49,1 \pm 6,6\%$), dass diese im Bereich der Norm für PAH-Patienten war (entsprechend 68-93%; 39-84%; 34-61%). (Hoepfer et al. 2016a; Gall et al. 2017) Die Verteilung über die Risikogruppen zeigte sogar einen eher geringen Anteil an Hochrisiko-Patienten. (siehe auch 4.2.1)

Mit 92 eingeschlossenen PAH-Patienten war das Studienkollektiv zwar deutlich kleiner als in großen Registerstudien mit teils über 2500 Patienten. (Boucly et al. 2017; Benza et al. 2019; Hoepfer et al. 2017) Jedoch lagen vor allem für das Gewicht sehr viele Daten vor, da die Patienten im Median alle drei Monate untersucht wurden. Dadurch ließ sich der Gewichtsverlauf genau beurteilen.

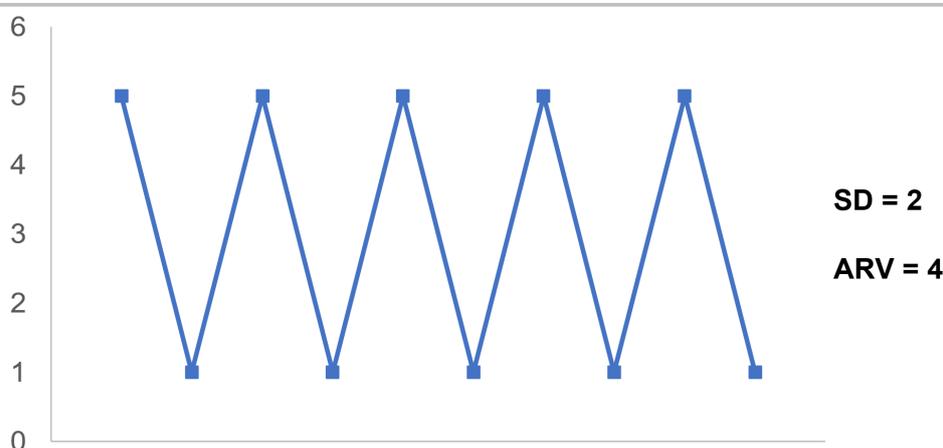
Zusätzlich zum Gewicht wurde eine Vielzahl weiterer Parameter erhoben, um einen umfassenden Überblick über das Studienkollektiv zu erhalten und möglichst viele zuvor identifizierte und charakterisierte prognostische Faktoren für die PAH in die Analyse einbeziehen zu können. Weil die Daten sich aber als zu lückenhaft erwiesen, konnten einzelne etablierte Prognoseparameter kaum in die Risikoanalyse einbezogen werden (z.B. peakVO_2 , VE/VCO_2 -slope). Stattdessen wurden vorwiegend die etablierten Prognose-Scores von REVEAL und ESC genutzt. Der ESC-Score in der hier angewandten Berechnung berücksichtigt diese Problematik bereits und ist auch bei einzelnen fehlenden Parametern gut mit der Prognose assoziiert. (Kylhammar et al. 2018; Hoepfer et al. 2017) Ebenso konnte für den REVEAL-Score gezeigt werden, dass auch in reduzierter Form eine gute Prognoseabschätzung besteht. (Cogswell et al. 2014; Benza et al. 2021)

Eine Ursache für den lückenhaften Datensatz war auch die retrospektive Erhebung. Diese limitiert die Daten zudem in ihrer Aussagekraft, sodass grundsätzlich nur Assoziationen, aber keine Kausalitäten abgeleitet werden können. Dies ist bei einer eher seltenen Erkrankung wie der PAH jedoch ein bekanntes Problem – auch der validierenden Studien der Risiko-Scores. (Galiè et al. 2019)

4.1.2 Erfassung von Gewichtsschwankungen

Die Schwankungen des BMI wurden in dieser Studie als ARV definiert. Diese bietet gegenüber anderen Maßen wie der Standardabweichung den Vorteil, dass die Reihenfolge der Gewichtsveränderungen berücksichtigt wird. (Abb. 7) Zusätzlich wurde für die Zeit zwischen den Visiten gewichtet, sodass die inter- und intraindividuell unterschiedlichen Zeitabstände berücksichtigt werden konnten. Dahingegen wurden in den meisten anderen Studien zum Thema Gewichtsschwankungen einfache Differenzen, Standardabweichungen oder Variationskoeffizienten betrachtet. (Zhang et al. 2019)

Abbildung 7. Vergleich von Standardabweichung und average real variability (ARV)



Modifiziert nach Mena et al. 2005

Die ARV wurde in den Risikoanalysen zumeist als zeitabhängige und nicht zeitabhängige Variable betrachtet. Dabei vermittelt die nicht zeitabhängige Betrachtung insbesondere Erkenntnisse über die Aussagekraft von Gewichtsschwankungen über den gesamten Beobachtungszeitraum, zeigt damit also eher die längerfristige Relevanz einer Gewichtsinstabilität. Dagegen werden in der zeitabhängigen Betrachtung die Veränderungen zwischen den einzelnen Beobachtungs- und Ereigniszeitpunkten betrachtet, wodurch insbesondere kurzfristige Effekte von Gewichtsschwankungen (z.B. zwischen einzelnen Visiten) aufgezeigt werden können.

Der ARV sehr ähnlich ist die von Bangalore et al. 2017 zum Thema Gewichtsschwankungen bei KHK-Patienten untersuchte „average successive variability“ (ASV). Diese bildet ebenfalls die absolute mittlere Veränderung des Gewichts zwischen aufeinanderfolgenden Messwerten ab, ist dabei aber nicht für die Zeit zwischen den Werten gewichtet. Sowohl ARV als auch ASV lassen dabei die Richtung der Gewichtsänderung außer Acht. Somit kann anhand dieser Parameter allein kein Rückschluss darauf gezogen werden, ob Gewichtszu- oder abnahmen prognostisch wirksamer sind. Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft von ARV liegt möglicherweise darin, dass nicht erfasst wurde, ob Gewichtsveränderungen gewollt oder ungewollt waren. Zudem wurden neben dem BMI keine anderen Parameter zur Erfassung von Übergewicht oder der Körperzusammensetzung wie Taillenumfang oder Körperfettanteil genutzt.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Patientenkollektiv

Verglichen mit dem europäischen COMPERA-Register (Hoepfer et al. 2017) und dem Gießener PH-Register (Gall et al. 2017) zeigte das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv insgesamt vergleichbare Ausgangswerte. (Tab. 13) Auffällig war das deutlich höhere Alter, jedoch muss hierbei beachtet werden, dass ein Median (verteilungsbedingt) mit Mittelwerten verglichen wird. Der Frauenanteil war insgesamt geringer, ebenso der Anteil an Hochrisiko-Patienten bezogen auf FC und ESC-Score. Zudem war der PAWP eventuell bedingt durch kardiale Komorbiditäten etwas höher. Die führende Todesursache war erwartungsgemäß das Herzversagen. Passend dazu zeigten sich nach dem erfolgreichen Match in der Gruppe der Verstorbenen maßgebliche prognostische Faktoren der PAH wie 6MWD, RAP und PVR signifikant schlechter im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden.

Charakteristika		Diese Studie, n=92	Hoeper et al. 2017, n=1588	Gall et al. 2017, n=685
Epidemiologie	Inzident	72	100	77
	Prävalent	28	0	23
Alter [Jahre]		69,5 (55,5 - 78)	64 ± 16	51 ± 16
WHO-Gruppe (PH-Klassifikation)	1.1	70	} 67	43
	1.2	2		?
	1.3	1		?
	1.4.1	17	22	21
	1.4.2	2	1	4
	1.4.3	8	6	7
	1.4.4	-	4	13
	Andere	-	-	12
Geschlecht	Männlich	44	36	35
	Weiblich	57	64	65
Basis-BMI [kg/m ²]		26,6 ± 6,2	28 ± 6	-
WHO- Funktionsklasse	1	1	0	0
	2	19	11	19
	3	70	70	59
	4	10	15	22
ESC-Score	Niedrig	17	12	-
	Intermediär	75	70	-
	Hoch	8	17	-
6MWD [m]		312 ± 142	298 ± 126	325 ± 126
NT-proBNP [ng/l]		1848 (577 - 4545)	1573 (526 - 3498)	-
mPAP [mmHg]		42,6 ± 12,2	45 ± 13	51 ± 16
Rechtsatrialer Druck [mmHg]		10 ± 5	8 ± 5	8 ± 6
PVR [dyne·s/cm ⁵]		675 (427 - 1108)	784 ± 431	846 (720)
PAWP [mmHg]		11,9 ± 4	9 ± 3	8 ± 4
Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung [%]		60 ± 12,3	63 ± 9	61 ± 10
Herzindex [l/min·m ²]		2 (1,6 - 2,4)	2,3 ± 0,8	2,3 ± 0,8
Arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]		63,5 ± 15,1	-	68 ± 14
Haupttodesursache Herzversagen		27	~56	29
Kategoriale Variablen sind angegeben als relativer Anteil in Prozent und metrische Variablen als Mittelwert ± SD oder Median (IQR als erstes - drittes Quartil oder als Differenz dieser Quartile). PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PH: pulmonale Hypertonie; 6MWD: Sechs-Minuten-Gehstrecke; NT-proBNP: N-terminales pro-brain natriuretic peptide; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck				

Der zum Basiszeitpunkt auffallend geringe Anteil an PAH-spezifisch behandelten Patienten spiegelte die Verteilung von inzidenten und prävalenten Patienten gut wider. Betrachtete man die gleiche Verteilung zum jeweils letzten Beobachtungszeitpunkt, zeigte sich eine nach aktuellen Empfehlungen (Galiè et al. 2019) erwartbarere Verteilung, bei der 63% der Patienten eine Kombinationstherapie und 33% eine Monotherapie erhielten (Tab. A1). Dies ist nach neueren Daten aus dem europäischen COMPERA-Register sogar eine sehr gute

Verteilung. In diesem zeigte sich zuletzt drei Jahre nach Diagnose ein Anteil von ca. 50% der Patienten in Kombinationstherapie. (Hoepfer et al. 2022b) Grundsätzlich wird zwar eine Kombinationstherapie stark empfohlen. Der Anteil an monotherapeutisch behandelten PAH-Patienten in unserem Kollektiv kann aber den teils älteren Daten, dem höheren Alter und/oder den Komorbiditäten geschuldet sein. Insbesondere Patienten über 75 Jahre mit Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz – in dieser Studie erfasst als CVRF, KHK, Adipositas, DM – werden häufig mit nur einem PAH-spezifischen Medikament therapiert. (Galiè et al. 2019; Hoepfer et al. 2018)

Es muss also insgesamt berücksichtigt werden, dass es sich um ein im Vergleich älteres, teils multimorbides Studienkollektiv handelt. Da sowohl hohes Alter als auch bestimmte Komorbiditäten wie DM prognostische Faktoren der PAH sind (Benza et al. 2010; Thenappan et al. 2010; Humbert et al. 2010; Poms et al. 2013; Gall et al. 2017), wurde in den Risikoanalysen nach Möglichkeit dafür adjustiert. So konnte zwar ein möglicher Konfundierungseffekt der Komorbiditäten nicht vollständig ausgeschlossen werden. Weil Komorbiditäten wie KHK, DM oder Adipositas jedoch häufig beobachtet werden bei PAH-Patienten, oft in klinischen Studien aber ausgeschlossen werden (Lang und Palazzini 2019), wurden diese Patienten hier bewusst eingeschlossen. So entstand ein realitätsnahes Studienkollektiv, was insbesondere in Hinblick auf das Finden eines praxis- und patientennahen Verlaufsparemeter wichtig war. In Bezug auf die übrigen prognosebestimmenden Parameter zeigte sich die Kohorte zudem als valide.

4.2.2 Adipositas-Paradoxon

Für die PAH liegen vor allem Hinweise vor, dass untergewichtige Patienten ein höheres Mortalitätsrisiko als normalgewichtige haben. (Trammell et al. 2020; Melenovsky et al. 2013) Kürzlich konnte zudem ein Überlebensvorteil für Übergewichtige und Adipöse in einer großen retrospektiven Analyse mit über 110.000 PH-Patienten bestätigt werden (entsprechend HR 0,71 und 0,56). (Trammell et al. 2020) Dabei war jedoch der Anteil an PAH-Patienten (8%) gering, während der Anteil an PH-Patienten mit gemischter Ätiologie (57,6%) sehr hoch war.

In Studien, die nur PAH-Patienten einschlossen, wurde dies insofern etwas relativiert, als dass der größte Überlebensvorteil vor allem für Übergewichtige (BMI 25 - <30 kg/m²) nachgewiesen werden konnte. Adipöse lebten dennoch länger als Normalgewichtige. (Mazimba et al. 2017) Europäische Studien bestätigen zwar den Effekt des Übergewichts (HR 0,7). Im Gegensatz zu den REVEAL-Studien (Benza et al. 2011; Farber et al. 2015; Poms et al. 2013) scheint hier die Adipositas aber sogar mit erhöhter Mortalität assoziiert zu sein. (Weatherald et al. 2018a; McLean et al. 2019)

Auch in dieser Studie sahen wir den protektiven Effekt eines höheren Basis-BMI auf das Überleben. Interessanterweise war ein Anstieg des über die gesamte Beobachtungszeit gemittelten BMI hingegen mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert; wobei die Mittelwerte von Basis-BMI und mittlerem BMI mit 26,6 und 26,2 kg/m² sehr ähnlich waren. Möglicherweise ist also ein initial höherer Ausgangs-BMI protektiv. Bei länger bestehendem Übergewicht könnten jedoch die bekannten kardiovaskulären Risiken überwiegen und dadurch die Prognose verschlechtern. Dies bekräftigt weiterhin die schwierige Anwendbarkeit des BMI bzw. des absoluten Gewichtes zur Prognoseabschätzung und lenkt den Fokus auf die aussagekräftigeren Gewichtsschwankungen.

4.2.3 Gewichtsschwankungen

Bisher gab es keine Erkenntnisse zum prognostischen Einfluss von Körpergewichtsschwankungen bei PAH-Patienten. Jedoch gibt es neue prospektive Studien (Oh et al. 2019; Cologne et al. 2019) und eine Meta-Analyse (Zhang et al. 2019), die einen prognostisch wirksamen Einfluss von Gewichtsschwankungen in der Allgemeinbevölkerung beschreiben. In letzterer wurden auch Erkenntnisse der renommierten Framingham Heart Study berücksichtigt (Lissner et al. 1991). Darüber hinaus konnten Gewichtsschwankungen auch als unabhängiger Risikofaktor in einem großen Kollektiv von KHK-Patienten beobachtet werden. (Bangalore et al. 2017)

In dieser Studie konnte nun ebenfalls für PAH-Patienten gezeigt werden, dass vermehrte Gewichtsschwankungen mit schlechter Prognose einhergehen. So konnte anhand der Unterteilung der Kohorte in zwei Gruppen mit hohen und niedrigen Gewichtsschwankungen ein deutlicher Unterschied in ereignisfreiem und Gesamtüberleben gezeigt werden. Dabei war beides jeweils in der gewichtsstabileren Gruppe besser. Dass die Kaplan-Meier-Kurven teils gegen Ende kreuzen, könnte ein Hinweis für eine geringere Relevanz des Effekts bezüglich der Sterblichkeit über fünf Jahre hinaus sein. Andererseits muss hierbei beachtet werden, dass in dieser Analyse zum Zeitpunkt des Kreuzens der Kurven nur noch weniger als zehn Prozent der Patienten in der Analyse verblieben waren. Zudem ist das Fünf-Jahres-Überleben in diesem Kollektiv höheren Alters naturgemäß begrenzt. Somit scheint der deutliche Unterschied der Gruppen während der ersten fünf Jahre von den Daten her deutlich belastbarer und relevanter.

Ob nun eher eine Gewichtszu- oder abnahme relevant ist, geht dabei – wie oben erläutert – nicht aus der ARV hervor. Jedoch zeigte die mittlere Veränderung des BMI über die Zeit in beiden Gruppen eine leichte Tendenz zur Gewichtsabnahme – natürlich mit deutlich größerer Schwankungsbreite in der gewichtsunstabilen Gruppe. Starker Gewichtsverlust ist zwar ein bekannter Risikofaktor bei chronischer Herzinsuffizienz (Fan et al. 2020), dennoch

schien hier die Amplitude der Schwankungen von Bedeutung zu sein und weniger die Richtung, da sich die Gruppen bei ähnlicher Gewichtstendenz im Median nicht signifikant voneinander unterschieden. Somit blieb vor allem die ausgeprägte Schwankungsbreite des Gewichts als erklärender Faktor. Was letztendlich die Ursache dieser Schwankungen war konnte anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Dennoch liegt die Vermutung nahe, dass vor allem wiederholte rechtsführende kardiale Dekompensationen mit dem notwendigen Einsatz von Diuretika derartige Gewichtsschwankungen erklären können. Zumal durch die Diuretika-Therapie auch die Tendenz zur leichten Gewichtsabnahme im Vergleich zum Ausgangswert erklärt werden kann.

Als kontinuierliche Variable zeigten die Gewichtsschwankungen in Form von ARV eine deutliche Assoziation mit der Mortalität. Insbesondere die Variabilität über die gesamte Beobachtungszeit betrachtet ging unabhängig von Hämodynamik und gängigen Risiko-Scores mit gesteigerter Sterbewahrscheinlichkeit einher. In der Gruppe der inzidenten Patienten war dieser Einfluss geringer und nicht mehr von der Hämodynamik unabhängig, aber dennoch deutlich. Wurden die Gewichtsschwankungen zeitabhängig betrachtet, also von Visite zu Visite, war der Effekt noch einmal geringer und ebenso nicht unabhängig vom RAP. Dass der RAP als einer der besten, aber auch invasivsten Prognoseparameter den Gewichtsschwankungen überlegen war, ist dabei erwartbar gewesen und unterstützt vielmehr die Validität der Daten. (Farber et al. 2015; Galiè et al. 2017; Boucly et al. 2017; Benza et al. 2010) Dennoch unterstreichen diese Ergebnisse nicht nur die Wichtigkeit von Gewichtsveränderungen zwischen einzelnen Verlaufsuntersuchungen, sondern insbesondere auch die Wichtigkeit, den gesamten Gewichtsverlauf von Beginn an im klinischen Alltag zu berücksichtigen.

Methodisch lassen sich die Daten am besten mit der Arbeit von Oh et al. 2019 vergleichen. Hier war eine höhere ASV (ebenfalls basierend auf dem BMI) mit einer Zunahme der Gesamtmortalität assoziiert (je nach Modell HR 1,46-1,5). In dieser Studie hingegen zeigte sich in vergleichbaren Analysen für jede Zunahme der zusätzlich zeitlich gewichteten ARV eine noch deutlichere Zunahme der Gesamtmortalität (je nach Modell HR 1,51-1,87). Dies deutet darauf hin, dass Gewichtsschwankungen im Kollektiv der PAH-Patienten relevanter sind als in der Allgemeinbevölkerung und daher auch insbesondere hier prognostischen Wert besitzen können.

Die CW schien dagegen weniger durch Gewichtsschwankungen beeinflusst zu werden. So konnte zwar noch – wie oben bereits erwähnt – anhand der Kaplan-Meier-Analyse in zwei signifikant unterschiedliche Gruppen unterschieden werden. Betrachtete man jedoch wieder die ARV kontinuierlich von Visite zu Visite zeigte diese keinen Effekt auf die Zeit bis zur nächsten CW. Hier waren in unserem Kollektiv lediglich die Anzahl an vorangegangenen Ereignissen und der RAP prognostisch wirksam. Wurde ARV über die

gesamte Beobachtungszeit berechnet, zeigte sich teilweise eine prädiktive Wirkung auf die Zeit bis zur ersten CW und ebenso auf die Anzahl der CW, jedoch geringer ausgeprägt als der Einfluss auf die Mortalität. In der Gruppe der inzidenten Patienten waren dies zudem allesamt nicht signifikante Tendenzen. Somit ist der Einfluss der Gewichtsschwankungen auf akute Verschlechterungen des funktionellen Zustands und Hospitalisationen uneindeutig. Die Tendenz zur ungünstigen Beeinflussung ist jedoch vor allem die Häufigkeit der CW-Ereignisse betreffend deutlich vorhanden.

Zumal die gewichtsunstabilen Gruppen oberhalb des ARV-Medians bzw. der 75. Perzentile eine deutlich kürzere 6MWD, einen höheren RAP und eine niedrigere SvO₂ aufwiesen. Dies zeigt weiterhin indirekt den starken Zusammenhang mit der Mortalität, da alle drei Parameter diese nachgewiesenermaßen beeinflussen. (Farber et al. 2015; Galiè et al. 2017; Boucly et al. 2017; Hoepfer et al. 2017) Auch die insgesamt zwar eher schwachen Korrelationen bestanden mit bekannt prädiktiven Faktoren wie 6MWD, NT-proBNP, RAP und SvO₂ und deuten die Relevanz von Gewichtsschwankungen in der Prognoseeinschätzung an.

Gerade im Vergleich zu den nicht bzw. wenig invasiven Parametern 6MWD, FC und NT-proBNP schienen die Gewichtsschwankungen einen vergleichbaren Einfluss auf das Überleben zu haben. (Benza et al. 2010; Boucly et al. 2017; Geenen et al. 2019) Dabei sind die Gewichtsänderungen – eine einfache Waage vorausgesetzt – sogar für die Patienten selbst einfach zu erheben.

Interessant ist zusätzlich, dass Patienten mit hohen Gewichtsschwankungen (hoher ARV) auch eine erhöhte inflammatorische Aktivität aufzuweisen scheinen. Dies wird durch erhöhte CRP-Serumkonzentrationen der gewichtsunstabilen Patienten sowie die nach Cohen mittelstarke Korrelation zwischen CRP und ARV deutlich. Es gibt bereits Hinweise, dass CRP-Serumspiegel sowohl mit Mortalität als auch dem Auftreten von CW assoziiert sind. (Quarck et al. 2009) Zudem spielen Entzündungsprozesse in der Entstehung und im Fortschreiten des Gefäßremodellings bei PAH eine entscheidende Rolle. (Humbert et al. 2019; Rabinovitch et al. 2014) Auch dies stützt die Bedeutsamkeit von Gewichtsschwankungen in Bezug auf die Abschätzung des Fortschreitens der Erkrankung.

Insgesamt stellen Körpergewichtsschwankungen einen relevanten prädiktiven Parameter für die Sterblichkeit bei PAH dar. Zudem scheinen Assoziationen mit der Häufigkeit von CW und dem klinischen Zustand zu bestehen. Insbesondere unter dem Aspekt der aktuell zunehmenden Evidenz für die Wertigkeit von nicht-invasiven Parametern zur Prognoseabschätzung in der PAH (Benza et al. 2021; Hoepfer et al. 2022a) sind Gewichtsschwankungen ein weiterer vielversprechender, kostengünstiger und vor allem patientennahe Prognoseparameter, der eine vielfach engmaschigere und selbstständige

Kontrolle von PAH-Patienten ermöglicht. Ziel sollte dabei ein möglichst stabiles Körpergewicht sein. Vorausgesetzt, die hier erfassten, mutmaßlich eher unfreiwilligen Gewichtsschwankungen lassen sich auf intentionale Gewichtszu- oder abnahme übertragen, sollte dies schonend erfolgen und bei Erreichen des Zielgewichts wiederum konsequent gehalten werden, um starke Schwankungen zu vermeiden.

4.3 Ausblick

Diese Studie zeigte zum ersten Mal, dass hohe Gewichtsschwankungen bei Patienten mit PAH mit schlechter Prognose einhergehen. Die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse wird durch die retrospektive Natur der Studie, die kleine Kohorte und die abseits vom Gewicht teils lückenbehafteten Daten eingeschränkt. Die Validierung der Ergebnisse in einem größeren Kollektiv, wie es PAH-Register bieten, ist in jedem Fall empfehlenswert, bevor eine aktive Nutzung der Erkenntnisse im praktischen Alltag erfolgt. Eine Implementierung von Gewichtsschwankungen in die bereits etablierten Risiko-Scores im Zuge einer solchen Studie könnte zudem einen additiven Nutzen in der Prognosebestimmung bewirken.

Zur sicheren Beurteilung wäre eine prospektive Untersuchung in einem möglichst großen Kollektiv wünschenswert. In dieser könnte dann auch untersucht werden, inwieweit die Selbsterfassung des Gewichts durch die Patienten und die Erhebung von beispielsweise ARV in der Realität umsetzbar ist. Auch kann nur auf diese Weise erfasst werden, ob dadurch Vorteile in Hinblick auf die frühzeitige Erkennung prognoseverschlechternder Ereignisse und deren Vermeidung durch rechtzeitig angesetzte Therapien bestehen.

5. Zusammenfassung

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine chronische Erkrankung mit schlechter Prognose. Das Erfassen des individuellen Risikos zur optimalen Therapieeinstellung ist essentiell. Die prognostische Relevanz von Körpergewichtsschwankungen wurde bereits in Untersuchungen der Allgemeinbevölkerung und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nachgewiesen. Die Fragestellung war daher, ob Gewichtsschwankungen als einfach messbare Variable auch bei PAH prognostisch relevant sind.

Dazu wurden retrospektiv die Daten von 92 PAH-Patienten über einen medianen Zeitraum von 34 Monaten erhoben. Gewichtsveränderungen wurden als „average real variability“ (ARV) erfasst. Primärer Endpunkt war der Tod jedweder Ursache, sekundärer Endpunkt das Auftreten von klinischen Verschlechterungen (CW) der PAH.

Patienten mit hoher ARV waren in schlechterem funktionellem und hämodynamischem Zustand. ARV war prädiktiv für die Mortalität (HR zeitabhängig 1,28; 95%-KI 1,03-1,58; $p=0,028$ / HR nicht zeitabhängig 1,51; 95%-KI 1,2-1,89; $p<0,001$). Häufigkeit von CW und Zeit bis zur ersten CW wurden ebenfalls beeinflusst (IRR 1,59; 1,11-2,28; $p=0,012$ / HR 1,22; 1,01-1,48; $p=0,042$), aber nicht unabhängig von etablierten Parametern.

Körpergewichtsschwankungen sind ein relevanter Prädiktor der Mortalität von PAH-Patienten und könnten eine eigenständige, engmaschige Überwachung ermöglichen.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic disease with poor prognosis. The assessment of individual risk profiles is pivotal for optimal treatment. The prognostic relevance of body weight fluctuations had previously been shown for the general population and for patients with coronary artery disease. Therefore, our objective was to determine whether body weight fluctuations represent an easily accessible parameter with prognostic value in PAH.

To this end, 92 PAH patients were included and data analysed over a median period of 34 months. Weight fluctuation was defined as average real variability (ARV). The primary outcome was death from any cause. The secondary outcome was any event defining a clinical worsening (CW) of underlying PAH.

Patients with high ARV had worse functional and haemodynamic state. ARV was an independent predictor of PAH mortality (HR time-dependent 1,28; 95%-KI 1,03-1,58; $p=0,028$ / HR non-time-dependent 1,51; 95%-KI 1,2-1,89; $p<0,001$). Frequency of CW and time to first CW was also influenced (IRR 1,59; 1,11-2,28; $p=0,012$ / HR 1,22; 1,01-1,48; $p=0,042$) but ARV did not emerge as independent predictor of CW.

Body weight fluctuations independently predict mortality in PAH and could facilitate an independent, continuous monitoring for patients.

6. Abkürzungsverzeichnis

6MWD	Sechs-Minuten-Gehstrecke
6MWT	Sechs-Minuten-Gehtest
ARV	Average Real Variability
ASV	Average Successive Variability
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CI	Herzindex
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CPET	Spiroergometrie
CRP	C-reaktives Protein
CTD-PAH	Bindegewebserkrankung-assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie
CTEPH	Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
CW	Klinische Verschlechterung
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
DM	Diabetes mellitus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FC	Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen
(e)GFR	(geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IPAH	Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
IQR	Interquartilsabstand
IRR	Incident Rate Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit

LTx	Lungentransplantation
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NT-proBNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide
O ₂	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
(m)PAP	(mittlerer) Pulmonal-arterieller Druck
PAWP	Pulmonal-arterieller Wedge-/Verschlussdruck
PCA	Prostacyclin-Analogon
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCRA	Prostacyclin-Rezeptor-Agonist
PDE5I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PE	Perikarderguss
peakVO ₂	Maximale Sauerstoffaufnahme
PH	Pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PoPH	Portale Hypertonie-assozierte pulmonal-arterielle Hypertonie
PVOD	Pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	Pulmonal-vaskulärer Widerstand
(m)RAP	(mittlerer) Rechtsatrialer Druck
REVEAL	Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management
RHK	Rechtsherzkatheter
RHV	Rechtsherzversagen
RR	Relatives Risiko
RV	Rechtsventrikulär
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
sGCS	Löslicher Guanylatcyclase-Stimulator
SvO ₂	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand

TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VC	Vitalkapazität
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WU	Wood-Einheit

7. Literaturverzeichnis

Agarwal M, Agrawal S, Garg L, Lavie CJ (2017) Relation Between Obesity and Survival in Patients Hospitalized for Pulmonary Arterial Hypertension (from a Nationwide Inpatient Sample Database 2003 to 2011). *Am J Cardiol* 120:489–493.

American Thoracic Society (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166:111–117.

Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T (2006) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 98:525–529.

Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS (1997) Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *The Lancet* 349:1050–1053.

Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M (2010) Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 29:159–173.

Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD (2010) Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 137:376–387.

Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, DeMicco DA, Messerli FH, Waters DD (2017) Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease. *N Engl J Med* 376:1332–1340.

Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD (2013) Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 144:160–168.

Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD (2010) Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 122:164–172.

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM (2011) Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant* 30:982–989.

Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD (2012a) An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 142:448–456.

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD (2012b) The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 141:354–362.

Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, McGoon MD (2015) Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 34:356–361.

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selej M, Burger CD, Frantz RP (2019) Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 156:323–337.

Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, Elliott CG, Farber HW (2021) Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 159:337–346.

Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R (2013) Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 15:771–775.

Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, Picard F, Groote P de, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O (2017) Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 50:1700889.

Burger CD, Long PK, Shah MR, McGoon MD, Miller DP, Romero AJ, Benton WW, Safford RE (2014) Characterization of first-time hospitalizations in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest* 146:1263–1273.

Burger CD, Ghandour M, Padmanabhan Menon D, Helmi H, Benza RL (2017) Early intervention in the management of pulmonary arterial hypertension: clinical and economic outcomes. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 9:731–739.

Bustamante-Labarta M, Perrone S, La Fuente RL de, Stutzbach P, La Hoz RP de, Torino A, Favaloro R (2002) Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 15:1160–1164.

Chadwick J, Mann WN (1950) *The Medical Works of Hippocrates; A new translation from the original Greek made especially for English readers.* Blackwell Scientific Publications, London, Oxford

Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, Frost AE, McGoon MD, Hartline BK, Frantz RP, Selej M, Zhao C, Mink DR, Farber HW (2018) Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: A REVEAL registry analysis. *J Heart Lung Transplant* 37:696–705.

Chandra S, Shah SJ, Thenappan T, Archer SL, Rich S, Gomberg-Maitland M (2010) Carbon monoxide diffusing capacity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 29:181–187.

Chaturvedi A, Kanwar M, Chandrika P, Thenappan T, Raina A, Benza RL (2020) National trends and inpatient outcomes of pulmonary arterial hypertension related hospitalizations - Analysis of the National Inpatient Sample Database. *Int J Cardiol* 319:131–138.

Cogswell R, Pritzker M, Marco T de (2014) Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using non-invasive and routinely measured parameters. *J Heart Lung Transplant* 33:382–387.

Cohen J (1992) A power primer. *Psychological Bulletin* 112:155–159.

Cologne J, Takahashi I, French B, Nanri A, Misumi M, Sadakane A, Cullings HM, Araki Y, Mizoue T (2019) Association of Weight Fluctuation With Mortality in Japanese Adults. *JAMA network open* 2:e190731.

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Levy PS, Pietra GG, Reid LM, Reeves JT, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115:343–349.

D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Di Salvo G, Badagliacca R, Cirillo AP, Kaemmerer H, Bossone E, Naeije R (2015) Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography* 32 Suppl 1:S23-37.

Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D et al (2016) Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 388:776–786.

Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ (1951) Primary pulmonary hypertension: I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 11:686–705.

Fan Y, Gu X, Zou C (2020) Prediction of all-cause and cardiovascular mortality with weight loss in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 27:2155–2158.

Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, Romero AJ, Benton WW, Elliott CG, McGoon MD, Benza RL (2015) Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 148:1043–1054.

Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M (2006) Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 129:1313–1321.

Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM (2006) Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174:1034–1041.

Frost AE, Badesch DB, Miller DP, Benza RL, Meltzer LA, McGoon MD (2013) Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest* 144:1521–1529.

Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M (2015) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and

Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 46:903–975.

Galiè N, Jansa P, Pulido T, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani H-A, Le Brun F-O, Mehta S, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BKS, Simonneau G, Sitbon O, Souza R, Torbicki A (2017) SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 38:1147–1155.

Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV (2019) Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 53:1801889.

Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, Franco OH, Hofman A, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA (2017) The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 36:957–967.

Geenen LW, Baggen VJM, Koudstaal T, Boomars KA, Eindhoven JA, Boersma E, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE (2019) The prognostic value of various biomarkers in adults with pulmonary hypertension; a multi-biomarker approach. *Am Heart J* 208:91–99.

Ghio S, Raineri C, Scelsi L, Recusani F, D'Armini AM, Piovella F, Klersy C, Campana C, Viganò M, Tavazzi L (2002) Usefulness and limits of transthoracic echocardiography in the evaluation of patients with primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 15:1374–1380.

Haddad F, Peterson T, Fuh E, Kudelko KT, Jesus Perez V de, Skhiri M, Vagelos R, Schnittger I, Denault AY, Rosenthal DN, Doyle RL, Zamanian RT (2011) Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 4:692–699.

Harbaum L, Hennigs JK, Baumann HJ, Lüneburg N, Griesch E, Bokemeyer C, Grünig E, Klose H (2014) N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful prognostic marker in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and renal insufficiency. *PLoS ONE* 9:e94263.

Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, Hennigs JK, Simon M, Sinning C, Oqueka T, Grimminger J, Olsson KM, Hoeper MM, Klose H (2020) Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 318:131–137.

Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T (2007) Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 29:944–950.

Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, Jing Z-C, Gibbs JSR (2016a) A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 4:306–322.

Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D (2016b) Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol* 203:612–613.

Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AMA, Satoh T, Galiè N (2016c) Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 4:323–336.

Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E (2017) Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 50:1700740.

Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz H-J, Kähler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA (2018) Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 272S:37–45.

Hoeper MM, Pausch C, Grünig E et al (2020) Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 39:1435–1444.

Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM et al (2022a) COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 60:2102311.

Hoeper MM, Pausch C, Grünig E et al (2022b) Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 59:2102024.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP (1983) Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67:968–977.

Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, Parent F, Savale L, Natali D, Günther S, Chaouat A, Chabot F, Cordier J-F, Habib G, Gressin V, Jing Z-C, Souza R, Simonneau G (2010) Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 36:549–555.

Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M (2019) Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 53:1801887.

Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, Wikström G, Rådegran G (2018) A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 39:4175–4181.

Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, Jansson K, Kavianipour M, Kjellström B, Nisell M, Söderberg S, Rådegran G (2021) Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 7:837–2020.

Lang IM, Palazzini M (2019) The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal Supplements* 21:K21-K28.

Lenhard W, Lenhard A (2016) Berechnung von Effektstärken. *Psychometrica*. [Online im Internet] URL: <https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html> [Stand 01.05.2022, 15:36 Uhr]

Leuchte HH, Freyhaus H ten, Gall H, Halank M, Hoeper MM, Kaemmerer H, Kähler C, Riemekasten G, Ulrich S, Schwaiblmair M, Ewert R (2018) Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 272S:20–29.

Lewis RA, Thompson AR, Billings CG, Charalampopoulos A, Elliot CA, Hamilton N, Hill C, Hurdman J, Rajaram S, Sabroe I, Swift AJ, Kiely DG, Condliffe R (2020) Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 55:2000041.

Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, Stokes J, III, Kreger BE, Belanger AJ, Brownell KD (1991) Variability of Body Weight and Health Outcomes in the Framingham Population. *N Engl J Med*:1839–1844.

Mathai SC, Suber T, Khair RM, Kolb TM, Damico RL, Hassoun PM (2016) Health-related Quality of Life and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 13:31–39.

Mauritz G-J, Rizopoulos D, Groepenhoff H, Tiede H, Felix J, Eilers P, Bosboom J, Postmus PE, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A (2011) Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 108:1645–1650.

Mazimba S, Holland E, Nagarajan V, Mihalek AD, Kennedy JLW, Bilchick KC (2017) Obesity paradox in group 1 pulmonary hypertension: analysis of the NIH-Pulmonary Hypertension registry. *Int J Obes (Lond)* 41:1164–1168.

McLaughlin VV, Hoeper MM, Channick RN, Chin KM, Delcroix M, Gaine S, Ghofrani H-A, Jansa P, Lang IM, Mehta S, Pulido T, Sastry BKS, Simonneau G, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Tapson VF, Perchenet L, Preiss R, Verweij P, Rubin LJ, Galiè N (2018) Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *J Am Coll Cardiol* 71:752–763.

McLean LL, Pellino K, Brewis M, Peacock A, Johnson M, Church AC (2019) The obesity paradox in pulmonary arterial hypertension: the Scottish perspective. *ERJ Open Res* 5:241–2019.

McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE (2001) Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 104:2797–2802.

Melenovsky V, Kotrc M, Borlaug BA, Marek T, Kovar J, Malek I, Kautzner J (2013) Relationships between right ventricular function, body composition, and prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 62:1660–1670.

Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T (2005) A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 23:505–511.

Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K (2000) Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 161:487–492.

Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, Perros F, Nossent E, Garcia G, Parent F, Fadel E, Soubrier F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M (2016) Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 47:1518–1534.

Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Ngian G-S, Ferdowsi N, Hansen D, Patel S, Hill CL, Roddy J, Walker J, Proudman S, Nikpour M (2019) The economic burden of systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension in Australia. *BMC Pulm Med* 19:226.

Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM (2012) The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 39:589–596.

Oh TJ, Moon JH, Choi SH, Lim S, Park KS, Cho NH, Jang HC (2019) Body-Weight Fluctuation and Incident Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality: A 16-Year Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 104:639–646.

- Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, Fleischmann BK, Grünig E, Grünig G, Hansmann G, Harbaum L, Hennigs JK, Jonigk D, Kuebler WM, Kwapiszewska G, Pullamsetti SS, Stacher E, Weissmann N, Wenzel D, Schermuly RT (2018) Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 272S:4–10.
- Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA (2008) Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 156:13–22.
- Poms AD, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD (2013) Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest* 144:169–176.
- Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M (2009) C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 53:1211–1218.
- Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR (2014) Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 115:165–175.
- Raina A, Humbert M (2016) Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 25:390–398.
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, Boisblanc B de, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jöbsis MM, Crow JW, Long W (2002) Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 39:1214–1219.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK (1987) Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216–223.
- Rich S (1998) Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. World Health Organization. [Online im Internet] URL: <http://web.archive.org/web/20020408173726> [Stand: 01.05.2022, 15:46 Uhr]
- Rival G, Lacasse Y, Martin S, Bonnet S, Provencher S (2014) Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 146:686–708.
- Romberg E von (1891) Ueber Sklerose der Lungenarterie. *Dtsch Arch Klin Med*:197–206.
- Samareh Fekri M, Torabi M, Azizi Shoul S, Mirzaee M (2018) Prevalence and predictors associated with severe pulmonary hypertension in COPD. *Am J Emerg Med* 36:277–280.

- Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM (2015) Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 115:1428–1434.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R (2019) Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau G (2002) Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 40:780–788.
- Souza R, Jardim C, Julio Cesar Fernandes C, Silveira Lapa M, Rabelo R, Humbert M (2007) NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 101:69–75.
- Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K (2001) Exercise Pathophysiology in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 104:429–435.
- Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, Gallop R, Christie J, Hansen-Flaschen J, Palevsky H (2005) Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 6:92.
- Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI, Gallop R (2009) Wide Variation in Clinicians' Assessment of New York Heart Association/World Health Organization Functional Class in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Mayo Clin Proc* 84:586–592.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik A, Seward JB (1996) Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 9:838–847.
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M (2010) Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 35:1079–1087.
- Trammell AW, Hemnes AR, Tseng V, Shah AJ, Phillips LS, Hart CM (2020) Influence of Body Weight and Diabetes Mellitus in Patients With Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 134:130–137.
- Trip P, Nossent EJ, Man FS de, van den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grünberg K, Bogaard H-J, Vonk-Noordegraaf A (2013) Severely reduced

diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 42:1575–1585.

Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Morrell NW (2013) Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62:D4-12.

Vanhoof JMM, Delcroix M, Vandevelde E, Denhaerynck K, Wuyts W, Belge C, Dobbels F (2014) Emotional symptoms and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 33:800–808.

Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM (2013) Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 62:D22-33.

Weatherald J, Huertas A, Boucly A, Guignabert C, Taniguchi Y, Adir Y, Jevnikar M, Savale L, Jaïs X, Peng M, Simonneau G, Montani D, Humbert M, Sitbon O (2018a) Association Between BMI and Obesity With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 154:872–881.

Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, Jaïs X, Taniguchi Y, O'Connell C, Parent F, Sattler C, Hervé P, Simonneau G, Montani D, Humbert M, Adir Y, Sitbon O (2018b) Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 137:693–704.

Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth H-J, Gläser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R, Ewert R (2013) Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 167:1193–1198.

Wilkins H, Grimminger F, Hoeper M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C, Berger K, Resch A, Ghofrani A (2010) Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med* 104:902–910.

Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C, Marwick TH (2006) Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol* 47:611–616.

World Health Organization (2000) Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic; Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. World Health Organization, Geneva

Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, Dumitrescu D, Halank M, Held M, Gall H, Pittrow D, Hoeper MM, Frankenstein L (2018) The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol* 107:460–470.

Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, Mehta S, Chandy G, Davies RA, Contreras-Dominguez V, Dunne R, Doyle-Cox C, Wells G, Stewart DJ, Mielniczuk LM (2020) Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 39:675–685.

Zhang Y, Hou F, Li J, Yu H, Li L, Hu S, Shen G, Yatsuya H (2019) The association between weight fluctuation and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 98:e17513.

8. Anhang

Abbildung A1. Häufigkeitsverteilung der Körpergewichtsschwankungen

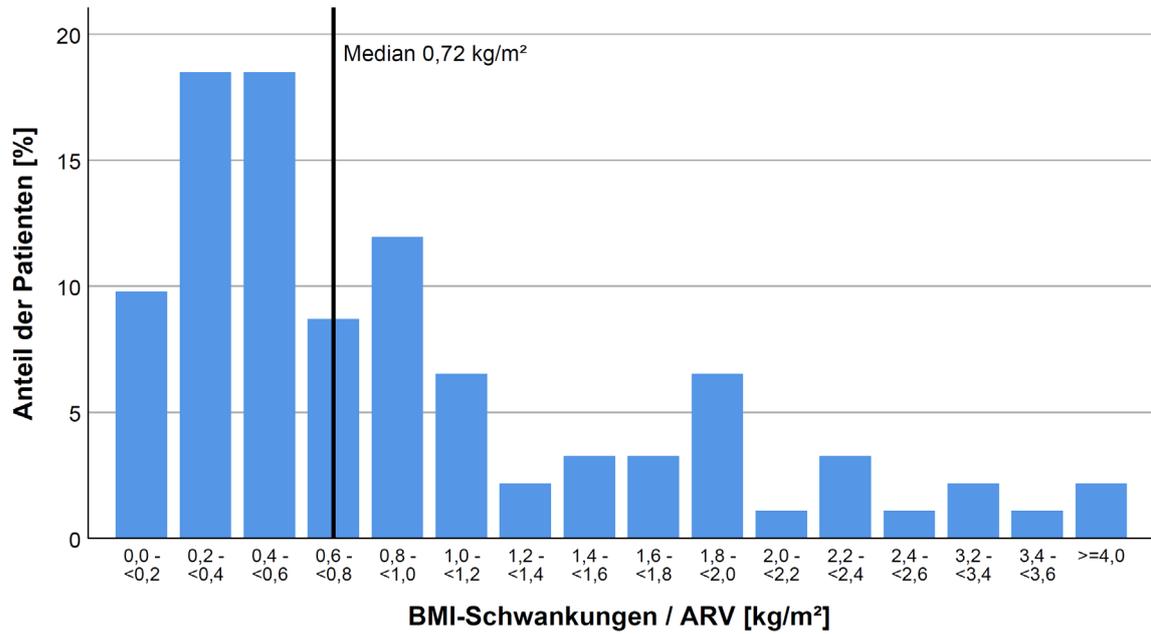


Abbildung A2. Häufigkeitsverteilung der Visiten / Gewichtsmessungen

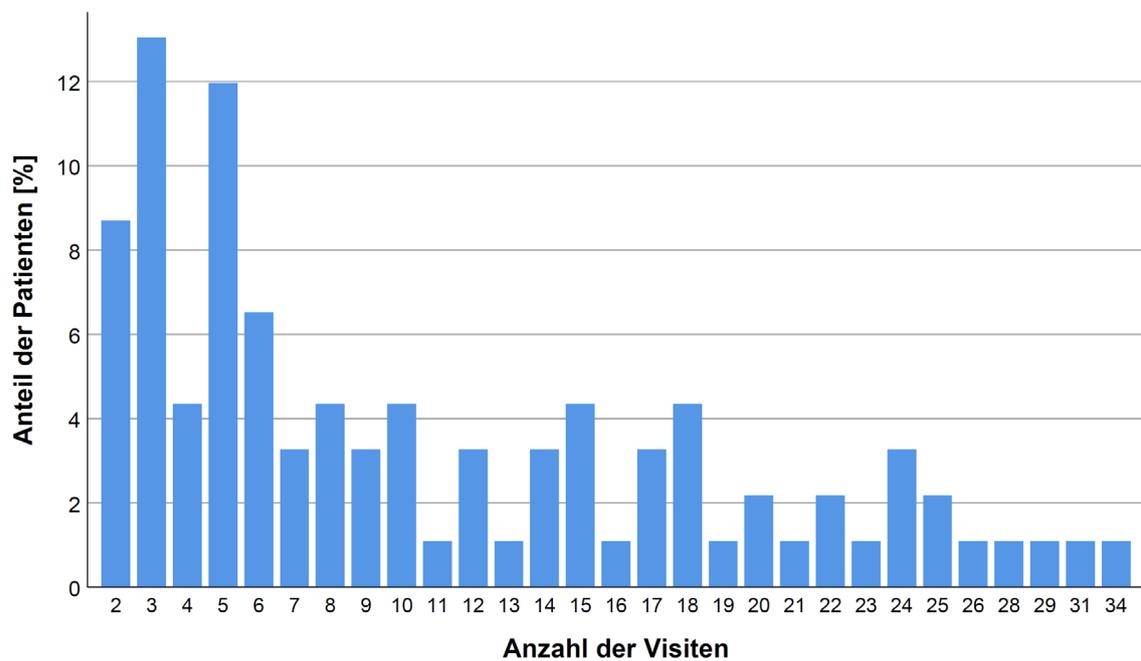


Abbildung A3. Häufigkeitsverteilung der Todesursachen

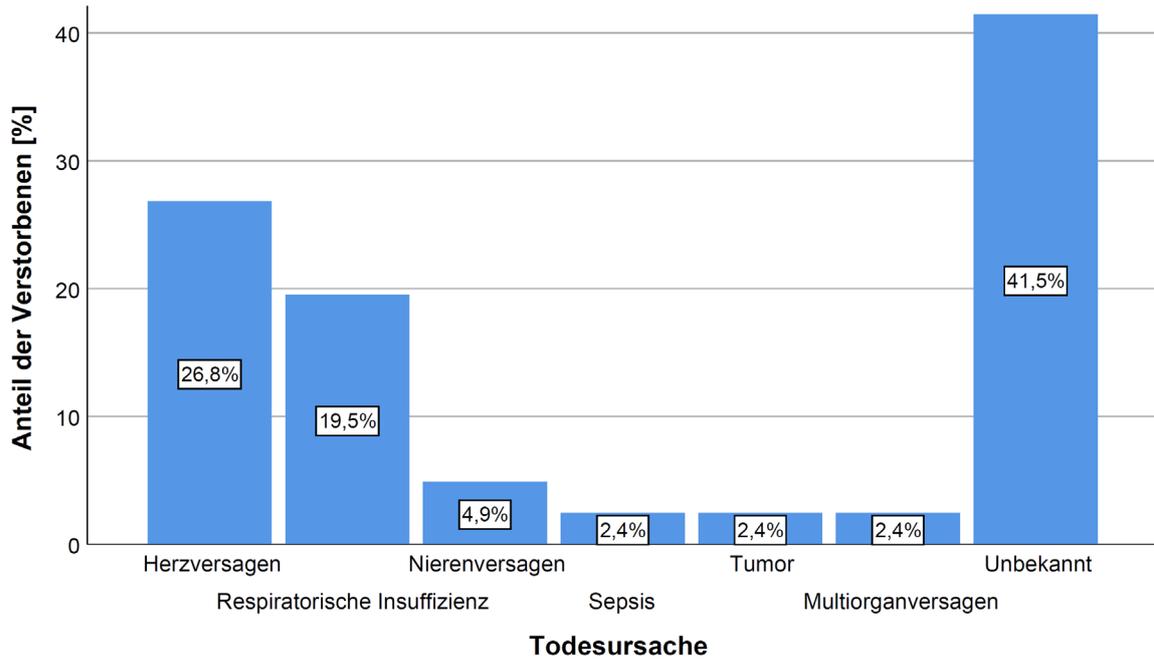
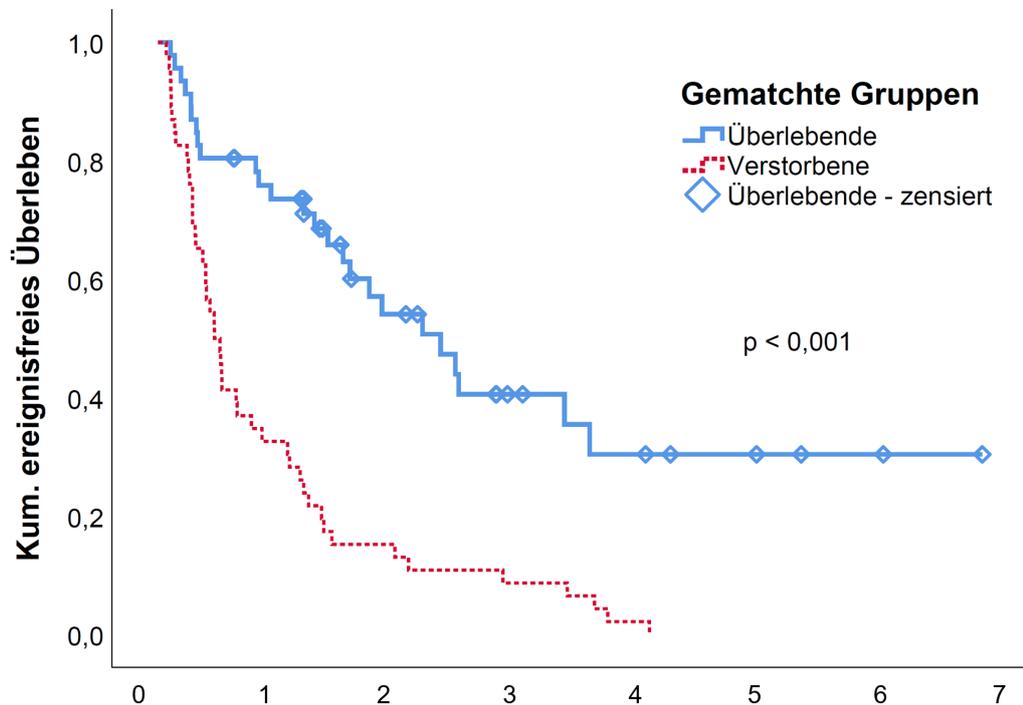


Abbildung A4. Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Zeit bis zur ersten CW der gematchten Gruppen (Überlebende / Verstorbene)



	Zeit seit Einschluss [Jahre]							
Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4	5	6	7
Überlebende	46	32	18	9	6	4	2	0
Verstorbene	46	15	7	4	1	0	0	0

Tabelle A1. Medikamente zum letzten Beobachtungszeitpunkt					
Charakteristika		Gesamt, n=92	Niedrige ARV, n=46	Hohe ARV, n=46	p-Wert
Medikamente	PDE5I	75 (82%)	38 (83%)	37 (80%)	0,788
	ERA	60 (65%)	31 (67%)	29 (63%)	0,662
	PCA	23 (25%)	11 (24%)	12 (26%)	0,81
	PCRA	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	
	sGCS	5 (5%)	2 (4%)	3 (7%)	0,646
	Monotherapie Kombinationstherapie	30 (33%) 58 (63%)	15 (33%) 29 (63%)	15 (33%) 29 (63%)	
<p>Niedrige und hohe ARV entsprechen einer ARV unterhalb und oberhalb des Medians von 0,72 kg/m². Kategoriale Variablen sind angegeben als Anzahl (%). Deskriptiver Alpha-Fehler der explorativen Gruppenvergleiche wurde mittels χ^2-Test^c ermittelt. ARV: average real variability (= BMI-Schwankungen); PDE5I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PCA: Prostacyclin-Analogon; PCRA: Prostacyclin-Rezeptor-Agonist; sGCS: löslicher Guanylatcyclase-Stimulator</p>					

Tabelle A2. Risikoanalyse: Zeit bis zum Tod (Teil 1)						
Einflussfaktoren	Modell 1 (n=92; 41 Ereignisse)		Modell 2 (n=81; 36 Ereignisse)		Modell 3 (n=90; 39 Ereignisse)	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
ARV*	1,87 (1,42-2,48)	<0,001	1,61 (1,2-2,15)	0,001	1,64 (1,23-2,2)	0,001
Alter	1,04 (1,01-1,08)	0,018	1,03 (1-1,06)	0,031		
Geschlecht	0,67 (0,28-1,61)	0,369	0,73 (0,34-1,56)	0,419		
Basis-BMI	0,72 (0,57-0,91)	0,015	0,72 (0,58-0,89)	0,002	0,83 (0,68-1,02)	0,07
Mittlerer BMI	1,32 (1,04-1,66)	0,02	1,29 (1,04-1,6)	0,02	1,17 (0,95-1,43)	0,134
PH-WHO 1.2	0 -	0,973				
PH-WHO 1.3	20,44 (1,41-297)	0,027				
PH-WHO 1.4.1	0,33 (0,11-1,03)	0,056				
PH-WHO 1.4.2	2,7 (0,27-27)	0,45				
PH-WHO 1.4.3	2,71 (0,67-11)	0,158				
PDE5I	0,48 (0,16-1,47)	0,2				
ERA	1,92 (0,53-7,03)	0,323				
PCA	1,79 (0,43-7,5)	0,424				
CVRF	0,66 (0,27-1,62)	0,368				
KHK	1,59 (0,74-3,41)	0,239				
Diabetes mellitus	1,42 (0,57-3,51)	0,449				
COPD	1,77 (0,76-4,12)	0,186				
CKD	0,74 (0,32-1,71)	0,484				
Rechtsatrialer Druck			1,04 (0,97-1,12)	0,247		
Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung			0,95 (0,92-0,99)	0,01		
Herzindex			1,7 (1,23-2,34)	0,001		
REVEAL-Score 8					1,65 (0,45-6)	0,45
REVEAL-Score 9					2,72 (0,9-8,25)	0,077
REVEAL-Score 10-11					4,03 (1,4-11,64)	0,01
REVEAL-Score >11					3,26 (0,66-15,9)	0,145
Multivariable Cox-Regressionsmodelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, PH-WHO = 1.1, Medikamente und Komorbiditäten jeweils = nicht vorhanden, REVEAL-Score = 0-7 ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); HR: Hazard Ratio; PH-WHO: Klassifikationsgruppe der pulmonalen Hypertonie nach Weltgesundheitsorganisation; PDE5I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PCA: Prostaglyclin-Analogon; CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren; KHK: Koronare Herzkrankheit; COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CKD: Chronische Niereninsuffizienz						

Tabelle A3. Risikoanalyse: Zeit bis zum Tod (Teil 2)						
Einflussfaktoren	Modell 4 (n=92; 41 Ereignisse)		Modell 5 (n=87; 38 Ereignisse)		Modell 6 (n=92; 41 Ereignisse)	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
ARV*	1,75 (1,36-2,25)	<0,001	1,55 (1,13-2,12)	0,006	1,66 (1,28-2,16)	<0,001
Alter	1,01 (0,99-1,04)	0,308	1,02 (1-1,05)	0,09	0,99 (0,97-1,01)	0,42
Geschlecht	0,94 (0,47-1,9)	0,862	0,81 (0,39-1,69)	0,57	0,46 (0,22-0,96)	0,04
Basis-BMI	0,8 (0,67-0,96)	0,017	0,81 (0,66-0,99)	0,035	0,71 (0,57-0,89)	0,003
Mittlerer BMI	1,19 (0,99-1,43)	0,061	1,18 (0,96-1,45)	0,112	1,39 (1,09-1,76)	0,007
ESC-Score Niedrig	0,9 (0,36-2,28)	0,826				
ESC-Score Hoch	3,22 (1,13-9,19)	0,029				
C-reaktives Protein			1,02 (0,99-1,05)	0,23		
Zeit zwischen erster und letzter Messung					0,997 (0,996-0,998)	<0,001
Multivariable Cox-Regressionsmodelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, ESC-Score = Intermediär ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); HR: Hazard Ratio						

Tabelle A4. Risikoanalyse: Zeit bis ersten CW (Teil 1)										
Einflussfaktoren	Modell 1 (n=92; 71 Ereignisse)		Modell 2 (n=81; 62 Ereignisse)		Modell 3 (n=90; 69 Ereignisse)					
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert				
ARV*	1,35 (1,1-1,66)	0,004	1,21 (0,97-1,51)	0,093	1,36 (1,07-1,73)	0,011				
Alter	1,01 (0,98-1,03)	0,641	1,01 (0,99-1,03)	0,475						
Geschlecht	1,18 (0,66-2,12)	0,579	1,1 (0,65-1,86)	0,728						
Basis-BMI	0,95 (0,8-1,13)	0,55	0,99 (0,83-1,18)	0,912	0,94 (0,8-1,1)	0,422				
Mittlerer BMI	1,04 (0,88-1,23)	0,672	0,98 (0,82-1,17)	0,791	1,06 (0,91-1,25)	0,46				
PH-WHO 1.2	0,87 (0,17-4,5)	0,867								
PH-WHO 1.3	101 (5,2-1947)	0,002								
PH-WHO 1.4.1	0,64 (0,3-1,36)	0,243								
PH-WHO 1.4.2	0,65 (0,13-3,32)	0,604								
PH-WHO 1.4.3	1,36 (0,47-3,91)	0,574								
PDE5I	0,42 (0,19-0,91)	0,027								
ERA	0,96 (0,42-2,2)	0,916								
ProstAna	1,97 (0,76-5,09)	0,161								
CVRF	0,74 (0,39-1,4)	0,357								
KHK	1,25 (0,69-2,27)	0,457								
DM	1,95 (0,95-4,01)	0,071								
COPD	0,95 (0,5-1,81)	0,879								
CKD	0,95 (0,52-1,75)	0,877								
Rechtsatrialer Druck							1,06 (1-1,13)	0,043		
Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung							1 (0,97-1,03)	0,938		
Herzindex			1,18 (0,9-1,54)	0,229						
REVEAL-Score 8					1,2 (0,53-2,73)	0,666				
REVEAL-Score 9					1,5 (0,74-3,02)	0,262				
REVEAL-Score 10-11					2,49 (1,26-4,91)	0,008				
REVEAL-Score >11					1,14 (0,38-3,46)	0,811				
Multivariable Cox-Regressionsmodelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, PH-WHO = 1.1, Medikamente und Komorbiditäten jeweils = nicht vorhanden, REVEAL-Score = 0-7 ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); CW: klinische Verschlechterung; HR: Hazard Ratio; PH-WHO: Klassifikationsgruppe der pulmonalen Hypertonie nach Weltgesundheitsorganisation; PDE5I: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PCA: Prostacyclin-Analogen; CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren; KHK: Koronare Herzkrankheit; COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CKD: Chronische Niereninsuffizienz										

Tabelle A5. Risikoanalyse: Zeit bis ersten CW (Teil 2)						
Einflussfaktoren	Modell 4 (n=92; 71 Ereignisse)		Modell 5 (n=87; 67 Ereignisse)		Modell 6 (n=92; 71 Ereignisse)	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
ARV*	1,23 (1-1,5)	0,047	1,23 (0,95-1,6)	0,123	1,21 (0,99-1,47)	0,062
Alter	1 (0,99-1,02)	0,706	1,01 (0,99-1,03)	0,298	1 (0,99-1,02)	0,808
Geschlecht	1,18 (0,73-1,92)	0,505	1,15 (0,69-1,93)	0,584	1,09 (0,67-1,78)	0,72
Basis-BMI	0,96 (0,83-1,11)	0,584	0,96 (0,82-1,12)	0,584	0,93 (0,79-1,09)	0,364
Mittlerer BMI	1,03 (0,89-1,2)	0,658	1,04 (0,89-1,22)	0,614	1,07 (0,91-1,25)	0,432
ESC-Score Niedrig	0,62 (0,62-1,2)	0,156				
ESC-Score Hoch	1,97 (0,82-4,77)	0,131				
C-reaktives Protein			1 (0,98-1,03)	0,822		
Zeit zwischen erster und letzter Messung					1 (0,999-1)	0,025
Multivariable Cox-Regressionsmodelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, ESC-Score = Intermediär ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); CW: klinische Verschlechterung; HR: Hazard Ratio						

Tabelle A6. Risikoanalyse: Anzahl der CW (Teil 1)						
Einflussfaktoren	Modell 1 (n=92; 214 Ereignisse)		Modell 2 (n=81; 182 Ereignisse)		Modell 3 (n=90; 204 Ereignisse)	
	IRR (95%-KI)	p-Wert	IRR (95%-KI)	p-Wert	IRR (95%-KI)	p-Wert
ARV*	1,73 (1,17-2,55)	0,006	1,45 (0,97-2,18)	0,072	1,72 (1,14-2,58)	0,01
Alter	1 (0,98-1,03)	0,791	1 (0,98-1,02)	0,741		
Geschlecht	1,28 (0,7-2,34)	0,431	1,36 (0,74-2,48)	0,32		
Basis-BMI	0,98 (0,82-1,17)	0,83	0,98 (0,83-1,15)	0,789	1,01 (0,85-1,19)	0,939
Mittlerer BMI	0,97 (0,81-1,17)	0,779	0,97 (0,81-1,15)	0,703	0,96 (0,8-1,15)	0,639
PH-WHO 1.2	0,26 (0,03-2,23)	0,221				
PH-WHO 1.3	3,14 (0,22-45)	0,401				
PH-WHO 1.4.1	0,56 (0,26-1,22)	0,144				
PH-WHO 1.4.2	0,31 (0,03-2,76)	0,293				
PH-WHO 1.4.3	1,4 (0,46-4,28)	0,558				
PDE5I	0,43 (0,18-1,04)	0,06				
ERA	1,02 (0,41-2,53)	0,974				
ProstAna	1,5 (0,52-4,35)	0,457				
CVRF	0,7 (0,36-1,38)	0,306				
KHK	1,1 (0,58-2,08)	0,773				
DM	1,41 (0,68-2,96)	0,359				
COPD	1,21 (0,6-2,46)	0,589				
CKD	0,95 (0,51-1,75)	0,864				
Rechtsatrialer Druck			1,08 (1-1,17)	0,053		
Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung			1 (0,96-1,03)	0,758		
Herzindex			1,12 (0,84-1,48)	0,45		
REVEAL-Score 8					1,54 (0,65-3,62)	0,324
REVEAL-Score 9					1,79 (0,79-4,04)	0,163
REVEAL-Score 10-11					1,89 (0,86-4,15)	0,113
REVEAL-Score >11					2,09 (0,71-6,13)	0,18
Multivariable negativ binomiale Modelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, PH-WHO = 1.1, Medikamente und Komorbiditäten jeweils = nicht vorhanden, REVEAL-Score = 0-7 ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); CW: klinische Verschlechterung; IRR: Incident Rate Ratio; PH-WHO: Klassifikationsgruppe der pulmonalen Hypertonie nach Weltgesundheitsorganisation; PDE5i: Phosphodiesterase-5-Inhibitor; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PCA: Prostacyclin-Analogen; CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren; KHK: Koronare Herzkrankheit; COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CKD: Chronische Niereninsuffizienz						

Tabelle A7. Risikoanalyse: Anzahl der CW (Teil 2)				
Einflussfaktoren	Modell 4 (n=92; 214 Ereignisse)		Modell 5 (n=87; 192 Ereignisse)	
	IRR (95%-KI)	p-Wert	IRR (95%-KI)	p-Wert
ARV*	1,63 (1,13-2,37)	0,01	1,62 (1,02-2,55)	0,04
Alter	0,99 (0,98-1,01)	0,528	1 (0,99-1,02)	0,723
Geschlecht	1,52 (0,87-2,63)	0,138	1,24 (0,7-2,19)	0,461
Basis-BMI	0,99 (0,85-1,16)	0,937	0,98 (0,82-1,16)	0,773
Mittlerer BMI	0,97 (0,82-1,15)	0,73	1 (0,83-1,21)	0,999
ESC-Score Niedrig	0,51 (0,24-1,07)	0,076		
ESC-Score Hoch	2,6 (0,87-7,76)	0,087		
C-reaktives Protein			1,02 (0,98-1,05)	0,364
Multivariable negatives binomiale Modelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, ESC-Score = Intermediär ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); CW: klinische Verschlechterung; IRR: Incident Rate Ratio				

Tabelle A8. Risikoanalyse in der Gruppe inzidenter Patienten: Zeit bis zum Tod						
Einflussfaktoren	Modell 2 (n=57; 28 Ereignisse)		Modell 4 (n=66; 32 Ereignisse)		Modell 6 (n=66; 32 Ereignisse)	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
ARV*	1,44 (0,99-2,1)	0,056	1,56 (1,2-2,15)	0,003	1,51 (1,12-2,05)	0,008
Alter	1,03 (0,99-1,08)	0,128	1,01 (0,97-1,04)	0,787	0,99 (0,96-1,02)	0,475
Geschlecht	0,71 (0,3-1,68)	0,439	0,95 (0,4-2,23)	0,898	0,5 (0,22-1,14)	0,1
Basis-BMI	0,71 (0,57-0,89)	0,003	0,83 (0,69-1,01)	0,062	0,76 (0,6-0,96)	0,024
Mittlerer BMI	1,33 (1,06-1,66)	0,014	1,16 (0,96-1,41)	0,129	1,31 (1,02-1,68)	0,032
RAP	1,03 (0,94-1,12)	0,574				
SvO ₂	0,96 (0,92-1)	0,061				
Herzindex	1,93 (1,31-2,84)	0,001				
ESC-Score Niedrig			0,77 (0,26-2,3)	0,643		
ESC-Score Hoch			2,51 (0,75-8,38)	0,135		
Zeit zwischen erster und letzter Messung					0,997 (0,996-0,998)	<0,001
Multivariable Cox-Regressionsmodelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, ESC-Score = Intermediär ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); HR: Hazard Ratio; RAP: rechtsatrialer Druck; SvO ₂ : gemischt-venöse Sauerstoffsättigung						

Tabelle A9. Risikoanalyse in der Gruppe inzidenter Patienten: Zeit bis zur ersten CW						
Einflussfaktoren	Modell 2 (n=57; 44 Ereignisse)		Modell 4 (n=66; 51 Ereignisse)		Modell 6 (n=66; 51 Ereignisse)	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
ARV*	1,19 (0,91-1,56)	0,205	1,23 (0,98-1,54)	0,075	1,2 (0,96-1,5)	0,108
Alter	1 (0,97-1,02)	0,815	0,99 (0,96-1,01)	0,263	0,99 (0,97-1,01)	0,426
Geschlecht	0,9 (0,47-1,71)	0,748	0,97 (0,51-1,85)	0,927	0,95 (0,52-1,73)	0,865
Basis-BMI	0,92 (0,77-1,12)	0,413	0,96 (0,82-1,12)	0,574	0,94 (0,79-1,11)	0,437
Mittlerer BMI	1,06 (0,88-1,27)	0,57	1,06 (0,9-1,23)	0,508	1,07 (0,91-1,27)	0,421
RAP	1,05 (0,98-1,13)	0,176				
SvO ₂	0,99 (0,96-1,02)	0,662				
Herzindex	1,36 (1,03-1,89)	0,029				
ESC-Score Niedrig						
ESC-Score Hoch			2,29 (0,81-6,5)	0,12		
Zeit zwischen erster und letzter Messung					1 (0,999-1)	0,094
Multivariable Cox-Regressionsmodelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, ESC-Score = Intermediär ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); CW: klinische Verschlechterung; HR: Hazard Ratio; RAP: rechtsatrialer Druck; SvO ₂ : gemischt-venöse Sauerstoffsättigung						

Tabelle A10. Risikoanalyse in der Gruppe inzidenter Patienten: Anzahl der CW						
Einflussfaktoren	Modell 2 (n=57; 137 Ereignisse)		Modell 4 (n=66; 160 Ereignisse)		Modell 6 (n=66; 160 Ereignisse)	
	IRR (95%-KI)	p-Wert	IRR (95%-KI)	p-Wert	IRR (95%-KI)	p-Wert
ARV*	1,3 (0,82-2,06)	0,26	1,53 (0,99-2,37)	0,055	1,21 (0,78-1,89)	0,403
Alter	1 (0,97-1,02)	0,732	0,98 (0,96-1,01)	0,195	0,99 (0,97-1,02)	0,567
Geschlecht	1,12 (0,54-2,34)	0,758	1,42 (0,73-2,8)	0,305	1,21 (0,63-2,31)	0,573
Basis-BMI	0,96 (0,78-1,18)	0,674	1 (0,83-1,19)	0,96	1,08 (0,89-1,31)	0,423
Mittlerer BMI	1 (0,81-1,25)	0,969	0,98 (0,81-1,18)	0,806	0,92 (0,76-1,11)	0,384
RAP	1,05 (0,96-1,15)	0,26				
SvO ₂	0,99 (0,95-1,04)	0,708				
Herzindex	1,21 (0,88-1,66)	0,247				
ESC-Score Niedrig			0,37 (0,14-0,98)	0,045		
ESC-Score Hoch			2,21 (0,64-7,6)	0,207		
Zeit zwischen erster und letzter Messung					0,999 (0,999-1)	0,018
Multivariable negatives binomiale Modelle *nicht zeitabhängig Referenzkategorien: Geschlecht = weiblich, ESC-Score = Intermediär ARV: average real variability (=BMI-Schwankungen); CW: klinische Verschlechterung; HR: Hazard Ratio; RAP: rechtsatrialer Druck; SvO ₂ : gemischt-venöse Sauerstoffsättigung						

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben:

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Hans Klose für die fachliche Beratung, seine freundliche und willkommen heißende Art sowie die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können.

Insbesondere danke ich Dr. med. Jan K. Hennigs für die hervorragende Betreuung, die Überlassung des Themas und seine unendliche Geduld. Trotz teils eng getaktetem Zeitplan waren die immer auch kurzfristig realisierbaren, unzähligen Gesprächen sowohl auf fachlicher als auch auf persönlicher Ebene stets hilfreich und eine große Freude. Auch möchte ich mich für die warmherzige Integration ins Team bedanken.

Priv.-Doz. Christoph Sinning möchte ich für seine Bereitschaft danken, die große Mühe des Lesens und Beurteilens dieser Arbeit auf sich zu nehmen.

Ein besonderer Dank gilt zudem Ann-Kathrin Ozga, die einige der teils sehr komplexen statistischen Berechnungen beigesteuert und mich bei der Erarbeitung und Erstellung der übrigen Berechnungen immer sehr ruhig und kompetent beraten hat.

Außerdem danke ich Anja Paulsen und Ute Dickschas, die bei Fragen zur Datenbank sowie bei der Datenerhebung immer hilfsbereit zu Seite standen.

Meinen Eltern, meinem Onkel und meiner Tante sowie meiner Freundin danke ich für die Unterstützung während des Studiums und insbesondere während der Erstellung dieser Arbeit. Sie waren immer für mich da, standen mit Rat beiseite, gaben Inspiration und Motivation. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

10. Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: