UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Onkologisches Zentrum, Sektion Pneumologie

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Retrospektive Datenanalyse: Therapie der pulmonalen Hypertonie von 1995 bis 2005

Dissertation

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

vorgelegt von:

Oriane Bonhomme
geb. am 23.05.1986 in Hamburg

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 18. Juli 2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Prüfungsausschuss, 2 Gutachter/in: Prof. Dr. med. Günther Seidel

Prüfungsausschuss, 3 Gutachter/in: Prof. Dr. Ulrich Wenzel

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 5

1.1 Definition der pulmonalen Hypertonie 6

1.2 Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie 7
1.3 Risikofaktoren 8

1.4 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie 8

1.5 Pathogenese der pulmonalen Hypertonie 11
1.5.1 Pathogenetische Mechanismen 12
1.5.2 Molekulare und genetische Aspekte 13
1.5.3 Signaltransduktion 14

1.6 Diagnostik 15
1.6.1 Klinische Symptome 15
1.6.2 Echokardiographie 16
1.6.3 Rechtsherzkatheter: Diagnostik und Therapieansprechen 17
1.6.4 Sechs-Minuten-Gehtest 17
1.6.5 Lungenfunktion und Blutgasanalyse 17
1.6.6 Brain natriuretic peptid (BNP) 18

1.7 Therapie der pulmonalen Hypertonie 18
1.7.1 Medikamentöse Therapieansätze 19
1.7.1.1 Antikoagulation 21
1.7.1.2 Calciumantagonisten 22
1.7.1.3 Spezifische Therapie 23
1.7.1.4 Neue Therapieansätze 28

2. FRAGESTELLUNG 30

3. MATERIAL UND METHODEN 31

3.1 Zeitraum der retrospektiven Analyse 31

3.2. Patientenkollektiv 32

3.3. Statistik 33
3.3.1 Deskriptive Statistik 33
3.3.2 Induktive Statistik 33

4. ERGEBNISSE 35

4.1 Geschlechtsverteilung 35

4.2 Alter der Patienten bei Diagnosestellung 35

4.3 Zeitdauer von Erstsymptomen bis zur Diagnosestellung 35

4.4 Klassifikation der PAH bei Aufnahme 35
4.4.1 Venedig-Klassifikation 36
4.4.2 NYHA-Stadium 37
4.4.3 Beziehung zwischen Klassifikation und Schweregrad (Venedig-Klassen vs. NYHA-Klassen und NYHA-Klassen vs. Venedig-Klassen) 37

4.5 Therapieparameter bei Diagnosestellung 39
4.5.1 Rechtsherzkatheter 39
4.5.2 Sechs-Minuten-Gehtest bei Diagnosestellung 39
4.5.3 Klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei Erstvorstellung 40

4.6 Art der Versorgung bei Erstvorstellung 40

4.7 Art der Initialtherapie 40

4.8 Entwicklung der Prognoseparameter unter Monotherapie 41
4.8.1 Ilomedin 43
4.8.2 Bosentan 44
4.8.3 Vergleich Ilomedin-Bosentan 45

4.9 Art und Ursachen für die Einleitung einer Kombinationstherapie 46

4.10 Todesfälle 49

5. DISKUSSION 50

5.1 Diskussion der Methodik 50

5.2 Diskussion des Patientenkollektivs 50

5.3 Diskussion der Diagnostik 54

5.4 Diskussion der Therapie 55

6. ZUSAMMENFASSUNG 58

7. LITERATURVERZEICHNIS 60

7. DANKSAGUNG 70

1. Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) wurde erstmalig von Professor Klob einem österreichischen Pathologen im Wochenblatt der königlich-kaiserlichen Gesellschaft der Ärzte in Wien beschrieben (*Zeitschrift der K.K. Gesellschaft der Ärzte in Wien*, Klob, 1865). Der Leipziger Internist Ernst von Romberg beschrieb im Jahr 1891 die Erkrankung als „Sklerose der Lungenarterien“ (Romberg, 1891).
Die Krankheit geriet anschließend lange Zeit in Vergessenheit, da weder diagnostische noch therapeutische Möglichkeiten vorhanden waren (Golpon et al., 2004).

Die epidemische Ausbreitung der pulmonalen Hypertonie in der Schweiz, Österreich und der DDR zwischen 1967 und 1972 wurde schnell auf die Einnahme des Appetitzüglers Aminorex zurückgeführt (Gurtner, 1985; Hadenge et al., 1991): zum einen aufgrund der örtlichen Parallelen mit der Vermarktung, zum anderen wegen zeitlicher Faktoren. Die Inzidenz der Erkrankung stieg zwei Jahre nach der Zulassung an und war erst wieder zwei Jahre, nachdem Aminorex vom Markt genommen worden war (1968), rückläufig. Von den insgesamt 582 diagnostizierten PAH-Fällen in diesem Zeitraum wurde in 62 % der Fälle eine Aminorex-Einnahme in der Vorgeschichte festgestellt (Simonneau et al., 1998). Die Hälfte der betroffenen Patienten war nach zehn Jahren verstorben.

Das gestiegene Interesse an der Erkrankung führte dazu, dass die WHO hierzu im Jahr 1973 eigens eine Konferenz ausrichtete (Hatano und Strasser, 1975).

Anfang der neunziger Jahre wurde in Frankreich erneut über eine erhöhte Inzidenz der pulmonalen Hypertonie bei Patienten berichtet, die Fenfluramin-Derivate, Anorektika mit struktureller Ähnlichkeit zu Aminorex, einnahmen (Brenot et al., 1993). In einer 1996 in Frankreich, Belgien, den Niederlanden und Großbritannien an 35 Zentren durchgeführten Studie wurde eine deutliche Assoziation zwischen der Einnahme von Appetitzüglern und der pulmonalen Hypertonie festgestellt (Abenhaim et al., 1996).
Die steigende Prävalenz der Erkrankung führte dazu, dass sich die Wissenschaft vermehrt diesem Bereich zuwandte. Dabei lag die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Krankheit bis 1991 aufgrund mangelnder spezifischer Behandlungsmöglichkeiten noch bei 2,8 Jahren (D’Alonzo et al., 1991). Erst durch die Möglichkeit spezifischer Therapieoptionen ab den 90er Jahren (i.v. Epoprostenol) sowie nach der Zulassung weiterer Medikamente

(Bosentan und Iloprost 2002) verbesserte sich die Lebenserwartung der Patienten: In einer in den USA durchgeführten Studie wurde eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 85 % festgestellt (Thenappan et al., 2007). In der 2010 erschienenen Studie *Registry to Evaluate Early and Long-term pulmonary arterial hypertension disease management* (REVEAL Registry) zeigte sich eine Ein-Jahres-Überlebensrate ab dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie von 91.0% (Badesch et al., 2010).

Die Klassifikation der pulmonalen Hypertonie wurde in den letzten 40 Jahren vor dem Hintergrund eines wachsenden Verständnisses der Erkrankung mehrfach geändert. Die letzte Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie fand im Februar 2008 in Dana Point (Kalifornien, USA) statt. Dort ist unter anderem der Begriff der Borderline-PH bei Druckwerten zwischen 20-25 mmHg in die Definition aufgenommen worden (Humbert und McLaughlin, 2009). Darüber hinaus wurde die Klassifikation modifiziert. Diskutiert wurden neue pathophysiologische Erkenntnisse, diagnostische Methoden (u.a. zur Früherkennung), der Stellenwert der invasiven vs. nicht invasiven Untersuchungen sowie die Therapie (Humbert und McLaughlin, 2009).

Die Behandlung der pulmonalen Hypertonie bestand noch vor 20 Jahren nur aus symptomatischen Maßnahmen. Bis zur Einführung von Prostacyclin (kontinuierliche intravenöse Applikation von Epoprostenol) waren keine weiteren Therapeutika vorhanden (Simonneau et al., 1986; Barst et al., 1996). Heute steht ein deutlich breiteres Behandlungsspektrum zur Verfügung (Substanzen wie Phosphodiesterasehemmer, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Prostanoide).

1.1 Definition der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie wurde noch vor der Dana Point Konferenz (Februar 2008) als Erhöhung des mittleren Pulmonalarteriendrucks (PAPm) auf Werte ≥ 25 mmHg in Ruhe definiert. Als pulmonalarterielle Hypertonie wird eine Erhöhung des mittleren Pulmonalarteriendrucks (PAPm) auf Werte ≥ 25 mmHg bei gleichzeitig normalem pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PC bzw. PCWP) und normalem Herzzeitvolumen (HZV) definiert (Farber und Loscalzo, 2004).
Im Rahmen der 4. PH-Weltkonferenz in Dana Point (Kalifornien, USA) wurden die Definitionskriterien überarbeitet. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff der Borderline

Hypertonie eingeführt. Diese soll bei einem Mitteldruck zwischen 21 und 24 mmHg vorliegen. Eine manifeste pulmonale Hypertension wird nunmehr erst ab einem Mitteldruck von ≥ 25 mmHg angenommen (Humbert und McLaughlin, 2009).

1.2 Epidemiologie der pulmonalen Hypertonie

Im Anschuss an die Anorektika-assoziierte PH-Epidemie wurde 1981 in den Vereinigten Staaten das erste nationale Register für pulmonale-Hypertonie-Patienten aus der Taufe gehoben: Das *National Heart, Lung and Blood Institute's Division of Lung Disease* schuf das *National Primary Pulmonary Hypertension Patient Registry*. Damals umfasste das Register 187 Patienten aus 32 amerikanischen Zentren (Rich et al., 1987). Das mittlere Alter dieses Patienten-Kollektivs betrug 36,4 Jahre (± 15 SD; Intervall 1-81). Mit einem Verhältnis von 1.7:1.0 stellte man eine Überzahl an Frauen fest. Ca. 10 % der Patienten war älter als 60 Jahre bei Aufnahme in das Register (Rich et al., 1987).
Weitere retrospektive Studien aus Frankreich (Brenot et al., 1994), Israel (Appelbaum et al., 2001) und Japan (Kuriyama, 2001) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen: Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug jeweils 39.0, 42,8 und 41,8 Jahre. Auch in diesen Studien fiel die erhöhte Prävalenz bei Frauen auf.

Weltweit erhobene epidemiologische Daten, die sich auf die Gesamtheit der PH-Patienten beziehen, liegen noch nicht vor. Die Prävalenz der Erkrankung wurde auf 15 Fälle/1 Million geschätzt. Diese Schätzung beruht auf von Humbert et. al. in Frankreich erhobenen Registerdaten. Bei Erhebung der Daten wurde aber auch festgestellt, dass die Prävalenz von einer Region zur anderen innerhalb Frankreichs variierte (Humbert et al., 2006). Zum Zeitpunkt der Auswertung unserer Daten (2005) stellte dieser Datenbestand aus dem Jahr 2005 die umfassendste Registerdatensammlung im Hinblick auf die untersuchte Patientenzahl (n=764) dar, insbesondere umfassender als das 1973 auf der Genfer WHO-Konferenz vorgeschlagene und 1981 realisierte erste Register für pulmonale Hypertonie-Patienten. Für die Abschätzung der Prävalenz kann daher darauf zurückgegriffen werden. Diese Studie machte auf zwei besondere Probleme aufmerksam: Erstens war trotz des steigenden Verständnisses für die Erkrankung in den vorangehenden 20 Jahren die durchschnittliche Zeitspanne vom Krankheitsbeginn bis zur Diagnosestellung sehr lang geblieben. Zweitens befanden sich 75 % der zwischen 2002 und 2003 in Frankreich aufgenommenen Patienten bei Diagnose bereits in der NYHA-Klasse III oder IV.

In einer weiteren Studie wurde die Überlebensrate von Patienten über ein Zeitraum von drei Jahren untersucht: Für inzidentelle Fälle (n=56) wurde die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate auf jeweils 85,7% (95% CI, 76,5 bis 94,9), 69,6% (95% CI, 57,6 bis 81,6), and 54,9% (95% CI, 41,8 bis 68,0) geschätzt. Eine erhöhte Mortalität wurde mit dem männlichen Geschlecht, mit der rechtsventrikulären hämodynamischen Funktion sowie einem eingeschränkten Sechs-Minuten-Gehtest assoziiert (Montani et al., 2010).
Im REVEAL-Register wurden 2716 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 50,4 Jahren eingeschlossen. 79% waren weiblichen Geschlechts.

1.3 Risikofaktoren

Das Krankheitsbild dürfte auf ein Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, assoziierter Erkrankungen und Risikofaktoren zurückzuführen sein.
Die pulmonale Hypertonie konnte mit der Einnahme bestimmter Medikamente assoziiert werden. Als sicherer Risikofaktor wurde die Einnahme von Anorektika gewertet (Aminorex, Fenfluramin und Dexfenfluramin) (Abenhaim et al., 1996). Wahrscheinlich sind auch (Meth-) Amphetamine, L-Trytophan, Cocain mit dem Auftreten einer pulmonalen Hypertonie assoziiert (Chin et al., 2006; Galié et al., 2009).
Krankheiten, die mit einer pulmonalen Hypertonie assoziiert sein können, sind die HIV-Infektion, Kollagenosen, die portale Hypertonie sowie kongenitale systemische Links-rechts-Shunts (Galié et al., 2004). Etwa 0,5 % aller HIV-infizierten Patienten entwickeln im Verlauf eine PAH (Sitbon et al., 2008). In einer in Frankreich entstandenen Studie waren 7 % der PH-Patienten HIV-infiziert (Humbert et al., 2006). Eine PAH tritt bei 5-15 % der Patienten mit Sclerodermie, 5-10 % der Patienten mit Mischkollagenosen und 2-5 % der Patienten mit systemischen Lupus erythematodes auf (Bull et al., 2005).
Die Inzidenz der pulmonalen Hypertonie beträgt unter den Patienten mit portaler Hypertension 2-16 %. Ein mPAP >35 mmHg zusammen mit einem erhöhten pulmonary vascular resistance (PVR)-Wert stellte sich als wichtiger Risikofaktor für eine Lebertransplantation heraus (Pavec et al., 2008).

1.4 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die erste Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie erfolgte durch den New Yorker Arzt Dresdale im Jahr 1951 (Dresdale et al., 1951). Er unterteilte die pulmonale Hypertonie in eine

primäre und eine sekundäre Form. Die letztgenannte Kategorie sollte alle pulmonalen Hypertonien umfassen, die auf Kardiopathien, Pneumopathien und Pneumovaskolupathien zurückzuführen sind. Obwohl sie sich im klinischen Sprachgebrauch noch findet, wurde diese Einteilung aufgrund von neuen pathogenetischen und genetischen Erkenntnissen 2003 in Venedig endgültig aufgegeben (Golpon et al., 2004).

Auf der 1973 in **Genf** abgehaltenen WHO-Konferenz über pulmonale Hypertonie wurde eine Klassifizierung aufgrund histopathologischer Kriterien erarbeitet (Hatano und Strasser, 1975). Danach wird die pulmonale Hypertonie – wie schon von Dresdale – in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt. Die Einteilung hängt vom Vorhandensein von Ursachen oder Risikofaktoren ab. Folglich entspricht nach dieser Klassifizierung die Diagnose einer primären pulmonalen Hypertonie einer Ausschlussdiagnose (Rubin, 1997). Die Klassifizierung wurde 1998 anlässlich eines durch die WHO geförderterten Weltsymposiums für pulmonale Hypertonie in **Evian** (Frankreich) auf Grundlage klinischer und pathophysiologischer Erkenntnisse der vorangehenden 25 Jahre weiterentwickelt (Rich et al., 1998). Von nun an wurden Erkrankungen zusammengefasst, die Gemeinsamkeiten hinsichtlich pathophysiologischer Mechanismen, der Klinik oder der Therapieoptionen aufwiesen.

Fünf Jahre später wurde in **Venedig** die in Evian angefertigte Klassifizierung erneut vor dem Hintergrund erweiterter Kenntnisse beurteilt und modifiziert (Simonneau et al., 2004; siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Venedig-Klassifikation (2003), (Golpon et al., 2004)

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathisch (IPAH)
1.2 Familiär (FPAH)
1.3 Assoziiert (APAH) mit:
1.3.1 Bindegewebserkrankungen
1.3.2 Angeborenen Shuntvitien
1.3.3 Portaler Hypertonie
1.3.4 HIV-Infektion
1.3.5 Medikamenten und Toxinen
1.3.6 Sonstige Formen
1.4 PAH in Verbindung mit signifikanter venöser und/oder kapillärer Beteiligung
1.4.1 Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD)
1.4.2 Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
2.1 Linksatriale bzw. Linksventrikuläre Herzerkrankungen
2.2 Linksseitige valvuläre Herzerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie
3.1 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen

3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen
3.4 Hypoventilationssyndrome
3.5 Chronischer Aufenthalt in großen Höhen
3.6 Angeborene Lungenerkrankungen
4. Pulmonale Hypertonie infolge chronischer thrombotischer und/oder embolischer Prozesse
4.1 Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien
4.2 Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
4.3 Lungenembolien
4.3.1 Tumormaterial
4.3.2 Parasiten
4.3.3 Fremdkörper
5. Verschiedenes
5.1 Sarkoidose
5.2 Histiocytosis X
5.3 Kompression der Lungengefäße (Adenopathie oder Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

Die Grundeinteilung blieb zwar erhalten, doch erfolgten mitunter wichtigen Modifizierungen (Golpon et al. 2004):

1. Der Terminus „primäre“ pulmonale Hypertonie wurde 2003 endgültig aufgegeben und durch den Terminus „idiopathisch“ ersetzt. Die Bezeichnung „sekundäre“ wurde schon in Evian aufgrund der Heterogenität der in dieser Subklasse untergliederten Erkrankungen fallen gelassen.
2. Die pulmonal venookklusiven Erkrankungen (PVOD) und die pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH) wurden aufgrund ähnlicher Pathomechanismen (Pietra et al., 2004) und Symptomatiken, vergleichbarer Risikofaktoren und assoziierter Erkrankungen (u.a. Sklerodermie (Dorfmüller et al., 2003) oder HIV (Ruchelli et al., 1994)) zusammengefasst.
3. Risikofaktoren und die mit pulmonaler Hypertonie assoziierten Erkrankungen wurden im Hinblick auf ihr Gewicht und die Wahrscheinlichkeit von Kausalbeziehungen neubewertet.
4. Außerdem wurde eine neue Klassifizierung der kongenitalen, pulmonal-systemischen Shunterkrankungen vorgeschlagen, die den Herzfehlertyp, das Vorhandensein extrakardialer Erkrankungen und den Funktionsstatus berücksichtigt (Golpon et al., 2004).

Auf der vierten WHO-Weltkonferenz für pulmonale Hypertonie in Dana Point modifizierte man die Klassifikation ein weiteres Mal geringfügig (Humbert und McLaughlin, 2009): Die Schistosomiasis und die hämolytische Anämie rangieren nun zusätzlich in der Klasse eins der Venedig-Klassifikation. Die pulmonal-venöse Verschlusserkrankung wurde eigenständig als Gruppe 1/1 klassifiziert. Weitere Klassifikationsänderungen beziehen sich auf die

kongenitalen Vitien. Diese wurden nach der Größe des Defekts und des Prä- und Post-Trikuspidal-Shunts eingeteilt.

1.5 Pathogenese der pulmonalen Hypertonie

Der pulmonalen Hypertonie liegen mehrere Pathomechanismen zu Grunde: Vaskuläres Remodelling, Vasokonstriktion, Thrombosierung und Inflammationsprozesse (Perros et al., 2005). Der Umstand, dass die Vasokonstriktion nicht das pathogenetische Hauptkennzeichen der pulmonalen Hypertonie ist, sondern dass vielmehr die vaskuläre Proliferation und die Strukturänderung (*remodelling*) (Jeffrey und Morrell, 2002) für den Druckanstieg verantwortlich sind, erwies sich als konsequenzreiche Neuerkenntnis; unter anderem eröffneten sich neue Therapiewege. Mit seiner Veröffentlichung *Does pulmonary vasoconstriction play an important role in patients with primary hypertension? A sceptic's view of vasodilattor therapy* legte Packer den ersten Meilenstein in diese Richtung (Packer, 1985).
Schon in den fünfziger Jahren konnten mittels Vasodilatanzien bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nur limitierte Erfolge erzielt werden. Kurzwirkende intraarteriell eingeführte Vasodilantanzien wie Azetylcholin (Wood, 1958), Tolazoline (Dresdale et al., 1954), Phentolamine (Ruskin und Hutter, 1979) und Isoprotenol (Shettigar und Hultgren, 1976; Lee et al., 1963) führten nur in Einzelfällen zu einer kurzanhaltenden Besserung der hämodynamischen Parameter. Meistens wurde keine langanhaltende Veränderung im vaskulären System festgestellt (Daoud et al., 1978; Lupi-Herrera et al., 1981). Diese ersten Versuche mit Vasodilatanzien stellten die Annahme weitgehend in Frage, dass die pulmonale Hypertonie pathogenetisch betrachtet hauptsächlich auf einer Vasokonstriktion beruht.

Das vaskuläre Remodelling bezieht sich auf alle Schichten der Gefäßwand und bringt obstruktive und proliferative Prozesse zum Vorschein. Davon sind endotheliale Zellen, glatte Muskelzellen und Fibroblasten betroffen (Pietra et al., 2004; Humbert et al., 2004). Die Mediahypertrophie, die konzentrische Verdickung der Intima, die vermehrte Deposition von extrazellulären Matrixkomponenten (darunter Kollagen, Elastin, Fibronectin und Tenascin) in die Adventitia (Cowan et al., 2000) sowie die Proliferation von Endothelzellen (plexiforme Läsionen) verursachen eine Verengung des Gefäßlumens und einen erhöhten Widerstand mit konsekutivem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks (Galié et al., 2004).

1.5.1 Pathogenetische Mechanismen

Die **pulmonale Vasokonstriktion** gilt als frühes Geschehen in der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie (Wood, 1958). Diese Vasokonstriktion ist unter anderem auf eine fehlerhafte Funktion oder Expression des Kaliumkanals in der glatten Muskelzelle (Yuan et al., 1998), aber auch auf eine endotheliale Dysfunktion (Budhiraja et al., 2004) zurückzuführen. Letztere führt zu chronisch reduzierter Produktion von Vasodilatatoren (NO und Prostazyklin) und Überexpresssion von Vasokonstriktoren (wie Endothelin-1 oder Thromboxan A2). Diese Agenzien wirken sich auf den Gefäßtonus sowie das vaskuläre *remodelling* aus und bieten somit einen potentiellenTherapieansatz.
Endotheliale Dysfunktion verursacht somit ein gestörtes Gleichgewicht von vasokonstriktorischen und -dilatatorischen Mediatoren. Durch eine exzessive Drucksteigerung und zunehmende Obliteration der kleineren und mittleren Pulmonalarterien wird das rechte Herz zunehmend bis hin zum Rechtsherzversagen belastet (Christman et al., 1992).

Auch **inflammatorische Prozesse** sind an der Pathogenese beteiligt. Inflammatorische Zellen sind bei PH-Patienten im Gefäßsystem ubiquitär vorhanden, zudem sind proinflammatorische Zytokine im Blut erhöht (Dorfmüller et al., 2003). Insbesondere bei manchen Typen der pulmonalen Hypertonie scheinen inflammatorische Mechanismen eine entscheidende Rolle zu spielen, darunter die Bindegewebserkrankung-assoziierte- (*connective tissue diseases*) und die HIV-assoziierte PH (Dorfmüller et al., 2003). Patienten mit einer idiopathischen PAH weisen auch immunologische Veränderungen auf: Bei einem Teil der PAH-Patienten konnten zirkulierende Auto-Antikörper, darunter antinukleäre Antikörper sowie erhöhte proinflammatorische Zytokin-, IL-1- und IL-6-Konzentrationen nachgewiesen werden (Dorfmüller et al., 2003). Auch die Identifizierung perivaskulärer inflammatorischer Zellinfiltrate (gebildet aus T und B Lymphozyten und Makrophagen) bestätigte nochmals, dass inflammatorische Zellen eine Rolle bei PAH spielen könnten. Die Leukozyten-Beteiligung (wie Makrophagen und Lymphozyten) in komplexen Läsionen der idiopathischen PAH wurde von Tuder et al. beschrieben (Tuder et al., 1994) und später von Dorfmüller et al. (Dorfmüller et al., 2003) bestätigt.

Zudem sind **thrombotische Ereignisse** bei der pulmonalen Hypertonie von Bedeutung (Hervé et al., 2001). Identifiziert wurden Thromben in der Mikrozirkulation und in den Pulmonalarterien (Friedman et al., 1997). Tatsächlich wurden erhöhte Fibrinopeptid-A- und

D-Dimer-Werte als Spiegel der Thrombinaktivität (Eisenberg et al., 1990) festgestellt. Zudem sind Koagulation- sowie Fibrinolyse-Prozesse im pulmonalen Endothelium vermehrt nachzuweisen (Hinweis dafür sind erhöhte Werte an von-Willebrand-Faktoren und Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren-Typ-1). Es wird angenommen, dass Gefäßwandverletzungen durch Scherkräfte die Ursache für diese thrombotischen Läsionen sind. Des Weiteren wird vermutet, dass Interaktionen zwischen Thrombozyten und der Arterienwand funktionelle und strukturelle Veränderungen der Gefäße hervorrufen. Thrombozyten speichern und sezernieren Thromboxan A2 (Christman et al., 1992), Thrombozyten-aktivierende Faktoren, Serotonin, *platelet derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor Beta* (TGF-ß) und *vascular endothelial growth factor* (VEGF). In den meisten Fällen bleibt jedoch unklar, ob dieses Phänomen eher Ursache oder aber Folge der Erkrankung ist (Hervé et al., 2001).

1.5.2 Molekulare und genetische Aspekte

Bei ca. 20 % der IPAH Patienten konnte eine Mutation im BMPR2-gen nachgewiesen werden. Obwohl bei familiärer PAH in den meisten Fällen eine **Mutation im BMPR2 (***Bone-morphogenic-protein-Rezeptors 2*) gefunden wurde (Deng et al., 2000; Lane et al., 2000), wurde die pathobiologische Verbindung zwischen dieser genetischen Komponente und der pulmonalen Hypertonie nicht geklärt. Andererseits suggeriert die hohe Frequenz „wirklicher" sporadischer IPAH Fälle und die niedrige Penetranz der familiären PAH (nur 20% der BMPR2 Genmutationsträger sind symptomatisch), dass weitere Triggerfaktoren für die Entstehung der Krankheit von Bedeutung sind: zum Beispiel sekundäre somatische Mutationen innerhalb eines instabilen BMPR-2-Stoffwechselweges (Thomson und Trembath, 2000), Gen-Polymorphismus insbesondere bei Genen, die mit der PAH in Verbindung stehen (Serotonintransporter Gen/5HTT (Eddahibi et al., 2001), Nitric Oxid-Synthetase/ec-NOS-Gen (Tsukada et al., 1998), Carbamyl-Phosphatase Synthase/CPS Gen (Pearson et al., 2001)) oder noch nicht identifizierte pulmonalvaskuläre Zellwachstumsstimuli.

1.5.3 Signaltransduktion

- **Prostacyklin** (Prostaglandin I2) wirkt vasodilatierend (Aktivierung eines cAMP-abhängigen Stoffwechselweges), ferner inhibiert Prostacyklin die Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen und wirkt einer Thrombozytenaggregation entgegen. Die Prostacyklin-Synthese ist bei PAH-Patienten reduziert; die Patienten weisen niedrigere Prostacyclin-Konzentrationen im Blut auf (Christman et al., 2001).
- **NO**-Konzentrationen sind aufgrund einer reduzierten Expression von endothelialer Stickstoffmonoxidsynthetase (eNOS) vermindert. NO wirkt über einen cGMP-abhängigen Stoffwechselweg als potenter Vasodilatator (Galié et al., 2004).
- Reduzierte **VIP** (*vasoactive intestinal peptid*)-Plasmakonzentrationen (potenter systemisch und pulmonal vasodilatierender Neurotransmitter) wurden bei PAH-Patienten gemessen (Petkow et al., 2003). VIP wirkt auch antiproliferativ an vaskulären glatten Muskelzellen und inhibiert die Plättchenaggregation.
- ET_A-Rezeptoren (Endothelin-Rezeptoren Typ A) werden auf glatte Muskelzellen exprimiert. ET_B-Rezeptoren hingegen sind auf Endothel, Epithelzellen (ET-B1) und glatten Muskelzellen (ET-B2) nachweisbar. **Endothelin-1** führt über ETA-Rezeptoren in pulmonalen glatten Muskelzellen zu einem schnellen Anstieg an intrazellulärem Calcium und anhaltender Aktivierung der Proteinkinase C. Dies verursachte eine Vasokonstriktion. Eine Aktivierung endothelialer ET_B-Rezeptoren durch Endothelin-1 oder Endothelin-3 kann sowohl eine Vasodilatation (ET-B1 auf endothelialen Zellen über eine Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO)) als auch eine Vasokonstriktion (ET-B2 auf glatten Muskelzellen) zur Folge haben (Jeffrey und Morrell, 2002). Die Endothelin-Plasmakonzentration ist bei PH-Patienten (unabhängig von der Ätiologie) erhöht (Giaid et al., 1993).
- **Serotonin** auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT) spielt eine Rolle bei der Entstehung der PAH (Hervé et al., 1995; MacLean et al., 2000). Bei der PAH wurden erhöhte Serotonin-Plasmaspiegel bei niedrigen Konzentrationen in den Thrombozyten (hauptsächlicher Speicherort) nachgewiesen. Dass diese erhöhten Spiegel durch eine Lungentransplantation oder Epoprostenol nicht korrigiert werden konnten, diente als Beweis dafür, dass diese Veränderungen auch exogenen Einflüssen unterworfen sind (Hervé et al., 1995). Dadurch kam der Zusammenhang mit der Einnahme von Aminorex zu Tage (Galié et al., 2004): Aminorex fördert die Freisetzung von 5-HT

aus den Thrombozyten und inhibiert die Monoaminoxidase (potentieller Inhibitor des Serotoninmetabolismus).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein Ungleichgewicht zwischen einerseits thrombogenen, proinflammatorischen und vasokonstriktiven Faktoren und andererseits antikoagulierenden und vasodilatierenden Faktoren das Krankheitsgeschehen verursacht. Die konsekutive Vasoproliferation und Vasokonstriktion führt über eine Widerstandserhöhung zu einem Druckanstieg im pulmonalen Kreislauf und somit zur Rechtsherzbelastung (Galié et al., 2004).

1.6 Diagnostik

Aufgrund anamnestischer klinischer Hinweise kann der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie geäußert werden. Hiernach ist die weitere Diagnosesicherung und Ursachendiagnostik durch den Einsatz verschiedener Untersuchungsmethoden notwendig. Dazu zählen u.a. die Echokardiographie, der Rechtsherzkatheter, der Lungenfunktionstest, die Lungenszintigraphie und die Pulmonalangiographie (McGoon et al., 2004). Die ESC-Guidelines (Galié et al., 2009) enthielten einen Algorithmus, mit dem das Ziel verfolgt wurde, die Diagnosestellung und die Ermittlung der Klassifikation sowie des Schweregrads der Erkrankung im Rahmen der Ausschlusdiagnostik zu vereinfachen.

1.6.1 Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik von PH-Patienten ist nicht spezifisch und beinhaltet u.a. die Dyspnoe, eine verminderte Belastbarkeit, Angina pectoris und Synkopen. Die meisten Patienten mit PAH fallen anfangs durch eine Belastungsdyspnoe auf. Ursächlich hierfür ist, dass der pulmonale Blutfluss bei Belastung nicht adäquat gesteigert werden kann (Rich et al., 1987). In den Worten Olschewskis: „Der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie kommt bei Belastungsdyspnoe auf, die nicht durch andere Erkrankungen zu erklären ist“ (Olschewski 2006). In der prospektiven Kohortenstudie des NIH (*National Institute of Health*) bestand bei 60 % der Patienten Belastungsdyspnoe im Frühstadium (Rich et al., 1987). Belastungsdyspnoe kann in späteren Stadien jeden PH-Patienten treffen (McGoon et al., 2004). Ferner kann sich die Dyspnoe auch als Ruhedyspnoe manifestieren (McGoon et al.,

2004). Pectanginöse Beschwerden sowie Synkopen werden jeweils bei 40 % der Patienten beobachtet (Rich et al., 1987). Weitere Symptome können auf eine mögliche assoziierte Erkrankung hindeuten: Das Raynaud-Phänomen und Arthralgien würden auf eine Assoziation mit einer Bindegewebserkrankung (*connective tissue disease*) hinweisen (McGoon et al., 2004), nächtliches Schnarchen sowie Tagesmüdigkeit könnten im Rahmen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms als eine potentielle Ätiologie fungieren (McGoon et al. 2004). Eine ausgeprägte Zyanose kann beispielsweise im Rahmen eines Rechts-Links-Shunts auftreten (McGoon et al., 2004), wobei auch bei 20 % der IPAH-Patienten eine Zyanose als initiales Symptom auftreten kann (Rich et al., 1987).
Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung können bei der körperlichen Untersuchung periphere Ödeme bis hin zur Anasarka (McGoon et al., 2004), eine Leberstauung mit einer Vergrößerung und Druckschmerzhaftigkeit der Leber, gestaute Halsvenen, ein Pleuraerguss (zuerst rechtsseitig, später auch beidseitig) und in ausgeprägten Fällen Aszites auftreten (Domenighetti, 2007).

1.6.2 Echokardiographie

Die Echokardiographieuntersuchung ist typischerweise das erste diagnostische Verfahren im Rahmen der Diagnosestellung. Hauptsächliche Veränderungen sind eine Vergrößerung des rechten Ventrikels (RV spitzenbildend), eine paradoxe Bewegung des interventrikularen Septums sowie eine Trikuspidalinsuffizienz (Rubin, 2006).

Die Echokardiographie als alleiniger Bestandteil der Diagnosestellung oder der Beurteilung einer Therapie kann jedoch zu falschen Ergebnissen führen. So stellten Arkasoy et. al. in einer im Jahre 2003 publizierten Studie fest, dass Doppler-echokardiographische Messungen bei Patienten mit bekannten Lungenerkrankungen zu ungenauen Ergebnissen führen (Arcasoy et al., 2003). In der Studie wurden 166 Patienten, die auf eine Lungentransplantation warteten, echokardiographisch untersucht; es konnte keine signifikante Korrelation mit den Ergebnissen der Rechtsherzkathetesierung gefunden werden. Die Herzechographie liefert nur einen errechneten Rechtsventrikulärdruckwert ausgehend von der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit (Lee und Rubin, 2005).

1.6.3 Rechtsherzkatheter: Diagnostik und Therapieansprechen

Die Rechtsherzkatheterisierung bietet seit seiner Einführung durch H.J.C. Swan und W. Ganz Anfang der siebziger Jahre eine unverzichtbare diagnostische Methode bei bestehender pulmonaler Hypertonie (Swan et al., 1970). Auch zur Evaluierung des Therapieansprechens bei schon diagnostizierter pulmonaler Hypertonie wird sie eingesetzt (McGoon et al., 2004).

Die Rechtsherzkatheterisierung ermöglicht eine Beurteilung des Schweregrades der hämodynamischen Beeinträchtigung. Folgende Parameter werden gemessen: der Füllungsdruck von rechtem Vorhof und rechter Herzkammer, der pulmonalvenöse Verschlussdruck (sog. „wedge"-Druck), das Herzzeitvolumen, der system- und pulmonalvaskuläre Widerstand (SVR, PVR), die venöse, gemischt-venöse und pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung des Blutes (Galié et al., 2004). Außerdem kann die Differenzierung zwischen präkapillarer und postkapillärer Hypertonie anhand des pulmonalen Verschlussdrucks erfolgen. Einige der im RHK erfassten hämodynamischen Parameter haben auch eine prognostische Relevanz. Zum Beispiel wurde Patienten mit einem erhöhten RAPm (rechtsatrialer Druck), einem hohen PAPm (pulmonalarterieller Druck) und einem reduzierten CO (*cardiac output*) sowie einer niedrigen zentralen venösen Sauerstoffsättigung die schlechteste Prognose zugeschrieben (D'Alonzo et al., 1991).
In erfahrenen Zentren ist die Komplikationsrate dieser Untersuchung niedrig (Morbidität 1,1 %, Mortalität 0,055 %) (Hoeper et al., 2006).

1.6.4 Sechs-Minuten-Gehtest

Als einfachen und günstigen (Guyatt et al., 1985) Belastungstest liefert der Sechs-Minuten-Gehtest eine Möglichkeit zur Beurteilung des Krankheitsstadiums (Miyamoto et al., 2000; Wenzel et al., 2002) und der Therapieeffizienz (Galié et al., 2002; Peacock et al., 2004).
Der Sechs-Minuten-Gehtest hat eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität und korreliert umgekehrt mit dem NYHA-Stadium (Miyamoto et al., 2000).

1.6.5 Lungenfunktion und Blutgasanalyse

Lungenfunktionswerte können ausgehend von einer parenchymalen oder bronchialen Dysfunktion auf die Ursache der pulmonalen Hypertonie hindeuten. IPAH-Patienten weisen

oft nur leicht veränderte Lungenfunktionswerte auf. Über 50 % der Patienten zeichnen sich durch einen leichten bis mittleren Abfall des FEV1- und FVC-Wertes aus verglichen mit der Kontrollgruppe (Lewis und Rubin, 2006). Die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) kann vermindert sein. In einer niederländischen Studie von Ivo van der Lee et. al. wurde bei 26 PH-Patienten die DLCO gemessen und in 64 % des Fälle eine deutliche Minderung dieses Wertes verglichen mit der Kontrollgruppe festgestellt (van der Lee et al., 2006). Auch ein erhöhtes Residualvolumen kann auf eine periphere bronchiale Obstruktion hindeuten (Lewis und Rubin, 2006). Möglicher Hinweis auf eine PH kann auch eine inadequate schwere Hypoxämie sein.
Chronisch hyperkapnische Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine PH. Andererseits kann eine starke Hyperventilation gerade bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen auf eine schwere PH hinweisen. (Hoeper et al., 2011)

1.6.6 Brain natriuretic peptid (BNP)

Es besteht eine Korrelation zwischen dem BNP-Wert und den hämodynamischen und klinischen Veränderungen bei PAH-Patienten (Greig et al., 2006). Entsprechend erwies sich das BNP-Level als Verlaufsparameter für Langzeittherapiepatienten bei pulmonaler Hypertonie (Leuchte et al., 2005). Bei dieser Münchner Studie stellte sich heraus, dass ein steigender NT-proBNP-Wert mit einem sinkenden PAP- und PVR-Wert sowie einem eingeschränkten Sechs-Minuten-Gehtest korreliert.

1.7 Therapie der pulmonalen Hypertonie

Noch Anfang der neunziger Jahre galt die PAH als eine medikamentös untherapierbare Erkrankung (Hoeper et al., 2005). Intravenös verabreichtes Epoprostenol war das erste Medikament, welches die Symptome und die Lebenserwartung zugleich verbesserte (Humbert et al., 2004). Bis zu seiner Einführung im Jahre 1995 beschränkte sich die PAH-Therapie auf supportive Maßnahmen. Die mittlere Überlebensrate betrug 2,8 Jahre und die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate betrug 34 % (D'Alonzo et al., 1991). Trotz immenser Fortschritte hinsichtlich des Verständnises der Pathogenese bleibt die pulmonale Hypertonie eine unheilbare Erkrankung (Humbert und Sitbon, 2004).

Basierend auf Erkenntnisse der Pathogenese der PAH wurde die Therapie weiterentwickelt. Die meisten zugelassenen Substanzen haben hauptsächlich vasodilatierende Eigenschaften. Aufgrund der Erkenntnis, dass bei der PAH weniger die pulmonale Vasokonstriktion im Vordergrund steht, sondern vielmehr pulmonalvaskuläre Umbauprozesse, an denen die Proliferation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen entscheidenden Anteil haben (Farber und Loscalzo, 2004), kam es zur Entwicklung von Substanzen, die anders als klassische Vasodilatatoren dieses vaskuläre Remodelling direkt oder indirekt beheben. Bis jetzt ist noch keine dieser Substanzen zugelassen worden.

Es wurden mehrere therapeutische evidenzbasierte Therapieleitlinien über die Jahre veröffentlicht. Die erste offizielle Therapieguideline entstand im Jahre 1993 (Rubin, 1993). In dieser Arbeit werden neben den Leitlinien des *American College of Chest Physicians* (ACCP) im *Chest* (Badesch et al., 2004), die über den Zeitraum der retrospektiven Datenanalyse gültig waren, auch die aktuelleren ESC-Guidelines aus dem Jahre 2009 (Galié et al., 2009) und die Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2010 (Ghofrani et al., 2010) berücksichtigt.

1.7.1 Medikamentöse Therapieansätze

Neben den supportiven Maßnahmen, der Antikoagulation und den Calciumantagonisten, stehen heute drei unterschiedliche Medikamentenklassen zur Verfügung: Prostanoide, Endothelinrezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-Inhibitoren. Diese Therapeutika unterscheiden sich im Hinblick auf ihren Aktionsmechanismus, ihrer Applikation und ihre Nebenwirkungen.

Die 2009 erschienenen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Respiratory Society* (ERS) wurden an die in Dana Point 2008 formulierten Therapieempfehlungen angelehnt. Bis zum Ende des in unserer Studie untersuchten Zeitintervalls wurden Unterschiede im Therapievorgehen je nach funktioneller NYHA-Klasse (*New York Heart Association*) I-IV gemacht. Wenn manche Therapiealgorythmen ausdrücklich nicht für die schwächeren Formen (I-II) der pulmonalen Hypertonie galten (Galie, Seeger et al., 2004), ließen sich andere auf alle NYHA-Klassen anwenden. Gegenüber den Therapieempfehlungen des *3. World Meeting on Pulmonary Hypertension* (Venedig, 2003) (Hoeper et al., 2005) wurde als wichtige Neuerung aus Dana Point erstmalig auch für

PAH-Patienten im funktionellen Stadium NYHA II eine gezielte Therapie mit Endothelin-rezeptor-Antagonisten oder mit Phosphodesterase-5-Inhibitoren empfohlen.

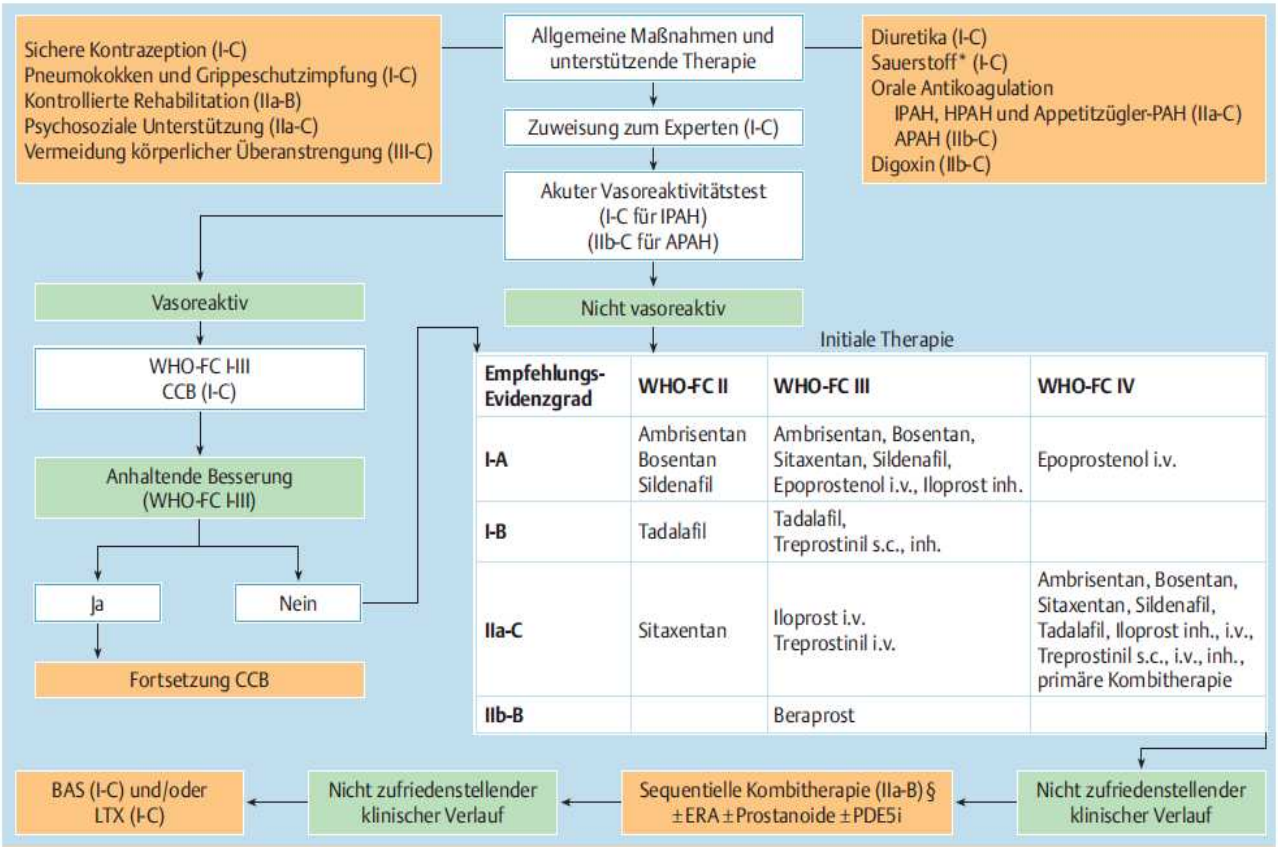

Abb. 1 Evidenz-basierter Therapiealgorithmus für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (nur Gruppe 1 Patienten). * um einen systemisch arteriellen pO_2 ≥ 8 kPa (60 mm Hg) zu erreichen. + Beurteilung der EMA steht aus. § IIa-C für WHO-FC II. APAH = assoziierte PAH; IPAH = idiopathische PAH; BAS = Ballonatrioseptostomie; LTX = Lungentransplantation; CCB = Kalziumantagonist; ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PDE5i = Phosphodiesterase-5-Inhibitor; WHO-FC = WHO funktionelle Klasse (entsprechend modifizierter NYHA-Klasse). Kombitherapie = Kombination von 2 oder mehr gezielten PAH Therapien.

Abbildung 1: Evidenzbasierter Therapiealgorithmus für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (Hoeper et al., 2009)

Wie aus der Abbildung ersichtlich beginnt die Therapie mit Antikoagulation und supportiven Maßnahmen (dazu gehört die Sauerstoffsupplementation bei Hypoxämie und die Gabe von Diuretika bei Ödemen). Es wurde festgestellt, dass solche konventionellen Therapiemaßnahmen die Prognose verbessern können: Zum Beispiel können Cumarin-Derivate die Überlebensrate von PH-Patienten verbessern (Franck et al., 1997). Diuretika verbessern die Prognose bei Rechtsherzinsuffizienz und Ödemen (Humbert et al. 2004). Außerdem sollten die Ätiologie sowie eventuell assoziierte Erkrankungen frühestmöglich identifiziert werden, um spezifische Therapien rechtzeitig einleiten zu können.

Nach Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum sollte vor jeder Therapieeinleitung eine Rechtsherzkatheteruntersuchung und bei IPAH-Patienten eine Vasoreagibilitätstestung durchgeführt werden (Lee und Rubin, 2005). Der Vasoreagibilitätstest wird mit einem kurzwirksamen pulmonalen Vasodilatator durchgeführt; empfohlen ist inhalatives Stickstoffmonoxid oder alternativ inhalatives Iloprost, intravenöses Adenosin oder intravenöses Epoprostenol (Hoeper, 2004). Diese Untersuchung dient der Identifizierung sog. Responder, die erfolgreich mit Calciumantagonisten behandelt werden können (Hoeper, 2004). Die Responder-Kriterien sind erfüllt bei Abfall des mittleren Pulmonalarteriendrucks um >10 mmHg vom Ausgangswert auf <40 mmHg bei normalem Herzzeitvolumen (Galie et al., 2004). Bei positiver Vasoreagibilitätsprüfung werden Calciumantagonisten einschleichend dosiert und nach individueller Verträglichkeit und Wirksamkeit gesteigert.

1.7.1.1 Antikoagulation

Obwohl keine prospektive, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie besteht, wurde früh erkannt, dass eine dauerhafte Antikoagulation bei PAH-Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebenserwartung hat (Rich et al., 1992; Fuster et al., 1984). Hauptgrund für eine orale Antikoagulation ist die Reduktion von mikroskopischen in-situ Thrombosen (Lee und Rubin, 2005). Thromboembolische Komplikationen können auch aufgrund geringer körperlicher Aktivität, venöser Stase, Ventrikeldilatation und auch bei einliegendem Rechtsherzkatheter häufiger auftreten. Der instabile hämodynamische Status sowie die eingeschränkte kardiopulmonale Reserve dieser Patienten erhöht die Gefahr, an einem minimalen thromboembolischen Ereignis zu sterben. Bei fehlender Kontraindikation gilt Antikoagulation somit als Standardkomponente bei idiopathischer PAH, hereditärer PAH und medikamenten-induzierter PAH (Hoeper et al, 2010). Durch eine qualitative systematische Analyse sieben unterschiedlicher Studien wurde die Effizienz der Antikoagulation bei PH im Rahmen eines *review*-Artikels im Jahre 2006 evaluiert (Johnson et al., 2006): Fünf der Studien wiesen auf eine Verbesserung hinsichtlich der Überlebensrate hin.
Bei assozierter PH bleibt die Indikation eingeschränkt. Zum Beispiel wurde bei Sklerodermie-assoziierter PAH eine höhere Inzidenz an gastrointestinalen Blutungen festgestellt (Duchini et al., 1998).

1.7.1.2 Calciumantagonisten

Die Hypertrophie glatter Muskelzellen sowie die Vasokonstriktion wurden schon zu Beginn der PAH-Forschung als pathogenetisch relevant identifiziert. Viele Vasodilatatoren wurden in diesem Bereich auf ihre Effizienz hin getestet. Die Calciumantagonisten erwiesen sich als die erfolgreichsten dieser Medikamentengruppe (Badesch et al., 2004). Diese werden seit Mitte der Achtziger Jahre bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingesetzt.

Schon 1992 veröffentlichten Rich et al. die Ergebnisse einer prospektiven, aber nicht randomisierten Studie, bei der Responder auf hochdosierte Calciumantagonisten-Therapien reagierten (Rich et al., 1992). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei dieser Patientenkohorte respektiv 94 %, 94 % und 94 % verglichen mit jeweils 68 %, 47 % und 38 % in der Nonresponder-Gruppe. Auch im Vergleich mit dem *National Institutes of Health Registry* zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate.
1993 stellten Ogata et al. ähnlich fest, dass die 5-Jahres-Überlebensrate in der Kohorte mit Antikoagulanzien und Vasodilatatoren (teils Nifedipin, teils Isoproterenol) deutlich höher ist (57 %) als in der nicht-therapierten Kontrollkohorte (15 %) (Ogata et al., 1993).

Wie schon erwähnt sind Calciumantagonisten ausschließlich einer bestimmten Patientenklasse reserviert: Es muss eine akute Vasoreagibilität nachgewiesen werden, als eine Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks von ≥ 10 mmHg auf einen Wert ≤ 40 mmHg, mit einem stabilen kardialen Output während der Vasoreaktivitätstestung (mit Hilfe eines kurzwirksamen Vasodilatators wie z.B. Inhalations-NO, Iloprost, i.v. Epoprostenol oder Adenosine) definiert (Galie, Seeger et al., 2004; Barst et al., 2004). Obwohl die Definition der Vasoreagibilität im Laufe der Zeit Veränderungen durchlief, bleibt das grundlegende Prinzip das gleiche: Ausschließlich Patienten mit einer signifikanten Reaktion während der akuten Vasoreagibilitätstestung sollten für eine Calciumantagonisten-Therapie in Betracht gezogen werden.

Circa 13 % der IPAH-Patienten (idiopathische PAH, Unterklasse der Venedig-Klasse 1) zeigten eine akute Vasoreaktivität und nur die Hälfte davon zog aus einer kontinuierlichen Behandlung mit Calciumantagonisten Nutzen (Sitbon et al., 2003). Dies gilt auch für die Anorektika-assoziierte PAH. Akute Vasoreagibilität ist bei den weiteren Venedig-Klassen

jedoch sehr unwahrscheinlich (Sitbon et al., 2004). Folglich kommt diese Medikamentenklasse nur für einen Bruchteil der PAH-Patienten in Frage.

Die Effizienz der Calciumantagonisten-Behandlung sollte nach Beginn der Therapie engmaschig kontrolliert werden. Pathophysiologisch führt eine CCB-Therapie bei Non-Respondern sogar zu einer Verschlechterung der Hämodynamik aufgrund der negativen Inotropie und Chronotropie (Rich et al., 1992). Diese Erkenntnis ist wichtig, weil effektivere und auf die pathogenetischen Prozesse ausgerichtete Therapeutika in solchen Fällen ohne Verzögerung eingesetzt werden sollten.

1.7.1.3 Spezifische Therapie

Die vasoaktiven Therapie richtet sich gegen die bei der pulmonalen Hypertonie auftretende Gefäßobstruktion. Die Medikamenten-Kategorie der Vasodilatatoren (u.a. auch die zuvor erwähnten Calciumantagonisten) erweitert den Gefäßquerschnitt, indem der dauerhafte Vasotonus durch Relaxtion der glatten Mukelzellen reduziert wird. Das sogenannte vaskuläre *remodelling* stellt jedoch einen zweiten, untergeordneten Angriffspunkt dar. Hier kommen weitere antiproliferative und antiinflammatorische Wirkstoffe ins Spiel (Ghofrani et al., 2005).

Prostanoide

Ein Mangel an endogenem Prostacyclin wurde u.a. als pathogenetisch relevant identifiziert. Prostacyclin wird als potenter Vasodilatator und Thrombozytenaggregationshemmer im vaskulärem Endothelium gebildet (Humbert et al., 2004). 1996 wurde die Effizienz dieser Medikamenten-Klasse (Epoprostenol, ein kurzwirksamer Vasodilatator) bei IPAH-Patienten (gemessen am Sechs-Minuten-Gehtest sowie an hämodynamischen Parametern) im Vergleich zu einer alleinigen konventionellen Therapie (mittels Antikoagulation und oralen Vasodilatatoren) festgestellt (Barst et al., 1996). Ähnliche Erfolge mit Epoprostenol zeigten sich u.a. auch für die Sclerodermie-assoziierte pulmonale Hypertonie (Badesch et al., 2000). In zwei Langzeitstudien wurde eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate festgestellt (McLaughlin et al., 2002; Sitbon et al., 2002). Intravenöses Epoprostenol wurde in den USA und einigen europäischen Ländern für die Therapie der PAH zugelassen. Die intravenöse Therapie mit Epoprostenol bringt beträchtliche Komplikationen mit sich (u.a. die Anlage

eines permanenten zentralvenösen Zugangs und die damit verbundenen Infektionsgefahren, thromboembolische Komplikationen sowie die Instabilität von Epoprostenol bei Raumtemperaturen) (Hoeper, 2005).

Um die Komplexität der Verabreichung sowie die Risiken zu umgehen, wurden Prostacyclin-Analoga entwickelt, die wegen ihrer Stabilität bei Raumtemperaturen und der Möglichkeit, sie in physiologischer Natrium-Chlorid-Lösungen zu verdünnen, auch inhalativ (Iloprost) oder subkutan (Treprostinil) verabreicht werden können.

Die Inhalation aerosoler Prostanoide umgeht die durch die Infusionstherapie auftretenden Nachteile: Durch die alveoläre Deposition des Wirkstoffs wird eine pulmonal- und intrapulmonalselektive Wirkung erzielt und minimiert somit systemische Nebenwirkungen (Olschewski et al., 2002). Die Wirksamkeit und die Sicherheit des Prostacyclinanalogons Iloprost wurden in zahlreichen Studien nachgewiesen: In einer zulassungsrelevanten multizentrischen, randomisierten Studie zeigte sich, dass ebenso wie Bosentan (siehe Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) Iloprost-Aerosol die körperliche Belastbarkeit (als Maßstab galt der Sechs-Minuten-Gehtest sowie die NYHA-Klassifikation) verbessert und die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung verringert (Olschewski et al., 2002). Die Zulasssung für die Iloprost-Aerosol-Therapie wurde jedoch in Deutschland auf die IPAH im funktionellen Stadium NYHA III beschränkt. Nachteile dieser Therapie sind die kurze Wirkdauer (60-90 Minuten; die Serum-Halbwertszeit beträgt 20-25 Minuten) und die damit verbundene Notwendigkeit häufiger Inhalationen (Rubin et al., 2006).

Als Substrat für die Infusionsbehandlung wurde das lang wirksame (Halbwertszeit von 55-117 Minuten (Olschewski et al., 2004)) Prostacyclinanalogon Treprostinil in einer randomisierten kontrollierten Studie 2002 überprüft. Es wurde eine kleine, aber signifikante Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtests beobachtet. 85 % der Patienten manifestierten Schmerzen an der Einstichstelle, bei 8 % war aus diesem Grund ein Therapieabbruch nötig. In Gießen wurde eine Studie zu inhalativem Treprostinil durchgeführt (Voswinckel et al., 2006). Durch die stärkere pulmonale Selektivität des Treprostinils gegenüber Iloprost kam es zu einer starken pulmonalselektiven Drucksenkung, die sich durch Erhöhung der Dosis ohne Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen steigern ließ. Außerdem beschränkte sich aufgrund der längeren Wirkdauer die Anzahl der Inhalationen auf vier am Tag. Größere Phase

III Studien (TRIUMPH) führten jedoch nicht zu einer Zulassung der Substanz in Europa (McLaughin et al., 2010).

Die intravenöse Therapie wurde im untersuchten Zeitrahmen nur noch bei schwerer Rechtsherzdekompensation bzw. refraktärer nichtinvasiver Therapie eingesetzt (Hoeper, 2005). In Deutschland spielten bis zum Ende unserer Studie vorwiegend Iloprost-Aerosol und intravenöses Iloprost eine Rolle.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Bosentan ist ein dualer ETA/ETB-Rezeptor-Antagonist. Die Aktivierung von Endothelin-A-Rezeptoren ruft eine Vasokonstriktion und eine Gefäßproliferation hervor, der Endothelin-B-Rezeptor bindet und eliminiert hingegen zirkulierendes Endothelin und führt zu einer Steigerung der endogenen Prostacyclin- und Stickstoffmonoxid-(NO)-Produktion (Williamson et al., 2000). Es wurden mehrere klinische Studien durchgeführt mit dem Ziel, die Effizienz des Therapeutikums zu quantifizieren. Eine kleine multizentrische Studie aus dem Jahr 2001 wies eine deutliche Besserung der Belastbarkeit sowie wichtiger hämodynamischer Parameter nach (insbesondere des Herzzeitvolumens und des pulmonalvaskulären Widerstandes) (Channick et al., 2001). In einer Phase-III-Studie (BREATHE-1) führte Bosentan zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (gemessen am Sechs-Minuten-Gehtest). In einer weiteren Studie wurde eine Senkung des pulmonalvaskulären Widerstands nach drei Monaten Therapie beobachtet (Sitbon et al., 2003). Zwei Jahre nach Therapiebeginn waren noch 89 % der Patienten am Leben (Channick et al., 2001). Allerdings erfolgte bei 23 % der Patienten eine Therapieeskalation meist in Form einer intravenösen Prostacyclin-Therapie.
Potentielle Nebenwirkungen der Therapie mit Bosentan ist die Lebertoxizität (bei 4-14 % der Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg, meist reversibel nach Dosisreduktion oder Therapieabbruch) (Hoeper, 2005). Es wird angenommen, dass die Lebertoxizität mit der ETB-hemmenden Wirkung in Zusammenhang steht (Ghofrani et al., 2005). Selektive ETA-Antagonisten (Ambrisentan und Sitaxsentan) wurden bis zum Ende des in dieser Arbeit beobachteten Zeitintervalls nicht verabreicht, waren aber bereits in die klinische Erprobung gekommen (Barst et al., 2004).
Nach den Empfehlungen der Weltkonferenz 2008 in Dana Point wurde schon ab dem NYHA II-Stadium eine spezifische Therapie mittels ETRAs oder mit PDE-5-Inhibitoren empfohlen

(Barst et al., 2009). Die Behandlung mit Bosentan führte in der EARLY-Studie (eingeschlossen wurden Patienten aus der NYHA-Klasse II) im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Abnahme des pulmonalvaskulären Widerstands und zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt einer klinischen Verschlechterung nach 6 Monaten (Galié, Manes et al, 2008). Ähnliche Ergebnisse zeigte die ARIES-Studie: Sowohl bei PAH-Patienten im NYHA-Stadium III als auch II konnte nach 12-wöchiger-Ambrisentan-Therapie eine signifikante Verbesserung der Sechs-Minutes-Gehstrecke festgestellt werden (Galié, Olschewski et al, 2008). Heute sind Ambrisentan und Bosentan in Europa mittlerweile zur Behandlung der PAH schon ab NYHA-Stadium II zugelassen. Damit wird das Ziel verfolgt, die Progression der Erkrankung schon in früheren Stadien zu verlangsamen.

Phosphodiesteraseinhibitoren

Endogene vasodilatative Mediatoren (z.B. NO, Prostanoide und atriales natriuretisches Pedtid/ANP) üben ihre Wirkung über die intrazelluläre Freisetzung zyklischer Nukleotide - die sog. Second Messenger (zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)) aus (Lucas et al., 2000). Phosphodiesterasen bauen diese *Second Messenger* ab, sodass die Wirkintensität und -dauer der vasodilatativen Agonisten limitiert wird (Beavo, 1995). Von den insgesamt acht beschriebenen Isoformen (die organ- bzw. zelltypisch exprimiert werden) ist die PDE5 (Phosphodiesterase 5) sowohl im Corpus cavernosum des Mannes als auch in der Lunge schon unter physiologischen Bedingungen hoch exprimiert (Ahn et al., 1991).

Es ergaben sich vor diesem Hintergrund mehrere Therapieansätze: Direkt können PDE-Inhibitoren den Abbau zyklischer Nukleotiden hemmen und somit einen vasodilatativen Effekt erzeugen; indirekt können PDE-Inhibitoren die Wirksamkeit von Vasodilatatoren wie NO und Prostanoiden verlängern (Ghofrani et al., 2005).

Sildenafil ist ein selektiver PDE5-Inhibitor und zur Therapie der erektilen Dysfunktion seit 1998 zugelassen (Ghofrani et al., 2005). Seit 2006 wird Sildenafil zusätzlich im Rahmen der PAH als zugelassenes Therapeutikum in Europa und den USA verabreicht. Sildenafil weist trotz systemischer Wirkungen eine pulmonale Selektivität auf (Ghofrani et al., 2002).
2004 wurden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie zur Behandlung der PAH mit Sildenafil auf der Konferenz des *American College of Chest Physicians* (ACCP) in

Seattle, USA, vorgestellt (Badesch et al., 2004). Hierbei zeigte sich Sildenafil wirksamer als Plazebo gemessen am Sechs-Minuten-Gehtest. Sekundäre Parameter wie die pulmonale Hämodynamik und die Lebensqualität erwiesen sich zudem als verbessert. In einer 2006 publizierten Studie konnte eine Leistungssteigerung bei hypoxieinduzierter pulmonaler Hypertonie nachgewiesen werden (Drucksenkung und eine verbesserte Oxygenisierung) (Ghofrani et al., 2004).
Sildenafil ist in Europa erst seit Juli 2009 zur Therapie der PAH im NYHA-Stadium II und III zugelassen. Hintergrund dieser Empfehlung sind Daten aus der randomisierten, placebokontrollierten Studie SUPER-1. Hier zeigte sich, dass der primäre Studienendpunkt (die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke) nach 12-wöchiger Therapie sowohl bei PAH-Patienten im funktionellen Stadium NYHA III als auch im NYHA-II Stadium signifikant verbessert werden konnte (Galie et al., 2005)
Bei der PHIRST1-Studie zeigte sich, dass Tadalafil (ein weiterer PDE-5-I mit einer längeren Halbwertszeit als Sildenafil) eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber Plazebo (33 m) sowie eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter bewirkt (Galié, Brundage et al, 2009). Die Substanz wurde in Europa und den USA zugelassen.

Kombinationstherapien

Da in der klinischen Realität die Erkrankung trotz der vorhandenen Therapieoptionen meistens progredient verläuft, spielt die Kombinationstherapie eine immer größere Rolle. Historisch wurden Patienten mit einer Progredienz des klinischen Zustandes einer atrialen Septostomie oder direkt einer Lungen- bzw. Herz-Lungentransplantation zugeführt (Hoeper, 2005). Kombinationstherapien wurden im Rahmen von mehreren Studien auf ihre Effizienz hin untersucht (Humbert, Barst et al., 2004; Hoeper et al., 2004; Ghofrani et al., 2003). Bis 2005 wurde allerdings keine dieser Kombinationstherapien in ausreichend großen plazebokontrollierten Studien untersucht, generelle Empfehlungen galten bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht. Die Effizienz unterschiedlicher Kombinationspartner sowie der geeignete Zeitpunkt des Beginns einer Kombinationstherapie (initiale vs. sequenzielle Kombinationstherapie) müssen noch untersucht werden.

Die synergistische Wirkung von oralem Sildenafil und inhaliertem Iloprost wurde in einer klinischen Studie verdeutlicht (Ghofrani et al., 2002): Verglichen wurde die Kombinationstherapie Sildenafil-Iloprost (inhalativ) mit der Kombination Sildenafil und dem

pulmonalselektiven Vasodilatator NO (nitric oxid). Hierbei zeigte sich, dass die Kombination mit oralem Sildenafil eine wesentlich stärkere pulmonale Vasodilatation bewirkte als die Kombination mit NO. In der PACES-Studie zeigte sich, dass Patienten, die zusätzlich zu Epoprostenol Sildenafil einnahmen, eine signifikante Verbesserung der Belastbarkeit, der hämodynamischen Parameter und der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung aufwiesen. Eine Studie zur kombinierten Anwendung mit Bosentan zeigte einen ähnlichen Synergismus hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei zusätzlicher Einnahme von Sildenafil (Hoeper et al., 2004). 58 Patienten wurden untersucht. Die Belastbarkeit gemessen am Sechs-Minuten-Gehtest verschlechterte sich 11±5 Monate nach Einleitung einer Bosentan-Therapie. Zu diesem Zeitpunkt wurde mit Sildenafil begonnen. Dies führte zu einer signifikanten Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtest. Auch die Kombination von Bosentan und Epoprostenol wurde untersucht (Humbert, Barst et al., 2004). Die STEP-Studie zeigte im Gegensatz zur Combi-Studie (Hoeper et al., 2006), dass die kombinierte Einnahme von inhalativem Iloprost und Bosentan die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verlängert (McLaughlin et al, 2006).

In der Weltkonferenz in Dana Point wurde der Kombinationstherapie bei unzureichendem therapeutischem Ansprechen auf eine Monotherapie ein wesentlich höherer Stellenwert eingeräumt. Dabei wird von einem unzureichenden Ansprechen ausgegangen, wenn definierte prognoserelevante Therapieziele nicht erreicht werden (wie z.B. ein stabiles klinisches Bild ohne Hinweis auf eine Rechtsherzinsuffizienz, die Sechs-Minuten-Gehstrecke sollte >400 m betragen, bei Patienten unter 40 Jahren sogar >500 m) (Barst et al., 2009).

1.7.1.4 Neue Therapieansätze

Weitere Substanzen werden auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Hierzu gehören Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase. Stickstoffmonoxid (NO) führt über die Bildung von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP) in glatten Gefäßmuskelzellen (durch die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase) zu einer Vasorelaxation. PAH-Patienten weisen in der pulmonalen Zirkulation eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO auf, sodass die therapeutische Wirksamkeit von PDE-5-I, die den PDE-5-vermittelten Abbau von cGMP hemmen, möglicherweise begrenzt ist. Ein neuer Therapieansatz besteht in der direkten Stimulation der löslichen Guanylatzyklase mit Guanylatzyklase-Stimulatoren, die unabhängig von NO wirken (Evgenov et al, 2006; Ghofrani und Grimminger, 2009). Die Wirksamkeit des

oral verfügbaren Guanylatzyklase-Stimulators Riociguat konnte in verschiedenen Modellen der pulmonalen Hypertonie gezeigt werden. Ebenso wurde in einer klinischen Phase-I-Studie ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen (Grimminger et al, 2009). Darüber hinaus wurde in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit PAH oder chronisch-thrombo-embolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter, der funktionellen Klasse und des Sechs-Minuten-Gehtests festgestellt.

Wachstumsfaktoren wie der Platelet-derived Growth Factor (PDGF) sind durch die Aktivierung spezifischer Rezeptor-Tyrosinkinasen entscheidend am vaskulärten Remodelling beteiligt (Rosenkranz, 2008). Selektive Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sind in der Lage, das Wachstumsfaktor-vermittelte Remodelling zu reduzieren. Insbesondere PDGF und ihre Rezeptoren sind in den Lungengefäßen von Patienten mit IPAH stark hochreguliert (Perros et al, 2008). In tierexperimentellen Studien, aber auch in Einzelfallberichten von Patienten konnte die Wirksamkeit von Imatinib gezeigt werden (Ten Freyhaus et al, 2009). Ein limitierender Faktor könnte die kardiotoxische Nebenwirkung sein. Eine placebokontrollierte Phase-II-Studie zeigte nach 24 Wochen eine signifikante Abnahme des pulmonalvaskulären Widerstands und eine Zunahme des Herzzeitvolumens (Ghofrani, Morrel et al, 2009).

Serotonin vermittelt über 5-HT1B- und 5-HT2A-Rezeptoren eine pulmonale Vasokonstriktion, über 5-HT2B-Rezeptoren die Zellproliferation sowie die Bildung von Elastase und TGF-β, und über den Serotonin-Transporter (5-HTT) die Hyperplasie glatter Gefäßmuskelzellen. Terguride vermittelt über die Antagonisierung dieser Rezeptoren somit antiproliferative, antithrombotische und antifibrotische Effekte. Terguride reduzierte bei Monocrotalin-induzierter PH im Tiermodell dosisabhängig den Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks, die resultierende Rechtsherzhypertrophie und die Muskularisierung pulmonaler Arteriolen. Die klinische Phase-II-Studie (TERPAH-Studie) ist abgeschlossen (Dumitrescu et al, 2009), die Substanz allerdings noch nicht zugelassen.

2. Fragestellung

Die folgende Arbeit soll die Entwicklung der Therapiekonzepte und deren Effektivität für die pulmonale Hypertonie anhand einer systematischen, retrospektiven Analyse der Patienten der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf innerhalb des Zeitraumes von 1995 bis 2005 untersuchen. Insgesamt wurden 87 Patienten für diese Studie ausgewählt.
Die Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie (PH) besteht bereits seit 1995. Hamburg ist unter anderem neben Hannover und Greifswald ein Zentrum für die Diagnostik und Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie im norddeutschen Raum.

Besondere Berücksichtigung fanden folgende Fragen:

1.) Wie teilt sich das Patientenkollektiv nach der Venedig-Klassifizierung und nach der Schweregradeinteilung nach NYHA/WHO in einer PH-Spezialambulanz in Deutschland auf?
2.) Wie verhalten sich die Verlaufsparameter NYHA-Klasse, PAPsystolisch sowie der Sechs-Minuten-Gehtest unter einer Ilomedin-Monotherapie im Vergleich zu einer Bosentan-Monotherapie?
3.) Wie hat sich die Therapieentwicklung auf die Lebensqualität und die Krankheitsschwere ausgewirkt? Folgende Parameter wurden über die Zeit untersucht:
    a. Prozentuale Verteilung der Venedigklassen
    b. Prozentuale Verteilung des Schweregrades der PH (nach NYHA/ WHO Klasse)
    c. Veränderung der initialen Monotherapie im zeitlichen Verlauf
    d. Veränderung folgender Parameter unter der Therapie:
        - NYHA-Stadium
        - Sechs-Minuten-Gehtest
        - Systolischer pulmonalarterieller Druck in der transthorakalen Echokardiographie
        - Invasiv ermittelter Pulmonalarterien-Mitteldruck
        - Lungenfunktionsprüfung (DCO)
        - Klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz
        - Serumkonzentration des pro-BNP
    e. Zeitraum, ab dem jeweils auf eine Kombinationstherapie umgestellt werden musste
    f. Art und Ursachen für eine Kombinationstherapie

3. Material und Methoden

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Analyse von Daten mittels statistischer Verfahren die Therapieentwicklung bei Patienten mit PAH über einen Zeitraum von 10 Jahren im Verlauf zu erfassen.

Es wurden 87 Ambulanzakten von Patienten des Universitätskrankenhaus Eppendorf mit einer pulmonalen Hypertonie unterschiedlicher Ätiologie (d.h. der Klasse 1-5 nach der damaligen Einteilung von Venedig) und unabhängig vom NYHA-Stadium auf die Entwicklung ihrer jeweiligen Therapie individuell untersucht.

Voraussetzung für die statistische Aufarbeitung der Daten war die systematische Erfassung und die standardisierte Zusammenfassung und Darstellung der jeweiligen Patientenakten. Folgende Parameter wurden aus den Akten ermittelt:

NYHA-Stadium
Sechs-Minuten-Gehtest
Systolischer pulmonalarterieller Druck in der transthorakalen Echokardiographie
Invasiv ermittelter Pulmonalarterien-Mitteldruck
Klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz
Serumkonzentration des pro-BNP

Diese Parameter wurden in regelmäßigen Zeitabständen festgehalten und in einer Exceltabelle chronologisch eingetragen.

3.1 Zeitraum der retrospektiven Analyse

Die Patienten wurden während eines Zeitraumes von bis zu zehn Jahren zwischen Dezember 1995 und Dezember 2005 in die pneumologische PAH-Ambulanz am Universitätskrankenhaus Eppendorf (UKE) aufgenommen und betreut. Die folgende retrospektive Analyse umfasst somit inzidente und prävalente Patientenfälle: Patienten

- bei denen in diesem Zeitintervall schon vor Dezember 1995 eine PAH diagnostiziert und in diesem Zeitraum weiterhin therapiert wurde,
- bei denen die Erstdiagnose in der UKE-Ambulanz innerhalb der zehn Jahre des Untersuchungszeitraums stattfand,

- die mit einem Verdacht auf pulmonale Hypertonie oder einer bei ihrem Pneumologen bzw. Hausarzt schon in diesem Zeitraum diagnostizierten PAH an das spezialisierte Zentrum am UKE weitergeleitet worden sind
- Mindestens fünf dokumentierte Patientenvorstellungen waren zum Einschluss in die retrospektive Datenanalyse notwendig. Bei weniger als fünf Besuchen wurden die Patienten ausgeschlossen.

3.2. Patientenkollektiv

100 Patienten wurden in dem festgelegten Zeitabschnitt in die auf PAH spezialisierte pneumologische Ambulanz aufgenommen und betreut. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war das Vorliegen einer ausreichenden Datendokumentation von Seiten der Quantität (mindestens fünf dokumentierte Patientenvorstellungen waren notwendig) und Qualität (regelmäßige Dokumentation krankheitstypischer Verlaufsparameter). Aufgrund einer mangelhaften Dokumentation in 13 Fällen (die Patientenbetreuung erfolgte teilweise nicht durchgehend am UKE) wurden insgesamt 87 von 100 Patienten für diese retrospektive statistische Auswertung ausgewählt. Diese Patientenakten zeichneten sich dadurch aus, dass in regelmäßigen Zeitabständen die Effektivität der Therapie mit Hilfe diagnostischer standardisierter Maßnahmen kontrolliert und bewertet wurde und deshalb auch entsprechend optimiert werden konnte.

Voraussetzung für die Aufnahme und die Betreuung des Patienten war das Bestehen einer pulmonalen Hypertonie in diesem Zeitraum (Prävalenz) oder das Diagnostizieren einer PAH innerhalb dieser 10 Jahre (Inzidenz) nach folgenden Kriterien mittels Rechtsherzkatheterisierung:

1. Pulmonalarterieller Mitteldruck > 25 mmHg in Ruhe oder
2. Pulmonalarterieller Mitteldruck > 30mmHg bei Belastung

Die Aufnahme von Patienten in die Arbeit beruhte ausschließlich auf diesen Kriterien, da die Heterogenität der Patientenkohorte unseren Vorstellungen von den Arbeitsbedingungen außerhalb einer Studie entsprach. Ein Ziel dieser Arbeit bestand darin, eine retrospektive Therapieauswertung außerhalb einer prospektiven Studie durchzuführen.

3.3. Statistik

3.3.1 Deskriptive Statistik

Anhand von tabellarischen Auflistungen und graphischen Darstellungen konnte eine deskriptive Zusammenfassung der Daten erstellt werden. Eine deskriptive Statistik erfolgte für unterschiedliche Variablen (Alter, Geschlecht, NYHA- und Venedig-Klassifikation, Therapiemittel, Sechs-Minuten-Gehtest, PAP systolisch, DCO, pro-BNP). Betrachtet man die Anzahl der Ausprägungen der jeweiligen Variablen, ergeben sich zwei Typen von Variablen:

- **Kontinuierliche Variablen** (Variablen mit sehr vielen Ausprägungen) wie z.B. das Alter, der Sechs-Minuten-Gehtest, der PAPsystolische-Wert, der pro-BNP-Wert, der DCO-Wert. Hier wurde zur deskriptiven Analyse auf Lagemaße (Mittelwert, Median, Quartile) und auf Streuungsmaße (Standardabweichung, Variationsbreite) zurückgegriffen.
- **Kategoriale Variablen** (Variablen mit einer begrenzten Anzahl an Ausprägungen) wie z.B. das NYHA-Stadium (I bis IV), die Venedig-Klasse, das Therapiemittel, das Geschlecht (männlich oder weiblich). Hier wurde das Auftreten der einzelnen Kategorien modelliert (absolute und relative Häufigkeiten).

Bei der Beschreibung dieser Variablen wurden univariate Analysemethoden (hier wird jede Variable einzeln analysiert, z.B. das NYHA-Stadium) sowie bivariate Verfahren (hier wurden Zusammenhangsstrukturen zwischen je zwei Variablen analysiert, z.B. bivariate Kreuztabellen für Medikamente nach Datum oder für die Variablen NYHA-Stadium und Venedig-Klasse) angewendet.

3.3.2 Induktive Statistik

Es wurde der **Spearman-Rangkorrelationskoeffizient** (*Spearmans Rho*) als Maß für den Zusammenhang zwischen der NYHY-Klassifikation und der Venedig-Klassifikation ermittelt. Hier wurde dargestellt, ob eine beliebige monotone Funktion den Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen beschreiben kann.

Der **Exakte-Fisher-Test** ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit zweier kategorialer Variablen in der Kontigenztafel (auch Kreuztabelle). In unserer Arbeit wurde damit der

Zusammenhang zwischen der Art der Therapiegabe und dem jeweiligen Therapiezeitpunkt geprüft.

Der **Mann-Withney-U-Test** wurde angewendet, um zu prüfen, ob die Verteiligung eines kontinuierlichen Merkmals in zwei Gruppen unterschiedlich ist. In unserer Arbeit wurde durch diesen Homogenitätstest zu jedem Zeitpunkt die Übereinstimmung von Verlaufsparametern (NYHA, Sechs-Minuten-Gehtest und PAP systolisch) im Rahmen der Ilomedin- sowie der Bosentan-Therapie ermittelt: Z.B. konnten wir prüfen, ob das Ergebnis im Sechs-Minuten-Gehtest zu einem bestimmten Zeitpunkt signifikant höher unter einer Ilomedin-Therapie als unter einer Bosentan-Therapie war (einseitiger Test).

Eine statistische Signifikanz liegt vor, wenn $p < 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Geschlechtsverteilung

Mit einem Anteil von 67,8 % (n=59) machten Frauen ca. zwei Drittel der PAH-Patientenkohorte aus. Das Geschlechterverhältnis (m/w) lag bei 1:1,5.

4.2 Alter der Patienten bei Diagnosestellung

Es wurde ein geschlechtsabhängiger Altersdurchschnitt (Spannweite: 24-94 Jahre) bei der Diagnose festgestellt:

- w: (Mittel ± STD) 55,3J±15,2J
- m: (Mittel ± STD) 63,3J±10,5J
- gesamt: (Mittel ± STD) 57,8J±14,4J.

Frauen innerhalb dieser Kohorte waren bei Diagnosestellung signifikant jünger (im Durchschnitt acht Jahre) als Männer (p=0,032). 25 % der Patienten waren bei Diagnosestellung geschlechtsunabhängig älter als 67 Jahre. Die jüngste Patientin (24J) war bei Diagnosestellung 23 Jahre jünger als der älteste Patient bei Diagnosestellung.

4.3 Zeitdauer von Erstsymptomen bis zur Diagnosestellung

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde in dieser Arbeit mit dem Zeitpunkt der ersten Rechtsherzkatheterisierung gleichgesetzt.
In der gesamten Patientenkohorte lag die Zeitdauer bis zur Diagnosestellung von den Erstsymptomen an im Mittel bei 31 Monaten und 18 Tagen, wobei bei 25 % der Patienten schon nach einem fünfmonatigen (oder weniger) Bestehen der Erstsymptome eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert worden ist.

4.4 Klassifikation der PAH bei Aufnahme

Eine weitere Variable bei der statistischen Auswertung bestand in der Klassifikation der Patienten bei Diagnosestellung. In dieser Arbeit wurde auf die Venedig-Klassifikation (als

Hinweis auf die Ätiologie der pulmonalen Hypertonie) und die NYHA-Klassifikation (als Anhalt für den Schweregrad bei Diagnosestellung) zurückgegriffen.

4.4.1 Venedig-Klassifikation

Die Patientenkohorte zeichnet sich durch ihre Heterogenität aus. Vier von fünf Venedig-Klassen sind in dieser Arbeit vertreten, wobei mehr als die Hälfte der Patienten (52,3%, n=45) der Klasse 1 (welche die idiopathische PAH, die familiäre PAH und die assoziierte PAH umfasst) angehören. Bei 2,3 % (n=2) der Patienten wurde eine Anorektika-Einnahme in der Vorgeschichte dokumentiert. Sklerodermie (Kollagenose, Subklasse der Venedig-Klasse 1) wurde in unserer Patientenkohorte bei 5,8 % (n=5) der Patienten festgestellt. Der Anteil an HIV-infizierten Patienten lag in unserer Studie bei 2,3 % (n=2), der der Patienten mit kongenitalem Herzfehler bei 4,7 % (n=4). Ein Patient (von insgesamt 87) konnte aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden.

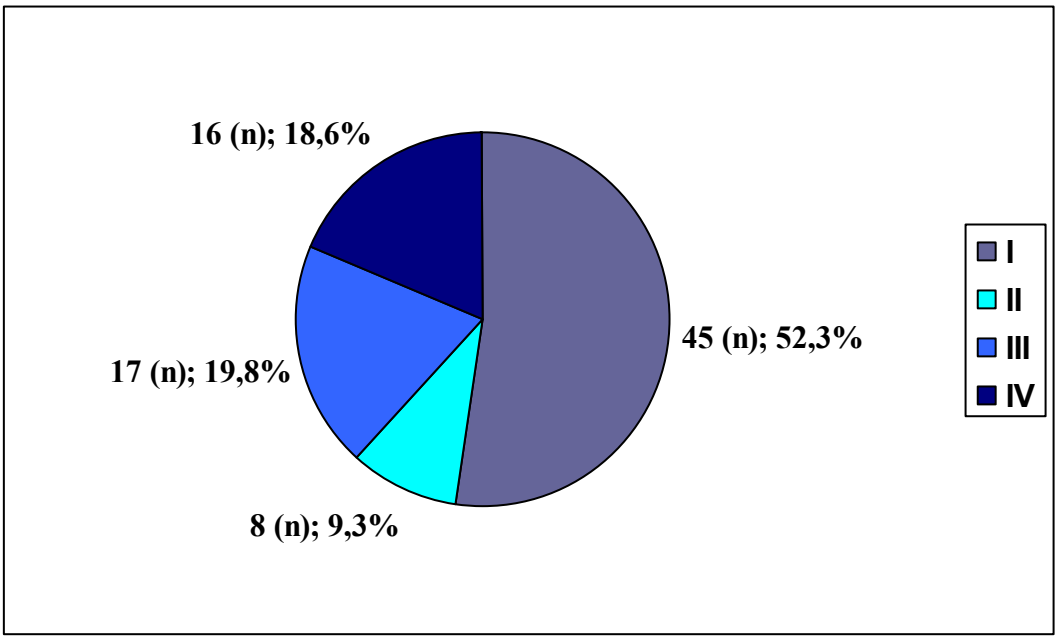

Diagramm 1 : Venedig-Klassifikation

4.4.2 NYHA-Stadium

Ca. 80 % der Patienten gehörten bei Diagnosestellung entweder der Klasse III oder der Klasse IV an (gesamt III-IV: 79,1 %, n=68) und nur 2,3 % (n=2) der Klasse I und 18,6 % (n=16) der Klasse II. Von den 87 Patienten konnte einer aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden.

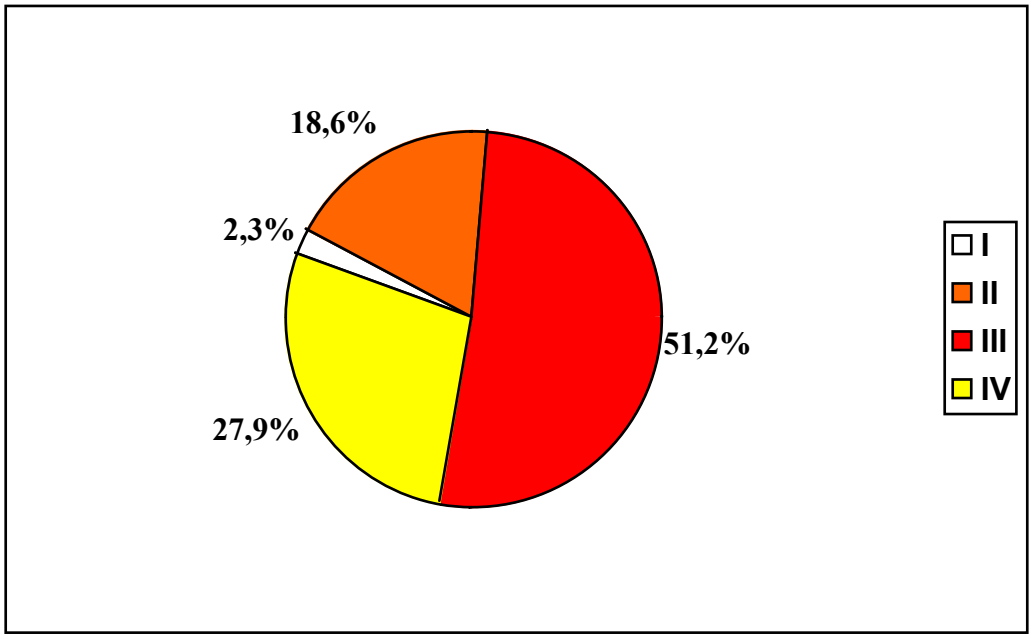

Diagramm 2 : NYHA-Klassifikation

4.4.3 Beziehung zwischen Klassifikation und Schweregrad (Venedig-Klassen vs. NYHA-Klassen und NYHA-Klassen vs. Venedig-Klassen)

Anhand eines bivariaten Analyseverfahrens wurde der Zusammenhang zwischen NYHA-Klassifikation und Klassifikation nach Venedig untersucht. Die Patienten der Venedig-Klasse 1 bzw. der Venedig-Klasse 3 gehören zu mehr als 80 % der NYHA-Klasse III oder IV an (80 %, n=45 bzw. 93,8 %, n=15). Patienten der Venedig-Klasse 2 und 4 gehörten bei Diagnosestellung zu mehr als 25 % (37,5 %, n=3 für die Venedig-Klasse 2 und 25,1%, n=4 für die Venedig-Klasse 4) den unteren Schweregradklassen NYHA I und II an. Patienten der Gruppen 1 und 3 nach Venedig (die PAH sowie die PH bei Erkrankungen des respiratorischen Systems) waren gemessen an der NYHA-Klassifikation eingeschränkter als Patienten aus der Gruppe 2 und 4 (pulmonale Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz und PH infolge chronischer thrombotischer und/oder embolischer Prozesse).

Der Spearman Rangkorreltionkoeffizient wurde für die Klassifikation nach Venedig vs. Schweregradklassifikation nach NYHA ermittelt. Hierdurch ließ sich keine signifikante

Korrelation (Spearman ρ = 0,052) feststellen. Zwei der insgesamt 87 ausgewählten Patienten wurden aufgrund einer fehlenden Klassenzuordnung nicht berücksichtigt.

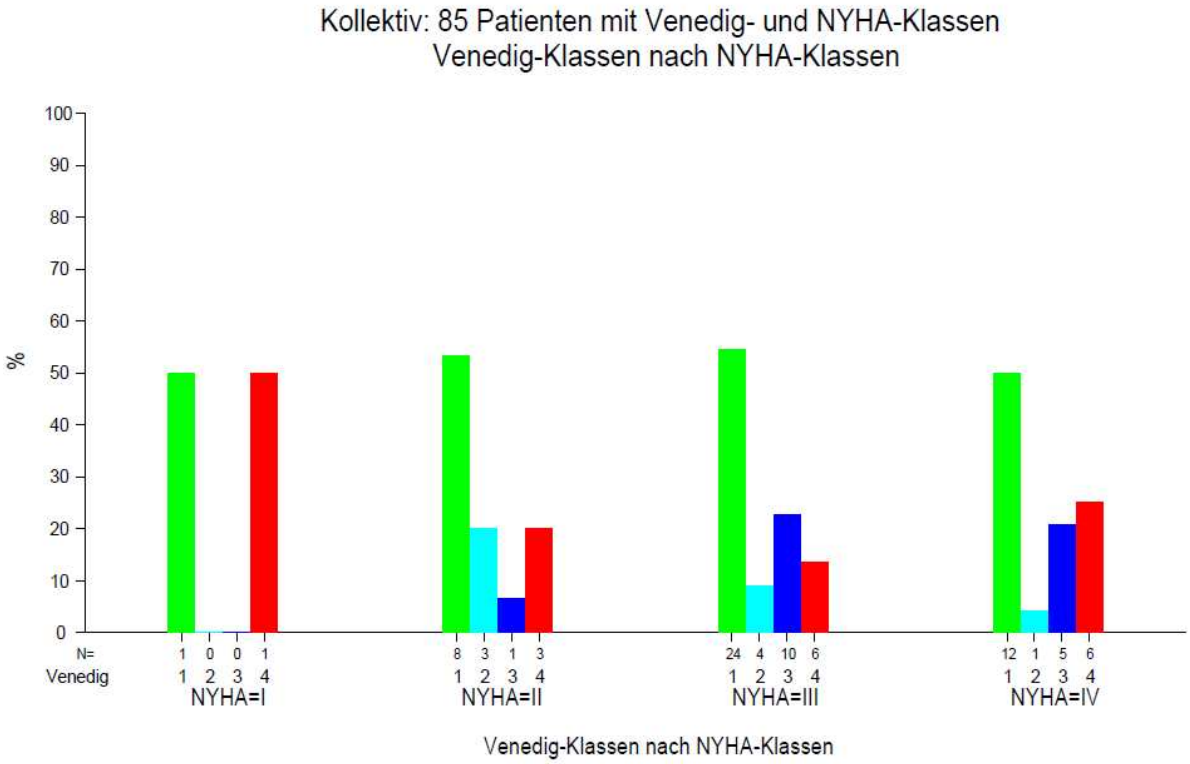

Diagramm 3 : Venedig-Klassen nach NYHA-Klassen

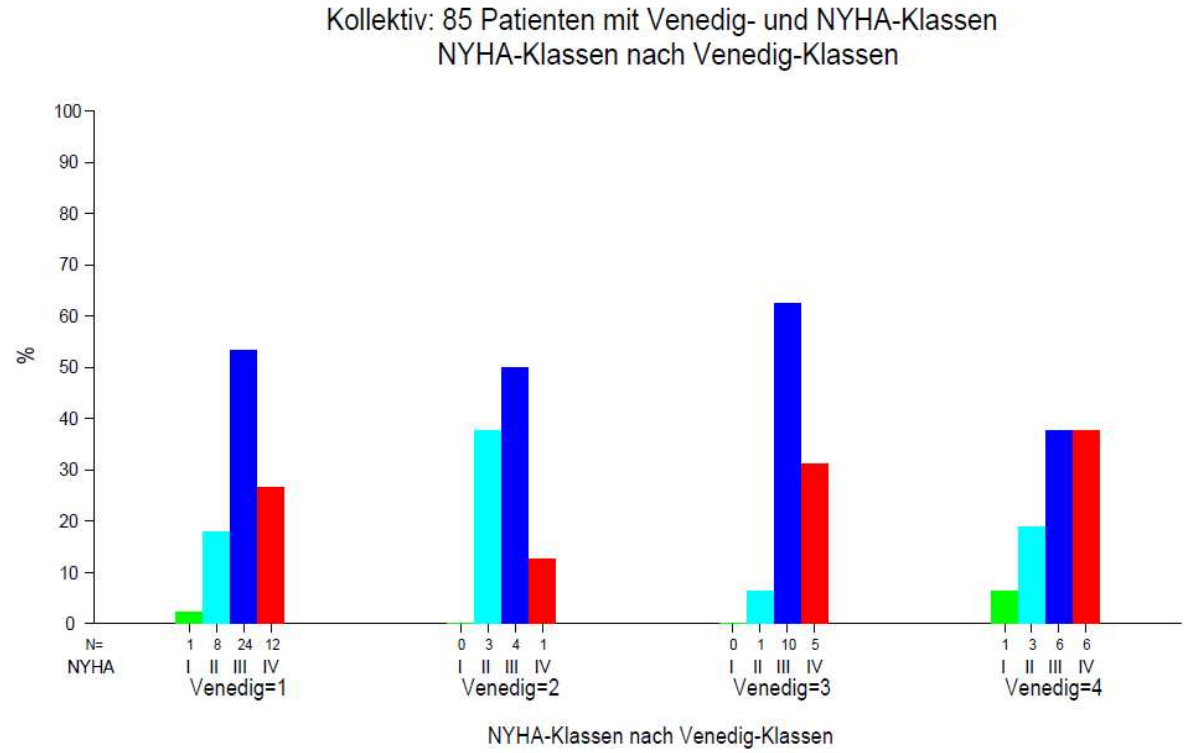

Diagramm 4: NYHA-Klassen nach Venedig-Klassen

4.5 Therapieparameter bei Diagnosestellung

4.5.1 Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheterisierung in Ruhe erfolgte bei Diagnosestellung bei 64 % (n=55) der Patienten innerhalb der Kohorte. Dieser Anteil stieg im Rahmen der zehn untersuchten Jahre an: 75 % der Patienten wurden am Ende des Zeitintervalls katheterisiert. Dass diese Zahlen nicht den gültigen Empfehlungen entsprechen, hängt möglicherweise damit zusammen, dass ein Teil der Patienten auch außerhalb des UKE-Zentrums eine diagnostische Rechtsherzkatheterisierung bekamen. Ein weiterer Grund kann die mangelnde Dokumentation der Prozedur sein. Wie der PAPmean (mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck) in Ruhe (45,3 mmHg) für die ganze Kohorte erkennen lässt, bestand bei den Patienten bei Diagnosestellung eine deutliche hämodynamische Einschränkung. Da sich der PAPmean-Mittelwert quasi mit dem Medianwert deckt (45 mmHg), wird auch ersichtlich, dass 50 % der Patienten einen PAPmean-Wert über 45 mmHg vorzuweisen hatten. Dabei lag der Maximalwert für die gesamte Patientenkohorte bei 67 mmHg. Die Spannbreite der Werte betrug 54 mmHg.

	N	MEAN	STD	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
PAP mean	29	45.3	13.9	13	34.5	45	55	67
Pcwp	22	10.1	3.7	4	7	10	13	19
CO	15	38.251	134.38	2.5	3.35	3.5	3.95	524
PVR	18	890.8	468.3	311	527	811	1142	1947
CI	15	2.041	0.543	1.3	1.7	2.1	2.1	3.41

Tabelle 2: Rechtsherzkatheterisierung bei Aufnahme (hämodynamische Parameter)

In 51,2 % der Fälle erfolgte bei Diagnosestellung eine Reversibilitätstestung mit Iloprost. In 16,3 % der Fälle wurde die Gabe von Sildenafil im Rechtsherzkatheter gestestet.

4.5.2 Sechs-Minuten-Gehtest bei Diagnosestellung

Der Sechs-Minuten-Gehtest lag bei Diagnosestellung im Schnitt bei 298m±108,7m. Zu nennen ist hier der Q25-Wert: 25 % der Patienten lagen beim Sechs-Minuten-Gehtest unter 200m. Weiterhin lag der Sechs-Minuten-Gehtest bei 50 % der Patienten unter 311m.

4.5.3 Klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei Erstvorstellung

Als Ausdruck eines fortgeschrittenen Krankheitsbildes wurden Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (unabhängig vom Zeichentyp) bei 62,1 % der Patienten bei Aufnahme in die Zentrumsambulanz gefunden.
Unterteilt man die Klinik nach Rechtsherzinsuffizienzzeichen, erkennt man, dass bei 54 % (n=47) bzw. 17,2 % (n=15) der Patienten eine Dyspnoe (unter diesem Begriff wird Ruhe- und Belastungsdyspnoe zusammengefasst) bzw. periphere Ödeme schon bei Diagnosestellung bestanden. Nennenswert ist auch der Patientenanteil, welcher schon vor Diagnosestellung eine Präsynkope oder eine Synkope erlitt: 6,9 % (n=6) berichteten über eine Präsynkope und 2,3 % (n=2) über eine Synkope. Die Kombination einer Präsynkope/Synkope mit einer Dyspnoe wurde in 4,5 % der Fälle nachgewiesen.

4.6 Art der Versorgung bei Erstvorstellung

Die häufigste Therapie vor Aufnahme in die Spezialambulanz bestand in Marcumar begleitet von einem Calciumantagonisten (40,2 %) gefolgt von der gleichzeitigen Einnahme von Marcumar, Calciumantagonist und Ilomedin bei 11,5 % der Patienten. Vor Aufnahme in die Spezialambulanz wurden Calciumantagonisten in 64,4 % (n=56) der Fälle verabreicht. Ferner bekamen genau 3,4 % (n=3) schon vor Aufnahme in die Spezialambulanz eine Kombinationstherapie verabreicht. Diese Patienten waren bereits vor ihrer Aufnahme in die UKE-Ambulanz in anderen spezialisierten Zentren in Deutschland therapiert worden. Ferner geht hervor, dass 8 % (n=7) ein Diuretikum schon vor Aufnahme in die Spezialambulanz erhielten.

4.7 Art der Initialtherapie

Bei Aufnahme in die Zentrumsambulanz wurde bei 74,7 % (n=65) der Patienten eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Die Einleitung einer Therapie bei den restlichen 25,3 % war schon auswärts erfolgt.

1) Diuretika

Als Teil der Erstmedikation bekamen 9,2 % (n=8) der Patienten Diuretika, wobei erwähnt werden muss, dass im Verlauf später fast die Hälfte der Patienten ein Diuretikum als Teil der Therapie bekamen (42,5 %, n=37).

2) Marcumar und Calciumantagonisten

Bei Aufnahme wurden 90,8 % (n=79) bzw. 82,8 % (n=72) der Patienten mit Marcumar bzw. Calciumantagonisten versorgt. Vergleicht man den Anteil der Responder im Vasoreagibilitätstest mit dem Patientenanteil, der Calciumantagonisten bekam, stellt sich heraus, dass mehr Patienten Calciumantagonisten im Verlauf bekamen (82,8 %, n=72), als es Responder gab (29,9 %, n=26).

2) Ilomedin, Bosentan, Sildenafil

Eine PAH-spezifische Therapie (hiermit sind Ilomedin, Bosentan und Sildenafil gemeint) wurde als Initialtherapie insgesamt in 29,9 % (n=26) der Patienten eingeleitet. Somit erhielten 16,1 % Ilomedin, 11,5 % Bosentan und 2,3 % Sildenafil schon zu Beginn der Betreuung im spezialisierten Zentrum.

Eine häufige Co-Medikation direkt nach Diagnosestellung war die gleichzeitige Verschreibung von Marcumar, einem Kalzium-Antagonisten und Ilomedin (bei 13,8 %, n=12 der Patienten als Einstiegstherapie). Als zweithäufigste Kombination galt Marcumar, Kalzium-Antagonist und Bosentan mit 8 % (n=7). Eine Kombinationstherapie im herkömmlichen Sinne (mehr als zwei PAH-spezifische Medikamente parallel, sprich Ilomedin und Bosentan, Ilomedin und Sildenafil) erhielten nur 2,3 % (n=2) der Patienten als Erst-Medikation.

4.8 Entwicklung der Prognoseparameter unter Monotherapie

Anhand von drei Kriterien wurde die klinische und symptomatische Entwicklung der Patienten analysiert. Sechs-Minuten-Gehtest, NYHA-Stadium und PAP syst (mmHg) wurden in unserer Arbeit in regelmäßigen Abständen erfasst.

Im Anschluss werden diese Parameter für die Patientengruppe, die mit einer Monotherapie versorgt wurde, d.h. einzeln mit Ilomedin oder Bosentan, über die Zeit verfolgt. Es wird separat das Stabilisierungspotential von Ilomedin und Bosentan untersucht.

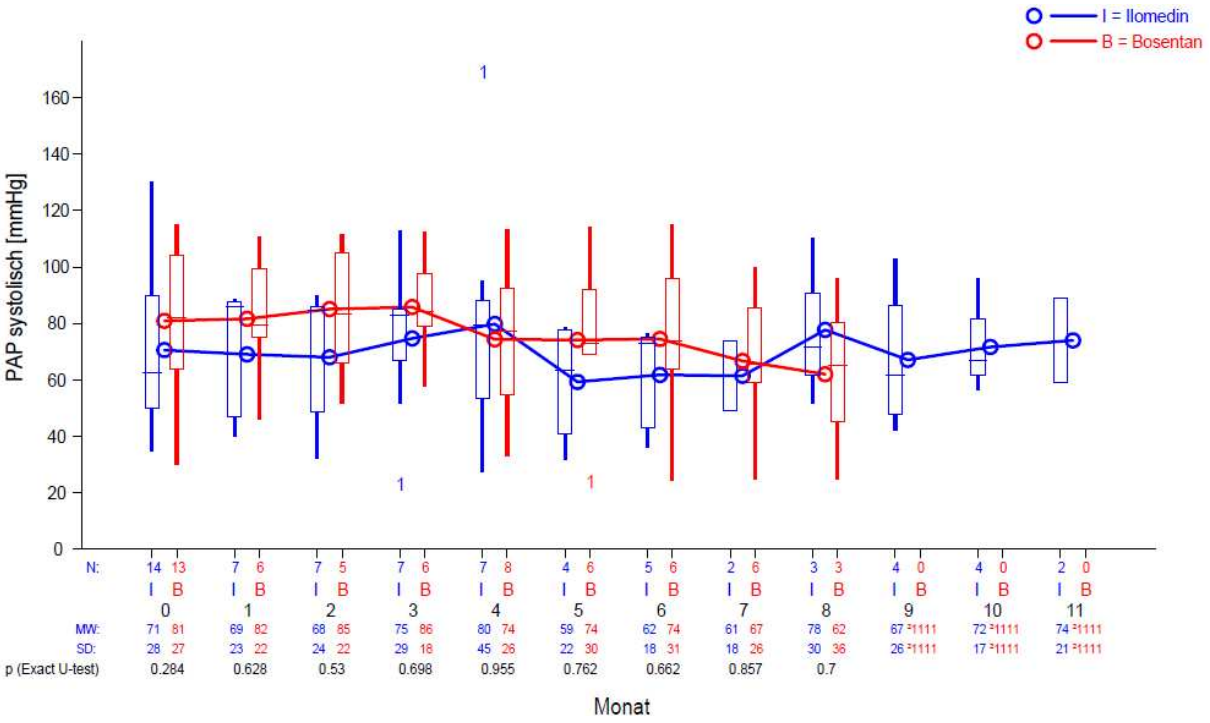

Diagramm 5: Vergleich PAPsyst (mmHg) unter Monotherapie mit Bosentan und Ilomedin

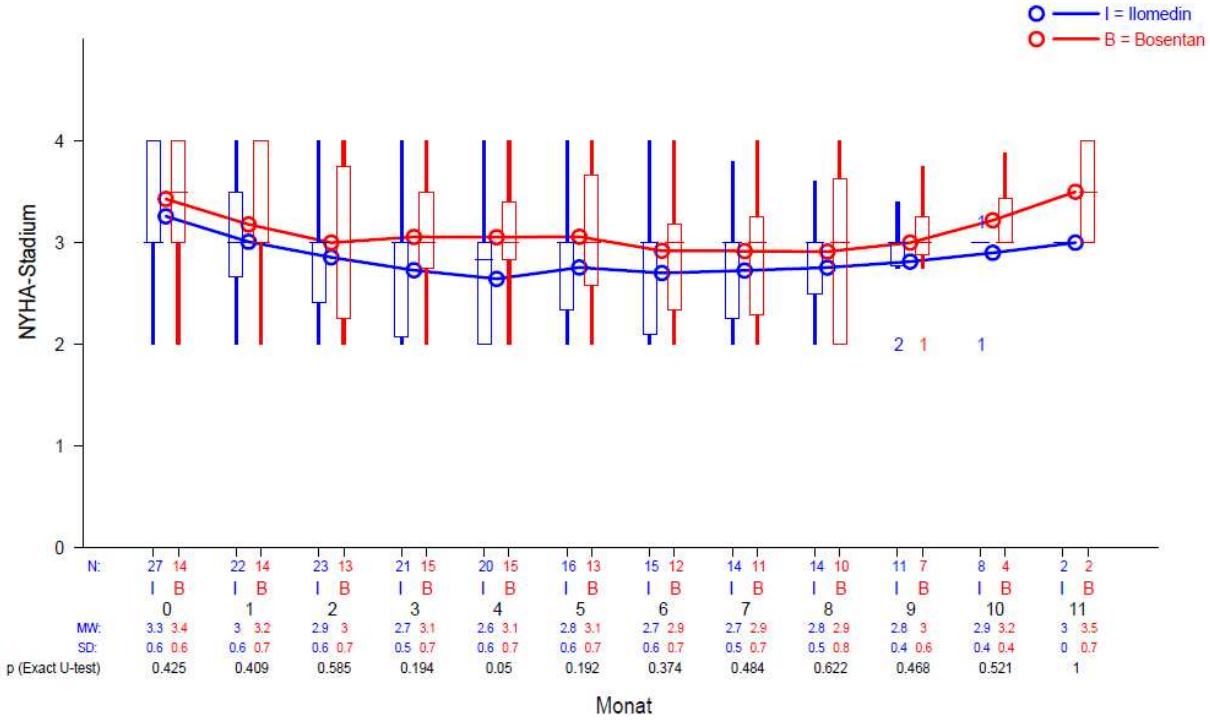

Diagramm 6: Vergleich NYHA-Stadium unter Monotherapie mit Bosentan und Ilomedin

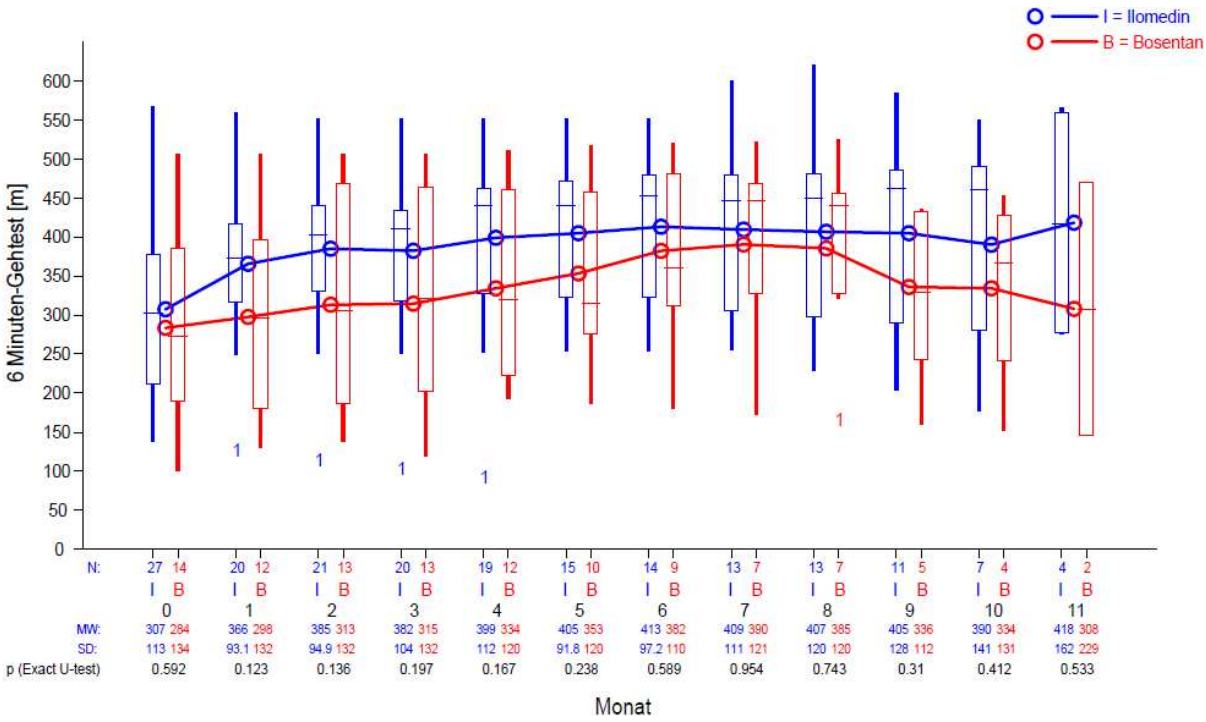

Diagramm 7: Vergleich Sechs-Minuten-Gehtest unter Monotherapie mit Bosentan und Ilomedin

4.8.1 Ilomedin

Eine gleichzeitige Verschlechterung der drei den Stabilitätsstatus widerspiegelnden Kriterien trat im Schnitt nach 9 Monaten ein.

Der *PAP syst.* stieg insgesamt um 27,8 % innerhalb der acht ersten Monate nach Monotherapiebeginn mit Ilomedin von 61±18 mmHg auf 78±30 mmHg. Der niedrigste Wert wurde im fünften Monat erreicht (59 mmHg).

Das *NYHA-Stadium* dieser Patienten folgte in etwa dem Lauf der PAP-Werte. Die ersten acht Monate zeichneten sich allgemein durch eine Entwicklung des NYHA-Stadiums von III-IV auf II-III aus. Näher betrachtet erkennt man, dass eine Senkung in den vier Monaten nach Therapiebeginn von NYHA-Stadium 3,3±0,6 auf 2,6±0,6 erfolgte. Auf diese Verbesserung folgte eine Stabilisierung bei 2,7±0,5/2,8±0,5 bis einschließlich zum neunten Monat. Ab da stieg der NYHA-Wert von 2,8±0,4 auf 3,0±0 im elften Monat nach Therapiebeginn an. Es wurde deutlich, dass die Verschlechterung der Klinik um einen Monat versetzt im Vergleich zum PAP syst. auftritt.

Der *Sechs-Minuten-Gehtest* spiegelte eine ähnliche Tendenz wider. Der Durchschnittswert stieg von 307±113 m bei Therapiebeginn auf 413±97,2 m im sechsten Monat. Anschließend stabilisierte sich der Wert bis zum neunten Monat auf Werte zwischen 409±111 m und 405±128 m und sank auf 390±141 m im zehnten Monat.

Die homogene Entwicklung der Therapieparameter ermöglicht folgende Bemerkung: Die Monotherapie mit Ilomedin ergab eine Stabilisierung der Klinik in den neun ersten Monaten nach Therapiebeginn, wobei das NYHA-Stadium und der Sechs-Minuten-Gehtest um einen Monat versetzt im Vergleich zum hämodynamischen Parameter (PAYsyst) im zehnten Monat eine Verschlechterung verzeichneten.

4.8.2 Bosentan

Es ist ersichtlich, dass die Werte der drei Therapieparameter in der untersuchten Zeitdauer bei Patienten mit einer Bosentan-Monotherapie sich weniger homogen verhalten als bei einer Ilomedin-Monotherapie. Jedoch geht aus den drei Therapieparameterentwicklungen hervor, dass eine Verschlechterung ab dem achten Monat stattfindet. Das Kurvenprofil bis zum achten Monat tendiert im Allgemeinen zu einer Verbesserung der Werte, weist aber teilweise interne Schwankungen auf.

Nach einer 6,2-prozentigen Steigerung des *PAP syst.*-Wert in den drei ersten Monaten nach Therapiebeginn (von 81±27 mmHg auf 86±18 mmHg) sank der Wert im Anschluss innerhalb von fünf Monaten progressiv um 27,9 % auf 62±36 mmHg bis zum achten Monat. Dies deutet auf eine im Schnitt erst nach vier Monaten Bosentan-Monotherapie auftretende Stabilisierung auf hämodynamischer Ebene hin.

Der *Sechs-Minuten-Gehtest* wieß ein ähnliches Profil wie der PAPsyst.-Wert auf. Die durchschnittliche Gehstrecke stieg in den sieben ersten Monaten nach Therapiebeginn kontinuierlich von 284±134 m auf 390±121 m (37,3-prozentige Verlängerung der Gehstrecke) an (Steigung: 15,15m/Monat). Der achte Monat zeichnete sich durch eine deutliche Verkürzung der durchschnittlichen Gehstrecke (im neunten Monat lag die Gehtrecke bei nur noch 336±112 m, im elften Monat bei 308±229 m) bis zum Ende der untersuchten Periode

aus. Zu einer Verschlechterung in den ersten drei Monaten kam es im Gegensatz zur Situation bei der PAPsyst-Kurve nicht. Die Tendenz zur allgemeinen Verbesserung des klinischen Zustands bis zum achten Monat ist jedoch beiden Kurven zu entnehmen.

Das NYHA-Stadium sank von 3,3±0,6 (III-IV) bei Therapiebeginn auf 2,7±0,5 (II-III) im siebten Monat. Ab diesem Zeitpunkt stieg das NYHA-Stadium kontinuierlich an bis zum elften Monat auf 3,5±0,7.

Trotz interner inhomogener Züge zeichnet sich die Therapieparameterentwicklung bei der Bosentan-Monotherapie durch eine achtmonatige Stabilisierung nach Thrapiebeginn und einer folgenden Verschlechterung des klinischen Zustandes, gemessen an den PAPsyst-Werten, am Sechs-Minuten-Gehtest und am NYHA-Stadium aus.
Komplikationen im Sinne eines Transaminasen-Anstiegs wurden im Rahmen der Bosentan-Therapie bei insgesamt zwei Patienten (16,7 % der mit Bosentan therapierten Patienten) festgestellt. In einem der Fälle wurde ein Anstieg auf das Fünffache der Norm dokumentiert und daraufhin eine Umstellung auf Ilomedin nach fünf Monaten veranlasst. Der Transaminasenanstieg stellte sich nach Absetzen von Bosentan als reversibel dar.

4.8.3 Vergleich Ilomedin-Bosentan

Die Monotherapie-Patienten ließen sich über einen Zeitraum von neun bzw. acht Monaten mit Ilomedin bzw. Bosentan stabil halten. Einzeln betrachtet wiesen auch die Parameterverläufe interne Unterschiede auf:

- Nennenswert ist beispielsweise die drastischere Verschlechterung im neunten Monat des Sechs-Minuten-Gehtests bei der Bosentan-Therapie (im ersten Monat nach Beginn der Verschlechterung um jeweils 12,7 % und 0,5 % für Bosentan bzw. Ilomedin) (p=0,123-0,954).
- Ähnlich verhält sich auch das NYHA-Stadium bei Bosentan im Vergleich zur Ilomedin-Monotherapie: Innerhalb von zwei Monaten (vom neunten bis zum elften Monat) verschlechterte sich das NYHA-Stadium im Schnitt um 16,7 % bei Bosentan - bei Ilomedin um nur 7,1 % (p=0,05-1).
- Der PAP syst. verzeichnete in den ersten drei Monaten eine Verschlechterung im Rahmen der Bosentan-Monotherapie. Eine deutliche Auswirkung des Bosentan auf

den PAP syst-Wert wird somit erst ab dem vierten Monat deutlich. Eine Verzögerung des Wirkungseintritts wird auch bei der Ilomedin-Therapie sichtbar. In beiden Fällen steigt der PAPsyst-Wert nach Therapiebeginn und sinkt erst nach dem vierten Monat bei Ilomedin und nach drei Monaten bei Bosentan. Die jeweilige Verschlechterung des Ausgangswertes beträgt 12,7 % bei Ilomedin und 4,75 % bei Bosentan (p=0,02-0,955).

- Generell kann konstatiert werden, dass Patienten, die eine Bosentan-Monotherapie erhielten, initial einen schlechteren klinischen Zustand gemessen an den oben angegebenen Parametern aufwiesen. So wiesen sie einen um 14,1 % höheren PAP syst.-Wert, um 8,1% schlechtere Sechs-Minuten-Gehtest-Ergebnisse und ein um 3 % schlechteres NYHA-Stadium auf.

Der Mann-Withney-U-Test wurde hier zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung dreier Variablen (NYHA-Stadium, Sechs-Minuten-Gehtest und PAPsystolisch-Wert) zu jedem Zeitpunkt im Rahmen der Ilomedin- sowie der Bosentan-Therapie ermittelt: Wir prüften, ob das NYHA-Stadium zu einem bestimmten Zeitpunkt signifikant höher unter einer Ilomedin-Therapie als unter einer Bosentan-Therapie war. Zu einem einzigen Zeitpunkt fand sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied ($\rho = 0,05$): Das NYHA-Stadium war im vierten Monat signifikant höher im Rahmen der Bosentan-Therapie als unter einer Ilomedin-Therapie, wobei sich dieser Unterschied ab dem fünften Monat wieder einstellt. Insgesamt lassen sich anhand des Mann-Withney-U-Tests keine signifikanten Unterschiede der Werte (für NYHA-Stadium, Sechs-Minuten-Gehtest und PAPsystolisch-Wert) im zeitlichen Verlauf feststellen.

4.9 Art und Ursachen für die Einleitung einer Kombinationstherapie

Von insgesamt 40 Patienten (46 %), die im Verlauf spezifisch therapiert worden sind, wurde bei genau 50 % (n=20) die Monotherapie auf eine Kombinationstherapie eskaliert. Therapieversagen bzw. Therapie-Resistenz kam klinisch durch folgende Merkmale zum Ausdruck:

- 37,5 % (n=15) der Patienten zeichneten sich durch eine Verschlechterung des Sechs-Minuten-Gehtests aus

- 17,5 % (n=7) der Patienten verzeichneten eine deutliche Einschränkung der hämodynamischen Parameter im Rahmen der Rechtsherzkatheterisierung
- 32,5 % (n=13) der Patienten befanden sich bei Therapieeskalation im Stadium NYHA IV.

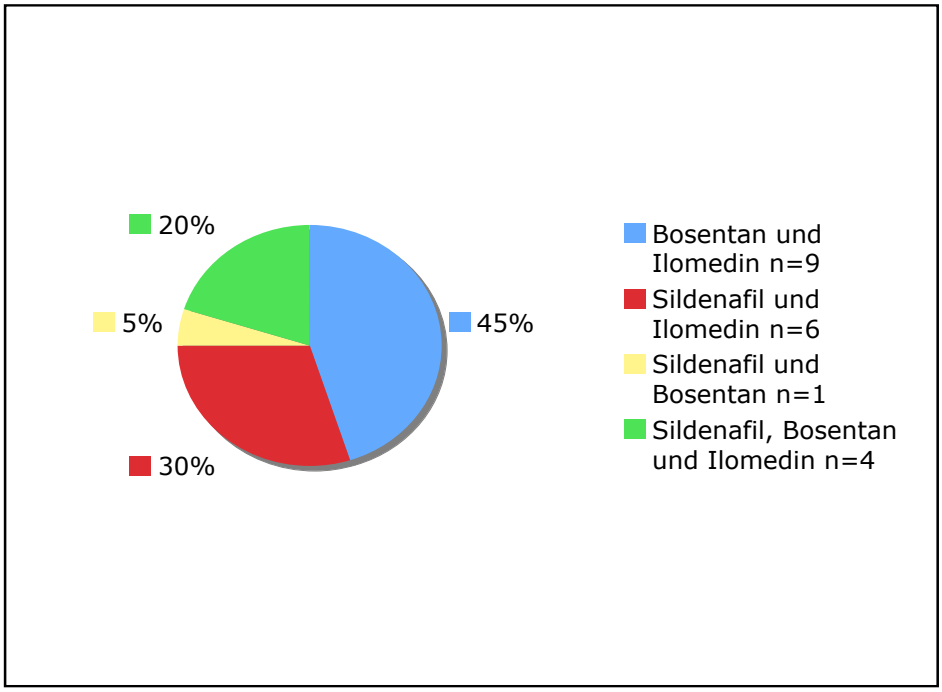

Diagramm 9: Verteilung der Kombinationstherapien

Insgesamt neun Patienten (45 % der 20 Patienten) bekamen Ilomedin und Bosentan in Kombination.

- Bei initialer Ilomedin-Therapie (n=6) wurde Bosentan nach 13,3 Monaten ± 10,4 Monaten (Mittel ± STD) bei deutlicher Verschlechterung des Sechs-Minuten-Gehtests und/oder des PAPsyst kombiniert verabreicht.
- Zwei der neun Patienten bekamen erst Bosentan und schließlich Ilomedin 3 bzw. 9 Monate später bei mangelnder Stabilisierung der hämödynamischen Parameter bzw. im zweiten Fall bei Zustand nach Thrombarteriektomie.
- Bei einem Patienten wurden die Kombinationspräparate Ilomedin und Bosentan schon von Beginn an gleichzeitig eingesetzt. Zu erwähnen ist, dass in diesem Zeitraum für diesen einen Patienten (NYHA IV) die dringende Indikation zur Lungentransplantation gestellt wurde.
- 44,4 % der neun Patienten (n=4) bekamen im Verlauf eine andere Kombinationstherapie (drei davon erhielten eine Dreier-Kombination, einer wurde mit Sildenafil und Ilomedin versorgt).

Sechs Patienten (30 % der 20 Patienten) erhielten als Kombinationspräprate Sildenafil und Ilomedin.

- Sildenafil wurde bei drei Patienten 18 Monate ± 8,7 Monate (Mittel ± STD) nach Verschlechterung des PAP syst bzw. des Sechs-Minuten-Gehtests verabreicht.
- Bei den drei anderen Patienten wurden Sildenafil und Ilomedin schon zu Beginn kombiniert eingesetzt. Bei einem dieser Patienten war das ausschlaggebende Kriterium eine deutliche Verschlechterung des Sechs-Minuten-Gehtests um 54 % unter Marcumar und Calciumantagonisten, die zwei weiteren Patienten gehörten der NYHA-Klasse IV an und zeichneten sich durch eine Sklerodermie-assoziierte pulmonale Hypertonie aus.

Ein Patient (5,0 % der 20 Patienten) erhielt als einziger die Kombination aus Sildenafil und Bosentan. Bosentan wurde 7 Monate nach Beginn der Sildenafil-Therapie eingesetzt.

Insgesamt vier Patienten (20,0 % der 20 Patienten) erhielten eine Dreier-Kombination aus Bosentan, Ilomedin und Sildenafil.

- Im ersten Fall wurde zeitversetzt Bosentan, nach vier Monaten Ilomedin und – im Anschluss an eine deutliche Verschlechterung der Ergebnisse im Rechtsherzkatheter – nach acht Monaten Sildenafil verabreicht.
- Zwei weitere Patienten bekamen zu Beginn eine Kombination aus Bosentan und Ilomedin. Sildenafil wurde nach jeweils 13 und 34 Monaten kombiniert eingesetzt.
- In einem weiteren Fall wurden erst kombiniert Ilomedin und Sildenafil eingesetzt, es folgte Bosentan nach zwei Monaten.

Die Zeit bis zur ersten Therapieeskalation (Übergang von einer Monotherapie in eine Kombinationstherapie) betrug im Schnitt 13,6 Monate. Hierzu wurden ausschließlich Patienten, welche nicht von Beginn an mit einer Kombinationstherapie therapiert worden sind, gezählt (n=15).
Betrachtet man die Klassen-Zugehörigkeit dieser Patienten, fällt auf, dass 45,0 % (n=9) in die Venedig-Klasse 1 fielen, 20 % (n=4) in die Klasse 2, weitere 20 % (n=4) in die Klasse 3 und 15 % (n=3) in die Klasse 4.

4.10 Todesfälle

Der prozentuale Anteil der Verstorbenen liegt bei einem medianen Follow-up von 16,6 Monaten bei 14,9 % (n=13). Darunter wurden sechs Patienten mit einer Kombinationstherapie und die restlichen sieben mit einer Monotherapie (vier mit Bosentan, drei mit Ilomedin) behandelt.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

Ziel dieser Arbeit war es, die PH-Patienten zwischen 1995 und 2005 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf retrospektiv zu analysieren; daher wurde von der Gegenwart ausgehend (lat. *retrospecto*: zurückschauen) die Patientengeschichte rückblickend untersucht.
Retrospektive Studien weisen jedoch erkenntnistheoretische Nachteile auf (Euser et al., 2009): Somit können unsere Ergebnisse nur zur Generierung von Hypothesen dienen oder empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen liefern. Kausalzusammenhänge zu belegen, ist aufgrund von Bias und sog. *Cofounder* nicht möglich. In unserer Arbeit wurden die Ergebnisse z.B. hinsichtlich des Patientenkollektivs, der Zeitdauer, über die sich Patienten unter Monotherapie stabil halten ließen, sowie hinsichtlich der prozentualen Verteilung der Kombinationstherapien herangezogen, um Hypothesen bezüglich des Therapieerfolges und des Standes der Patientenbehandlung bis 2005 aufzustellen. Die Ergebnisse können als Ausgangspunkt weiterer Studien dienen.
Weiterhin ist diese Herangehensweise bei der Auswertung alter Unterlagen anfällig für Fehler und Unvollständigkeit. In dieser Arbeit handelt es sich insbesondere um Unvollständigkeiten hinsichtlich der Anamnese sowie mögliche Dokumentationsfehler im Rahmen der Patientenbetreuung. Dies hat möglicherweise zu Fehlern z.B. hinsichtlich der Symptomcharakterisktik und -häufigkeit sowie der eingenommenen Medikamente geführt. Die Häufigkeit des Auftretens der klinischen Symptome und die Anzahl an Therapeutika wurden sicherlich zu gering eingeschätzt. Aufgrund inkompletter Daten könnte es zusätzlich zu einer falschen Einschätzung hinsichtlich der Häufigkeit der Prognoseparametererhebung gekommen sein: Insbesondere Sechs-Minuten-Gehstests, pro-BNP-Werte und Spirometrie-Werte können falsch oder auch nicht dokumentiert worden sein.

5.2 Diskussion des Patientenkollektivs

Bei einem Geschlechterverhältnis (m/w) von 1:1,5 sind unsere Ergebnisse mit der in Frankreich durchgeführten Studie *Pulmonary arterial Hypertension in France: Results from a national registry* vergleichbar (Humbert et al., 2006). In dieser Studie lag das Geschlechterverhältnis bei 1:1,9 (m:w). In der REVEAL Studie wurde auf die Entwicklung des Geschlechterverhältnisses über die Zeit hingewiesen (Badesch et al., 2010): Darin wurde

anhand von Vergleichen mit älteren in den USA entstandenen Studien festgestellt, dass mit der Zeit der Anteil der betroffenen Frauen stetig angewachsen ist. Als mögliches pathogenetisch wirksames Kriterium wurde auf die Östrogen-Hormon-Einnahme hingewiesen. Die Einnahme von Hormonpräparaten ist in den Jahren der Datenerhebung deutlich angestiegen (Wysowski et al., 1995; Brett et al., 1997).
Die in Frankreich entstandene Studie von Humbert et al. war bis zum Beginn unserer Datensammlung die umfangreichste. Allerdings wurden die 674 Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr an 17 unterschiedlichen Institutionen rekrutiert. Darunter befanden sich 121 inzidentelle Fälle und 553 prävalente Fälle. In unserer Auswertung wurden Patienten aus einem Krankenhaus über einen Zeitraum von zehn Jahren aufgenommen, sodass es sich bei den Fällen um inzidentelle Fälle handelt, deren Entwicklung ab der Diagnosestellung über einen längeren Zeitraum beobachtet werden konnte. Jedoch „entsprechen prävalente Fälle den Überlebenden“ (Humbert et al., 2006): Schwere PH-Fälle würden nach dieser Überlegung nicht in der Kohorte ausreichend vertreten sein. Ein weiterer Aspekt der Erkrankung stellt jedoch die Relevanz dieser Überlegung in Frage. Die pulmonale Hypertonie wird in einem relativ fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (75 % der Patienten in der in Frankreich entstandenen Studie gehörten bei Diagnosestellung der NYHA-Klasse III oder IV an), sodass der Schweregrad der Erkrankung zwischen inzidentellen bzw prävalenten Fällen nicht weit auseinander liegen dürfte. In unserer Studie fielen 79,1 % der Patienten in die NYHA-Klasse III oder IV, sodass in diesem Feld weiterhin Fortschritte im Bereich der Diagnostik notwendig sind sowie eine zunehmende Aufmerksamkeit und Sensibilisierung hinsichtlich der PH-Symptomatik notwendig ist. In diesem Zusammenhang muss auch der prognostische Wert der NYHA-Klasse Erwähnung finden (Humbert et al., 2006).

Der prozentuale Anteil der Verstorbenen lag bei 14,9 %. Bei einem medianen Follow-up von 16,6 Monaten wurde dieser sicherlich unterschätzt. Eine Überlebenszeitanalyse konnte somit aufgrund des hohen Anteils an Lost-to-follow-up Fällen nicht adäquat durchgeführt werden.

In unserem spezialisierten Zentrum wurden insgesamt 87 Patienten im Zeitraum von 1995 bis 2005 mit einer pulmonalen Hypertonie diagnostiziert. Im Rahmen einer epidemiologisch orientierten, in Schottland entstandenen Studie *An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension* (Peacock et al., 2007) wurden über einen Zeitraum von fünfzehn Jahren (1986-2001) 374 Patienten registriert. In der Publikation wird auf die Differenz zu der in Frankreich entstandenen Studie hingewiesen. Vermutet wurde, dass die Prävalenz gemessen

an den Klinikaufenthalten von PH-Patienten deutlich höher eingeschätzt wurde als an einem spezialisierten Zentrum (*Scottisch Pulmonary Vascular Unit*, SPUV). Im letzteren Fall wurden ausschließlich Patienten bei Zustand nach Rechtsherzkatheterisierung im Rahmen einer gezielten Diagnostik rekrutiert. In unserer Studie entsprechen Inzidenz und Prävalenz der Patientenanzahl, die in einer Spezialambulanz zwischen 1995 und 2005 therapiert wurde. Es ist somit davon auszugehen, dass die Anzahl an therapierten Patienten (n=87) in der Spezialambulanz des UKE zwischen 1995 und 2005 mit hoher Wahrscheinlichkeit deutlich unter der tatsächlichen Patientenanzahl mit pulmonaler Hypertonie im Großraum Hamburg liegt.

Bei Diagnosestellung lag das Durchschnittsalter bei 57,8±14,4J, wobei zu diesem Zeitpunkt Frauen innerhalb dieser Kohorte im Schnitt acht Jahre jünger waren als Männer (p=0,032). Dies könnte auf asoziierte Risikofaktoren oder Erkrankungen und der wahrscheinlich damit verbundenen früheren Diagnosestellung zurückzuführen sein. Bei den Patienten der Venedig Klasse 1.3. (assoziierte PH) handelte es sich in unserer Studie ausschließlich um Frauen.
In der zuletzt genannten Studie lag das Durchschnittsalter bei 50±15 Jahren. Von den 674 Patienten waren 9,1 % älter als 70 Jahre. Unsere Patientenkohorte zeigte eine ähnliche Verteilung: 25 % der Patienten waren älter als 67 Jahre bei Diagnosestellung (Q75 = 67J). Vergleicht man diese Zahlen mit der ersten umfangreichen epidemiologischen Studie zum Thema pulmonale Hypertonie (das NIH registry) (Rich et al., 1987), fällt auf, dass das Alter bei Diagnosestellung im Schnitt deutlich niedriger war (36 Jahre). Die Erkenntnis, dass die pulmonale Hypertonie auch zu einem relativ hohen Anteil ältere Patienten betreffen kann, kam erst später. In der in den USA durchgeführten Studie (Thenappan et al., 2007) waren 8.5 % der Patienten über 70 Jahre alt, die in Frankreich entstandene Studie verzeichnete einen Anteil an Patienten über 70 von 9,1 %.

Betrachtet man die Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, stellt man fest, dass mehr als die Hälfte der Patienten (52,3 %) der Klasse I angehören. Diese Patienten wurden in mehr als 80 % der Fälle im NYHA-Stadium III oder IV diagnostiziert. Unter diese Klasse fallen die idiopatische, die familiäre, aber auch die assoziierte pulmonale Hypertonie (u.a. mit Anorektika-Einnahme assoziierte PH). In unserer Studie wiesen zwei Patienten eine Anorektika-Einnahme in der Vorgeschichte auf. Beide wurden im NYHA-Stadium III diagnostiziert. Die niedrige Patientenzahl erlaubt keine signifikanten Rückschlüsse. In diesem Kontext sollte jedoch erwähnt werden, dass der kausale Zusammenhang zwischen

Anorektika-Einnahme (insbesondere Aminorex und Fenfluramin-Derivate) und pulmonaler Hypertonie schon seit den Siebziger Jahren beschrieben ist (Gurtner et al., 1985; Simmoneau et al., 1996).

Sklerodermie wurde in unserer Patientenkohorte bei 5,8 % (n=5) der Patienten festgestellt. Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie bei Sklerodermie-Patienten hat eine große Bedeutung hinsichtlich der Prognose (Koh et al., 1996; MacGregor et al., 2001; Stehen und Medsger, 2003). Mehr als 9 % der Patienten mit Sclerodermie entwickeln im Verlauf eine PH, dementspechend ist die systematische Screening-Diagnostik am ehesten mittels Herzecho indiziert und leitliniengerecht (Hashulla et al., 2005). Dass der Anteil an Sklerodermie-Patienten in unserer Studie so gering war, stellt wahrscheinlich die mangelnde Diagnostik oder die fehlende Zuweisung der Patienten aus der Rheumatologie und der Dermatologie in die Pneumologie dar. Zusätzlich spielt möglicherweise die fehlende *Awareness* hinsichtlich des Zusammenhanges der Erkrankungen eine wichtige Rolle.

Außerdem ist die Anzahl an Patienten mit kongenitalem Herzfehler (n=4, 4,7 %) relativ gering. Dies ist vermutlich ein Hinweis dafür, dass sich die Verläufe der pulmonalen Hypertonie in dieser Venedig-Klasse als relativ stabil darstellen oder dass diese Patienten anderweitig therapiert werden, vorausgesetzt eine spezifische Therapie bzw. eine Herz-Lungen-Transplantation ist nicht indiziert.

Durch die Betrachtung der NYHA- versus Venedig-Klassifikation wurde ersichtlich, dass Patienten der Venedig-Klasse 1 (PAH und zum Beispiel die assoziierte pulmonale Hypertonie) sowie der Venedig-Klasse 3 (Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie) in einem fortgeschritteneren NYHA-Stadium (III-IV) als Patienten der Venedig-Klasse 2 bzw. 4 (Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens bzw. aufgrund chronischer Thrombembolien) diagnostiziert werden. Die Diagnosestellung in einem fortgeschritteneren Stadium könnte auch auf eine möglicherweise schnellere Krankheitsprogression in den Venedig-Klassen 1 und 3 zurückzuführen sein. Dies könnte aber auch mit der zuvor erwähnten relativ späten Vorstellung der anderweitig für assoziierte Erkrankungen (kongenitale Herzfehler, HIV, Sclerodermie) therapierte Patienten zusammenhängen, welche sich erst in der untersuchten Zeit nach Ausschöpfung der auswärtigen Therapiemöglichkeiten in einem Therapiezentrum für pulmonale Hypertonie vorstellen. Weiterhin ist auf den klaren und allgemein bekannten Zusammenhang der Ätiologien in den Klassen 2 und 4 mit der pulmonalen Hypertonie hinzuweisen. Daraus ergibt

sich womöglich die Notwendigkeit einer engmaschigeren Betreuung der Patienten und einer frühzeitigeren Diagnosestellung.

5.3 Diskussion der Diagnostik

Dass die pulmonale Hypertonie spät diagnostiziert wurde, ist am ehesten auf die relativ unspezifische Symptomatik zurückzuführen. In der REVEAL Studie wurde die Belastungsdyspnoe als das am häufigsten vorhandene Symptom identifiziert. Auch in der französischen Studie wurde festgestellt, dass vor Diagnosestellung eine Dyspnoe im Schnitt schon länger als zwei Jahre bestand (Humbert et al., 2006). Dyspnoe war auch in unserer Patientenkohorte bei 54 % der Patienten (n=47) bei Diagnosestellung dokumentiert.

Der Sechs-Minuten Gehtest ist ein submaximaler Belastungstest, der bei nicht maximal belastbaren Patienten angewendet werden kann. Dieses Verfahren zeichnet sich durch seine Sicherheit, Reproduzierbarkeit und geringen Kosten aus. Darüber hinaus hat sich eine deutliche Assoziation zwischen dem Sechs-Minuten-Gehtest-Ergebnis und der Mortalität bei idiopathischer pulmonaler Hypertonie feststellen lassen (Miyamato et al., 2000; Sitbon et al., 2002). Eine Korrelation zwischen dem Sechs-Minuten Gehtest und der NYHA-Klasse (wie auch in der Studie von Humbert et al., 2006) konnte auch in unserer Patientenkohorte dargestellt werden. In unserer Studie wurden bei Patienten in den NYHA-Klassen III und IV (n=68) ausschließlich pathologische Werte im Sechs-Minuten-Gehtest dokumentiert.

Bei Diagnosestellung wurden insgesamt 64 % der Patienten Rechtsherz-katheterisiert. Bis zum Ende des untersuchten Zeitintervalls stieg dieser Anteil auf 75 %. Zu berücksichtigen ist die teilweise auch auswärts oder an anderen Zentren erfolgte Erstdiagnose und in diesem Rahmen auch die möglicherweise durchgeführte diagnostische Erstkatheterisierung, welche nicht in unsere Zahlen aufgenommen wurden. Ob die Rechtsherzkatheter-Untersuchung zur Diagnose sowie zur Therapieevaluation der pulmonalen Hypertonie leitliniengerecht im Verlauf bei jedem einzelnen Patienten durchgeführt worden ist, kann aufgrund von unzureichender Dokumentation und fehlenden Vorbefunden nicht sicher evaluiert werden.

5.4 Diskussion der Therapie

Insgesamt 82,8 % der Patienten bekamen in unserer Studie im Rahmen der Initialtherapie Calciumantagonisten. Vergleicht man den Anteil der Responder im Vasoreagibilitätstest mit dem Patientenanteil, der Calciumantagonisten bekam, stellt man fest, dass im Verlauf mehr Patienten Calciumantagonisten bekamen (82,8 %, n=72) als es Responder gab (29,9 %, n=26). Hieraus wird ersichtlich, dass teilweise Patienten einerseits empirisch therapiert worden sind, andererseits womöglich nicht sämtliche potentielle Responder (Barst, 2004) identifiziert werden konnten. Die Gabe von Calciumantagonisten zeichnet sich allgemein bei einem Teil der Patienten mit einer deutlichen Besserung der hämodynamischen Parameter aus (Rich et al., 1992). Jedoch kann die inadequate Calciumantagonisten-Gabe zu einer Einschränkung des kardialen *outputs* und einem Abfall des systemischen vaskulären Widerstandes führen, ohne eine Besserung des PAP oder PVR hervorzurufen (Sitbon et al., 2005), sodass in Zukunft Responder von Non-Respondern streng voneinander getrennt werden sollten.

Von insgesamt 40 Patienten (46 %), die im Verlauf spezifisch therapiert worden sind, wurde bei genau 50 % (n=20) die Monotherapie auf eine Kombinationstherapie eskaliert. Eine PAH-spezifische Monotherapie (hiermit sind Ilomedin, Bosentan und Sildenafil gemeint) wurde als Initialtherapie insgesamt in 29,9 % (n=26) der Patienten eingeleitet. Somit erhielten 16,1 % Ilomedin, 11,5 % Bosentan und 2,3 % Sildenafil schon zu Beginn der Betreuung im spezialisierten Zentrum.

Als Kombinationstherapie stand die Zweier-Kombination Ilomedin-Bosentan (45% der kombiniert therapierten Patienten, n=9) im Vordergrund. In einer prospektiven Studie von Humbert et al. (Humbert, Barst et al., 2004) wurden Patienten mit einer Kombinationstherapie (Epoprostenol und Ilomedin) nach einer 16-wöchigen Therapie untersucht. Die Studie deutete zwar in die Richtung einer Besserung der Hämodynamik, sie erwies sich aber als statistisch nicht signifikant. Insgesamt 44,4% (n=4) dieser 9 Patienten wurden in unserer Studie auf eine neue Kombinationstherapie umgestellt, was in Anbetracht der Erkenntnisse aus der letztgenannten Studie nur ein kleiner Prozentsatz darstellt. Die Kombination aus Sildenafil und Ilomedin machte 30 % der Kombinationstherapien aus (n=6). Dies wurde sicherlich auch vor dem Hintergrund des beschriebenen Synergismus zwischen den beiden Präparaten durchgeführt (Ghofrani et al., 2002). Die Dreier-Kombination (20%, n=4) wurde meist erst zum Schluss nach längerer Zweier-Kombination (bis nach 34 Monaten) und nur bei Verschlechterung der Ergebnisse im Sechs-Minuten-Gehtest oder aufgrund schlechter

Ergebnisse in der Rechtsherzkatheterisierung verabreicht. Somit wird die hier noch etwas vorsichtige Herangehensweise deutlich.

Betrachtet man im Verlauf die Werte drei ausgesuchter Verlaufsparameter (NYHA-Klasse, Sechs-Minuten-Gehtest und PAPsystolisch-Werte), wird ersichtlich, dass eine Monotherapie mit Ilomedin bzw. Bosentan ein ähnliches Stabilisierungspotenzial zeigt. Insgesamt ließ sich jedoch anhand des Mann-Withney-U-Tests keine Signifikanz beim Vergleich der Werte im zeitlichen Verlauf unter Ilomedin und Bosentan feststellen. Nach 9 bzw. 8 Monaten ließ sich eine Verschlechterung der Werte nachweisen. Die deutliche Verbesserung der Parameter trat beim Endothelin-1 Rezeptor-Antagonisten erst im vierten Monat auf. Diese Zeitdauer bis zum Eintreten einer Verbesserung könnte allerdings auch mit der meist erst nach drei bis vier Monaten durchgeführten Verlaufskontrolle zusammenhängen. Ob schon früher eine Verbesserung eingetreten war, kann somit nicht eruiert werden. Eine vergleichbar verzögerte Verbesserung der hämodynamischen Parameter wurde jedoch auch 2002 (Rubin et al., 2002) sowie 2003 (Sitbon et al., 2003) in weiteren Studien beschrieben. In einer multizentrischen placebo-kontrollierten Studie (Olschewski et al., 2002) erfüllten 16.8 % der 203 Patienten die aufgestellten *end-point*-Kriterien (u.a. ein Anstieg des Sechs-Minuten-Gehtests um 10 %, eine Verbesserung der NYHA-Klasse) im Rahmen einer Iloprost-Therapie nach 12 Wochen. Anhand dieser Studie wurde die Notwendigkeit einer Therapieeskalation im Verlauf sichtbar. Dass in unserer Studie 50 % der Patienten mit Monotherapie im Verlauf eine Kombinations-Therapie bekamen spiegelt eine steigende Aufmerksamkeit wider. In Anbetracht der Tatsache, dass nach neun Monaten die Mehrheit der Patienten unter Monotherapie instabile Parameter aufwiesen und eine Therapieeskalation auf eine Kombinationstherapie im Schnitt erst nach 13,6 Monate eingeführt worden ist, führt zu dem Schluss, dass die Therapiemöglichkeiten noch nicht vollkommen ausgereizt wurden . Sieben der insgesamt 13 (14,9 % von 87) im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten wurden zum Zeitpunkt mit einer Monotherapie behandelt. Auch hier scheinen die Therapiemöglichkeiten im Sinne einer Therapieeskalation nicht ausgereizt zu sein.

Misst man den Therapieerfolg unabhängig von der Klassifikation und der Therapie über die Zeit innerhalb der gesamten Kohorte anhand der pro-BNP-Werte, wird ersichtlich, dass eine gewisse Stabilisierung in den ersten vier Monaten eintritt.
Der NT-proBNP-Wert kann als kardialer Marker als Hinweis auf eine Herzinsuffizienz bestimmt werden. Die NT-proBNP-Konzentration steigt proportional zum Grad der Rechtsherzinsuffizienz (Leuchte et al., 2005). Eine Korrelation des pro-BNP-Wertes mit dem

Sechs-Minuten-Gehtest sowie der NYHA-Klassifikation wurde beschrieben (Greig et al., 2006). Unsere Ergebnisse weisen auf eine Stabilisierung des NT-proBNP nach dem vierten Monat hin. Aufgrund der Kohorten-Heterogenität kann jedoch keine signifikante Aussage zur Therapie-Effizienz getroffen werden.

Diese Studie beantwortet nicht die Frage, ob eine Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen ist. Es wird nur festgestellt, dass das Stabilisierungpotenzial der Monotherapie eingeschränkt und daher eine individuell angepasste Therapie über die Zeit notwendig ist.

Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass nach den Therapie-Leitlinien für die pulmonale Hypertonie die Therapie sich dem Schweregrad der Erkrankung anpassen soll. Somit kann man den Prozentteil der Patienten, der mit einer spezifischen Therapie versorgt wurde, mit dem Prozentteil der Patienten vergleichen, der nach ihrer Schweregradklassifikation (NYHA) tatsächlich mit einem spezifischeren und bei NYHA III oder IV indizierten Medikament therapiert wurde. Genau 79,1 % der Patienten befanden sich bei Aufnahme im NYHA-Stadium III oder IV. Diese Zahlen korrelieren nicht mit dem Anteil an Patienten, der eine spezifische Therapie oder gar eine Kombinationstherapie bekam. Tatsächlich erhielten insgesamt 29,9 % der Patienten eine spezifische Therapie als Initialtherapie. Dies lässt erahnen, dass eine Systematisierung hinsichtlich der Einführung einer spezifischen Therapie noch nicht erfolgt war. Im Verlauf erhielten jedoch 46 % der Patienten eine spezifische Therapie, darunter genau 50 % eine Kombinationstherapie. Vergleicht man diese Zahl mit anderen zeitgleich durchgeführten Studien erscheint dieser Anteil relativ hoch. Das *USA-based registry for pulmonary hypertension: 1982-2006* (Thenappan et al., 2007) setzte sich u.a. auch mit der Therapieentwicklung über die Zeit auseinander. Die Patienten wurden nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt: Inzidente versus prävalente Fälle, nach der Ätiologie sowie nach *treatment eras* (drei Zeitintervalle). Im letzten Zeitintervall (2002-2006) wurden nur 15% der Patienten spezifisch therapiert. Im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv handelte es sich in der US-amerikanischen Studie nicht ausschließlich um Patienten aus einer PH-Spezialambulanz. Dies könnte den kleineren Prozentsatz erklären.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Analyse von Daten mittels statistischer Verfahren den Therapieerfolg bei Patienten mit PH anhand von krankheitstypischen Verlaufsparametern (Prognoseparameter) über einen Zeitraum von 10 Jahren zu erfassen.
Es wurden 87 Patienten des Universitätskrankenhaus Eppendorf mit einer pulmonalen Hypertonie unterschiedlicher Ätiologie (d.h. der Klassen 1-5 nach der damaligen Einteilung von Venedig) und unabhängig vom NYHA-Stadium in diese Analyse eingeschlossen.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie,

- dass die pulmonale Hypertonie häufig spät entdeckt wird. Die Zeitdauer von den Erstsymptomen bis zur Diagnosestellung betrug im Schnitt 31,5 Monate. Hieraus wird die Notwendigkeit einerseits einer höheren Aufmerksamkeit für die Erkrankung und andererseits bei Bestehen von Risikofaktoren auch eines systematischen Screenings ersichtlich.
- Unsere Zahlen bestätigen das Übergewicht an weiblichen Patientinnen (1:1,5).
- Bei Diagnosestellung lag das Durchschnittsalter bei 57,8±14,4J, wobei zu diesem Zeitpunkt Frauen innerhalb dieser Kohorte im Schnitt acht Jahre jünger waren als Männer (p=0,032). 25 % der Patienten waren älter als 67 Jahre bei Diagnosestellung (Q75 = 67J).
- 75 % der Patienten wurden rechtsherzkatheterisiert.
- Es wurden 90,8 % (n=79) bzw. 82,7 % (n=72) der Patienten mit Marcumar bzw. Calciumantagonisten versorgt.
- Hinsichtlich der Therapie konnte festgestellt werden, dass eine große Anzahl an Non-Respondern im Vasoreagibilitätstest trotzdem mit Calciumantagonisten therapiert wurde. Tatsächlich wurden deutlich mehr Patienten mit Calcium-antagonisten im Verlauf therapiert (82,8 %, n=72) als es Responder gab (29,9 %, n=26).
- Insgesamt 29,9 % (n=26) der Patienten erhielten im untersuchten Zeitfenster eine spezifische Monotherapie als Initialbehandlung. Es erhielten 16,1 % Ilomedin, 11,5 % Bosentan und 2,3 % Sildenafil schon zu Beginn der Betreuung im spezialisierten Zentrum.
- Die Monotherapie mit Ilomedin bzw. Bosentan zeigte ein ähnliches Stabilisierungspotenzial über die Zeit. Nach 9 bzw. 8 Monaten ließ sich eine Verschlechterung der Parameterwerte (NYHA, Sechs-Minuten-Gehtest und PAPsyst) als Zeichen nachlassender Wirksamkeit nachweisen.

- Die Zeit bis zur ersten Therapieeskalation (Übergang von einer Monotherapie in eine Kombinationstherapie) betrug im Schnitt 13,6 Monate.
- Von insgesamt 40 Patienten (46 %), die im Verlauf spezifisch therapiert worden sind, wurde bei genau 50 % (n=20) die Monotherapie auf eine Kombinationstherapie eskaliert.
- Insgesamt neun Patienten (45 % der 20 Patienten) bekamen Ilomedin und Bosentan in Kombination. Sechs Patienten (30 % der 20 Patienten) erhielten als Kombinationspräprate Sildenafil und Ilomedin. Ein Patient (5 % der 20 Patienten) erhielt als einziger die Kombination aus Sildenafil und Bosentan. Vier Patienten (20 % der 20 Patienten) erhielten eine Dreier-Kombination aus Bosentan, Ilomedin und Sildenafil.
- Der prozentuale Anteil der Verstorbenen lag bei einem medianen Follow-up von 16,6 Monaten bei 14,9 % (n=13).

Seit der ersten umfassenden epidemiologischen Studie zum Thema pulmonale Hypertonie Mitte der Achtziger Jahre (*NIH registry*) (Rich et al., 1987) wurden entscheidende Erkenntnisse hinsichtlich der Pathophysiologie der Erkrankung gewonnen sowie Fortschritte im Rahmen der Diagnostik gemacht (Galié et al., 2009). Jedoch geht aus unserer Studie hervor, dass die Sensibilität im Hinblick auf die Erkrankung und Diagnosestellung noch nicht ausreichend vorhanden ist. Zudem sollte die Verabreichung einer Kombinationstherapie in indizierten Fällen systematisiert werden. Zahlreiche aktuelle prospektive Studien tragen zum Fortschritt in der Therapie der pulmonalen Hypertonie bei. Zum besseren Verständnis der Therapieentwicklung und der Effizienz unterschiedlicher Kombinationspartner über die Zeit in der realen Versorgungssituation sind aber auch weitere retrospektive Erhebungen notwendig.

7. Literaturverzeichnis

Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al.	Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 335:609-616.
Ahn HS, Foster M, Cable M, et al.	Ca/CaM-stimulates and cGMP-specific phosphodiesterases in vascular and nocn-vascular tissues. Adv Exp Med Biol 1991; 308:191-7.
Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al.	Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. Chest 2001; 119:1801-1806.
Arcasoy SM et al.	Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003 Mar 1;167(5):735-40.
Arciniegas E, Frid MG, Douglas IS et al.	Circulating angiogenic precursors in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am. J. Pathol. 2008; 172; 615–627.
Asosingh K, Aldred MA, Vasanji A et al.	Circulating angiogenic precursors in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am. J. Pathol. 2008; 172; 615–627.
Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al.	Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clnical practice guidelines. Chest 2004; 126:35S-62S.
Badesch DB, Abman SH, Simmoneau G, et al.	Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated ACCP evidence-based clnical practice guidelines. Chest 2007; 131:1917-1928.
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.	Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010 Feb;137(2):376-87. Epub 2009 Oct 16.
Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, et al.	Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 132:425-434.
Barst RJ.	Evaluation and treatment for angina in pulmonary arterial hypertension. Am J Med 2004; 116: 427-428.
Barst RJ, Gibbs SR, Ghofrani HA et al.	Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (Suppl S): S78–S84.
Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al.	Diagnosis and differantial assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:40S-7S.
Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al.	Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am R respir Crit Care Med 2004; 169:441-7.
Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al., for the Primary Pulmonary Hypertension Group.	A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hyperension. N Engl J Med 1996; 334:296-301.
Beavo JA.	Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. Physiol Rev 1995; 75:725-48.

Brenot F, Herve P, Petitpretz P, Parent F, Duroux P, Simonneau G.	Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. Br Heart J 1993; 70:537-41.
Brett KM, Madans JH.	Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. Am J Epidemiol. 1997; 145(6):536-545.
Buch J, Wennevold A.	Hasards of diazoxide in pulmonary hypertension. Br Heart J 1981; 46:401-03.
Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM.	Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension Circulation 2004; 109:159-165.
Bull TM, Fagan KA, Badesch DB.	Pulmonary vascular manifestation of mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am 2005; 31:451-464,vi.
Channick RN, Simmoneau G, Sitbon O et al.	Efechts of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. Lancet 2001; 358:1119-23.
Chin, KM, Channick, RN, Rubin, LJ	Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? Chest 2006;130,1657-1663.
Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al.	An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension, N Engl J Med 1992; 327:70-75.
Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al.	An imbalance between the excretion of thromboxane and protacyclin metabolits in pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. Clin Chest Med 2001; 22:451-458.
Connors AF, Sperhoff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE et al.	The effectiveness of right heart catheterization in the initial Care of critically III patients. JAMA, September 18, 1996 – Vol 276, No.11.
Cool CD, Stewart JS, Wehareha P, et al.	Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Ebidence for a dynamic and heterogenous process of pulmonary endothelial cell growth. Am J Pathol 1999; 155:411-419.
Cool CD, Rai PR, Yaeger ME, et al.	Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 2003; 349:1113-1122.
Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, et al.	Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor Nat Med 2000; 6:698-702.
D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al.	Survival in patients with pulmonary hypertension: resuts from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115:343-349.
Daoud FS, Reeves JT, Kelly DB.	Isoproterenol as a potential pulmonary vasodilatator in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1978; 42:817-22.
Davie NJ, Crossno JT, Frid MG, et al.	Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovaskularization: contribution of progenitor cells. Am Physiol Lung Cell Ml Physiol 2004; 286:668-78.
Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al.	Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene Am J Hum Genet 2000; 67: 737-744.
Domenighetti G.	Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. Swiss Med Wkly 2007; 137: 331–336.

Dorfmüller P, Humbert M, Sanchez O, et al.	Significant occlusive lesions of pulmonary veins are in common with pulmonary hypertension (PH) associated to connective tissue (CTD) (abstr). Am J Crit Care Med 2003; 167: A694.
Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M.	Inflammation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2003; 22:358-363.
Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M.	Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynymic observations on pulmonary vascular resistance. Bull NY Acad Med 1954; 30:195-207.
Dresdale DT, Schultz M, Mitchtom RJ.	Primary pulmonary hypertension. Clinical and hemodynamic study (1951). Am J Med 11:686-705.
Dumitrescu D, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Rosenkranz S.	Update: Aktuelle klinische Entwicklungen bei pulmonaler Hypertonie Dtsch Med Wochenschr 2009;134: S160–S163.
Duchini A, Sessoms SL.	Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1453–1456.
Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al.	Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension J Clin Invest 2001; 108: 1141-1150.
Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, et al.	Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension Circulation 1990;82:841-847.
Euser AM, Zoccali[c] C Jager KJ, Dekker FW.	Cohort Studies: Prospective versus Retrospective Nephron Clin Pract 2009; 113:c214-c217.
Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP.	NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 755–768.
Farber HW, Loscalzo J.	Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004; 351:1655-1665.
Fishman AP.	Induction to the National Registry on Primary Pulmonary Hypertension. Fishman AP. The Pulmonary Circulation: Normal and abnormal mechanisms, management and the national registry. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press; 1990. p. 437–439.
Franck H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M.	The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. Chest 1997; 112:714-21.
Friedman R, Mears JG, Barst RJ.	Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension Circulation 1997; 96:2782-2784.
Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al.	Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. CIrculation 1984; 70:580-587.
Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group.	Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009;119(22):2894-903.

Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P et al.	Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2009; 34(6):1219-63.
Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simmoneau G.	Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2005;353 (20):2148-2157.
Galie N, Manes A, Branzi A.	The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension Eur Respir J 2002;20: 1037-1049.
Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al.	For the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Circulation 2008;117: 3010–3019.
Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M et al.	Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371: 2093–2100.
Galie N, Seeger W, Naeije R, et al.	Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorythm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:81S-8S.
Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G.	Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2004) 25, 2243–2278.
Ghofrani HA, et al.	Pulmonale Hypertonie - neue Aspekte der Therapie. Herz 30. 2005. Nr 4.
Ghofrani HA, Grimminger F.	Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. Eur Respir Rev 2009; 18: 35–41.
Ghofrani HA, Morrel NW, Hoeper MM et al.	Imatinib in patients with severe pulmonary artery hypertension (PAH) refractory to standard therapy. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: A1044.
Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG et al.	Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. Ann Intern Med 2004; 141:169-77.
Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al.	Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. J Am Col Cardiol 2003; 42:158-64.
Ghofrani HA, Wiedermann R, Rose F, et al.	Combination therapy with oral Sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann internMed 2002; 136:515-22.
Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al.	Expression of endothlin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328: 1732-1739
Golpon H, Hoeper MM, Welte T.	Klassifikation der pulmonalen Hypertonie. Der Pneumologe 2004, 1:77-82.
Greig D, Castro P, Ferrada M, Lim J, López C, Braun S, Córdova S, Salazar M.	Brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension; 134(3):299-304. Epub 2006 May 2.
Grimminger F, Weimann G, Frey R et al.	First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009; 33: 785–792.

Gurtner HP.	Aminorex and pulmonary hypertension: a review. Cor Vasa 1985; 27:160-171.
Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al.	The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic failure Can Med Assoc J 1985; 132:919-923.
Hadenge A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al.	Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. Gastroenterology 1991; 100:520-28.
Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Frances C, Launay D, et al.	Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3792–3800.
Hatano S, Strasser T.	Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO-Meeting (1975). World Health Organisation, Geneva, pp 7-45.
Hervé P, Humbert M, Sitnon O, et al.	Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets ant thrombosis. Clin Chest Med 2001; 22:451-458.
Hervé P, Launay JM et al.	Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Med 99 (1995), pp. 249–254.
Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grünig E, Schranz D, Rosenkranz S.	Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertomie: Europäische Leitlinien 2009. Pneumologie 2010;64:401-414.
Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al.	Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2004; 24:1007-10.
Hoeper MM, Lee SH, Voswinkel R, Palazzani M, jais X, Marinelli A, Barst R, Ghofrani H, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M et al.	Complications of right heart catheterizytion procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced center. J Am Coll Cardiol 2006.48:2546-2552.
Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al.	Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004; 24:353-9.
Humbert M, McLaughlin V, et al.	The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension Am Coll Cardiol.2009; 54: S1-S2.
Humbert M, Morrell N, Archer S, et al.	Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension J Am Coll Cardiol 2004; 43:S13-S24.
Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al.	Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023-1030.
Humbert M, Sitbon O, Simmoneau G.	Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004; 351:1425-1436.
Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, et al.	Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. Circulation. 2010;122:156-163.
Hoeper MM.	Therapeutischer Algorithmus bei pulmonal arterieller Hypertonie. Herz 2005; 30:326-31.
Jamison BM, Michel RP.	Different distribution of plexiform lesions in primary and secondary

pulmonary hypertension. Hum. Pathol. 1995; 26; 987–993.

Jeffrey TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. Prog Cardivasc Dis 2002;45:173-202.

Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonry arterial hypertension. Chest 2007; 132:373-379.

Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. Eur respir J 2006; 28:99-1004.

Klinger JR, Thaker S, Houtchens J, et al. Pulmonary hemodynamic responses to Brain Natriuretic Peptid and Sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2006; 129;417-425.

Koh WH, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. Br J Rheumatol 1996; 35.

Kuriyama T. Epidemiology of primary pilmonary hypertension in Japan. Nippon Rinsho 2001; 59:1047-1052.

Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium Nat Genet 2000; 26: 81-84.

Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. J Intern Med 2005; 258: 199-215.

Lee SD, Shroyer KR, Markham NE et al. Monoclonal endothelial proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. J. Clin. Invest. 1998; 101; 927–934.

Lee TD Jr, Roveti GC, Ross RS. The hemodynamic effects of isoproterenol on pulmonary hypertension in man. Am heart J 1963; 65:361-67.

Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. Chest. 2005 Oct;128(4):2368-74.

Lewis JR, Badesch D, Barst J, Galie N, Black C, keogh A, PulidoT, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simmoneau G. Bosentan Therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346:896-903.

Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. Pharmacol Rev 2000; 52:375-414.

Lupi-Herrera E, Bialostozsky D, Sobrino A. The role of isoproterenol in pulmonary artery hypertension of unknown etiology. Chest 1981; 79:292-96.

Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, geraci MW, Hanaoka M, Lloyd JE, Newmann JH, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S32-42.

MacLean MR, Hervé P, Eddahibi S. Adnot S. 5-Hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: Receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. Br J Pharmacol 131 (2000), pp. 161–168.

MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. Rheumatol 2001;40:453–459.

McGoon M, Gutterman D, Stehen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126:14S-34S.

McLaughin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W. Addition of inhaled trepostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55(18):1915-22.

McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1257–1263.

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonyry hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002;40:780-8.

Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing Am J Respir Crit Care Med 2000;161:487-492.

Ogata M, Ohe M, Shrato K, et al. Effects of a combination therapy of antocaygulant and vasodilatator on the long-term prognosis of primary pulmonary hypertension. Jpn Circ J 1993; 57:63-69.

Olschewski H. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131:635-638.

Olschewski H, Rose F, Schermuly R et al. Prostacyclin and ist analogues in the treatment of pulmonary hypertension. Pharmacol Ther 2004; 102:139-53.

Olschewski H, Simonneau G, Galie` N, et al; Aerolized Iloprost randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322–329.

Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(6):637–643.

Packer M. Does pulmonary vasoconstriction play an important role in patients with primary pulmonary hypertension? A skeptic's view of vasodilator therapy. Chest, Oct 1985; 88:265S-268S.

Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 104-109.

Peacock A, Naeije R, Galie N, et al. End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension Eur Respir J 2004;23:947-953.

Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, et al. Neonatal pulmonary hypertension – urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function N Engl J Med 2001;344:1832-1838.

Perros F, Montani D, Dorfmüller P et al. Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 81–88.

Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension J Clin Invest 2003;111: 1339-1346.

Pietra GG. The pathology of primary pulmonary hypertension. In Rubin LJ, Rich S

	eds. Primary pulmonary hypertension: lung biology in health and disease. Vol. 99. New York, NY: Marcel Dekker, 1997; 19–61.
Pietra GG, Capron F, Stewart S et al.	Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43(12 Suppl S); 25S–32S.
Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al.	Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216.
Rich S, Kaufman E, Levy PS.	The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327:76-81.
Rich S, Rubin LI, Abenhail L.	Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. (Evian, France, september 6-10, 1998). The World Health Organisation.
Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L.	Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest 2000; 117(3):870-4.
Romberg E.	Über Sklerose der Lungen Arterie (1891). Dtsch Archiv Klein Med 48:197-206.
Rosenkranz S.	Neue Konzepte in der Pathogenese der pulmonal arteriellen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133 (Suppl 6):S167–S169.
Rubin LJ.	Primary pulmonary hypertension. Chest 1993; 104:236-250.
Rubin LJ.	Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997;336:111–7.
Rubin LJ.	Pulmonary Arterial hypertension. Proc Am Thorax Soc Vol 3. Pp 111-115, 2006.
Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galié N, Black C, Keogh A, pulido T, Frost A, Roux S, leconte I, Landzberg M, Simmoneau G.	Bosentan Therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; Vol. 346, No. 12.
Ruskin JN, Hutter AM Jr.	Primary pulmonary hypertension treated with oral phentolamine. Ann Intern Med 1979; 90:772-74.
Shettigar UR, Hultgren HN, Specter M, Martin R, Davies DH.	Primary pulmonary hypertension: favorable effect of isoproterenol. N Engl J Med 1976; 295:1414-15.
Sitbon O, Badesch DB, Channick R, frost A, Robbins I, Simmoneau G, Tapson V, Rubin LJ.	Effects of the dual Endothelin recptor antagonist Bosentan in patients with pulonary arterail hypertension: a 1-year follow-up study. Chest 2003, 124(1):247-254.
Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Hervé P.	Primary Pulmonary Hypertension Associated With the Use of Fenfluramine Derivatives. Chest 1998; 114:195S-199S.
Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ, et al.	Clinical classification of pulmonary hypertension (2004). J Am Coll Cardiol 43 [12 Suppl S]: 5S-12S.
Simonneau G, Herve P, Petitpretz P, et al.	Detection of a reversible component in primary pulmonary hypertension: value of prostacyclin acute infusion. Am Rev Respir Dis 1986; 1933: A223.
Sitbon O, Humbert M, Ioos V, et al.	Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:A440.

Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G	Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2005; 111:3105-3111.
Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al.	Acute vasodilator responsiveness and long-term response to calcium-channel blockers in different forms of pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:A210.
Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G.	Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002;40:780–788.
Sitbon O, lascoux-Combe C, delfraissy JF et al.	Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:108-113.
Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA.	Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. Chest 2002; 122:326S-34S.
Stewart S, Rassl D.	Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. Histopathology 2009, 54, 104–116.
Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D.	Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med. 1970 Aug 27;283(9):447-51.
Ten Freyhaus H, Dumitrescu D, Bovenschulte H, Erdmann E, Rosenkranz S.	Significant improvement of right ventricular function by imatinib mesylate in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. Clin Res Cardiol 2009; 98: 265–267.
Thenappan T , Shah SJ, Rich S, Gromberg-Maitland M.	A USA-based registry for pulmonary arterail hypertension: 1982-2006.
Thomson JR, Trembath RC.	Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene J Clin Pathol 2000;53:899-903.
Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, et al.	Evidence of association of the ecNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans Biochem Biophys Res Commun 1998;245: 190-193.
Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF.	Exuberant endothelial cell growth and element of inflammation are present in plexiformlesions of pulmonary hypertension. Am J Pathol 1994; 144:275-285.
van der Lee I, Zanen P, Grutters JC, Snijder RJ & van den Bosch JM.	Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension (2006). Chest 129, 378–383.
Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK.	Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin L, Rich S, editors. Primary Pulmonary hypertension. New York, NY: Marcel Dekker, 1997:83-129.
Voswinckel R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W, Olschewski H.	Inhaled treprostinil for treatment of chronic pulmonary arterial hypertension. Ann Intern med. 2006; 144(11):863.
Wagenvoort CA, Wagenvoort N.	Pathology of pulmonary hypertension. New York, NY: John Wiley, 1977.
Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al.	Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing Circulation 2002;106:319-324.

Williamson DJ, Wallman LL, Jones R et al.	Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hyertension. Circulation 2000; 102:411-8.
Wood P.	Primary pulmonary hypertension, with special reference to the vasoconstrictive factor Br Heart J 1958;20:557-565.
Wysowski DK, Golden L, Burke L.	Use of menopausal estrogens and medroxyprogesterone in the United States, 1982-1992. Obstet Gynecol. 1995; 85(1): 6-10.
Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al.	Dysfunctional voltage-gated K+ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension Circulation 1998;98: 1400-1406.

7. Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Hans Klose für die wertvolle Beratung bei der Auswertung der Patientenakten und dem Schreiben der Arbeit.

Ganz herzlich danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med Bokemeyer für die Bereitstellung des Themas.

Vielen Dank auch an die Mathematik-Abteilung des Unternehmens Schering für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Patientendaten.

Eidesstattliche Versicherung:

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

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

Unterschrift:.....