

Aus der Medizinischen Klinik  
mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin  
des Klinikums Würzburg Mitte gGmbH  
Standort Missioklinik  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg  
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held

**Charakterisierung und Vergleich von Hämodynamik und Überleben  
bei vasoresponsiven und nicht vasoresponsiven Patienten  
mit pulmonalarterieller Hypertonie**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Stefanie Hartmann  
aus Walenstadt  
Würzburg, März 2022

**Referent:** Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held

**Koreferentin:** Univ.-Prof. Dr. med. Gülmisal Güder

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2022**

**Die Promovendin ist Ärztin**

*Für meine Großeltern*

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in vorliegender Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Das generische Maskulinum impliziert alle Geschlechter und stellt keine Wertung dar.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Pulmonale Hypertonie .....	1
1.1.1	Historisches.....	1
1.1.2	Definition .....	1
1.1.3	Pathophysiologie .....	2
1.1.4	Klinische Präsentation .....	4
1.1.5	Klinische Klassifikation.....	6
1.1.6	Diagnostik .....	11
1.1.6.1	Echokardiographie .....	11
1.1.6.2	Weitere Diagnostik.....	14
1.2	Rechtsherzkatheter.....	16
1.2.1	Historisches.....	16
1.2.2	Hämodynamische Parameter .....	17
1.3	Pulmonalarterielle Hypertonie .....	18
1.3.1	Vasoreagibilitätstest .....	19
1.3.2	Kalziumkanalblocker .....	22
1.3.3	Medikamentöse Therapie .....	22
1.3.3.1	Phosphodiesterase-5-Inhibitoren .....	23
1.3.3.2	Stimulation der löslichen Guanylatcyclase .....	24
1.3.3.3	Prostacyclin- Analoga .....	24
1.3.3.4	Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten.....	25
1.3.3.5	Endothelin-Rezeptor-Antagonisten .....	25
1.4	Fragestellung.....	27

2	Methodik.....	28
2.1	Definition der pulmonalen Hypertonie.....	28
2.2	Definition Vasoresponsivität.....	28
2.3	Patientenselektion .....	28
2.4	Datenextraktion und Datenverarbeitung .....	31
2.5	Erhobene Parameter.....	31
2.5.1	Untersuchungsmethoden.....	33
2.5.2	Follow-Up und Erhebung der Mortalität.....	34
2.6	Statistische Auswertung .....	36
3	Ergebnisse .....	38
3.1	Patientenkohorte.....	38
3.1.1	Rechtsherzkatheteruntersuchungen.....	38
3.1.2	Charakterisierung der Studienpopulation .....	39
3.1.3	Klinische Klassifikation der Studienpopulation .....	40
3.2	Vasoresponsive Patienten .....	46
3.2.1	Patientenkollektiv.....	46
3.2.2	Klinische Klassifikation der Vasoresponder.....	47
3.2.3	Erster Vasoreagibilitätstest der Vasoresponder.....	48
3.2.4	Hämodynamik der Vasoresponder: IHD-PAH versus NON-IHD-PAH .....	49
3.2.5	Medikamentöse Therapie der Vasoresponder.....	51
3.2.6	Verwendung von Kalziumkanalblockern bei Vasorespondern.....	55
3.2.7	Funktionelle und echokardiographische Parameter der Vasoresponder .....	57
3.2.8	Zweiter Vasoreagibilitätstest der Vasoresponder.....	66
3.2.9	Hämodynamische Parameter der Vasoresponder im Verlauf .....	67
3.2.10	Überleben der Vasoresponder .....	69

3.3	IHD-PAH vs. NON-IHD-PAH bei Patienten mit Vasoreagibilitätstest .....	71
3.3.1	Hämodynamik: IHD-PAH.....	72
3.3.2	Hämodynamik: NON-IHD-PAH.....	74
3.3.3	Überleben der Patienten mit Vasoreagibilitätstest .....	76
3.4	Vasoresponder vs. NON-Vasoresponder innerhalb der einzelnen PH-Gruppen	82
3.4.1	PH-Gruppe 1 .....	82
3.4.1.1	Überleben.....	84
3.4.2	PH-Gruppe 2-4 .....	86
3.5	Komplexe pulmonale Hypertonie .....	87
3.5.1	Patientenkollektiv.....	87
3.5.2	Hämodynamik und Überleben .....	89
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	91
4	Diskussion.....	95
4.1	Patientenkohorte.....	95
4.2	Gründe für die Durchführung der Vasoreagibilitätstests .....	98
4.3	Vasoresponsive Patienten .....	101
4.3.1	Patientenkollektiv.....	101
4.3.2	Klinische Klassifikation der Vasoresponder .....	101
4.3.3	Hämodynamik der Vasoresponder .....	102
4.3.4	Medikamentöse Therapie der Vasoresponder.....	103
4.3.5	Funktionelle und echokardiographische Parameter der Vasoresponder	105
4.3.6	Zweiter Vasoreagibilitätstest der Vasoresponder .....	107
4.3.7	Hämodynamische Parameter der Vasoresponder im Verlauf .....	108

4.3.8	Überleben der Vasoresponder .....	109
4.4	IHD-PAH vs. NON-IHD-PAH bei Patienten mit Vasoreagibilitätstest .....	109
4.4.1	Hämodynamik.....	110
4.4.2	Überleben .....	110
4.5	Vasoresponder vs. NON-Vasoresponder innerhalb der einzelnen PH-Gruppen 112	
4.5.1	PH-Gruppe 1 .....	112
4.5.2	PH-Gruppe 2-4 .....	112
4.6	Komplexe pulmonale Hypertonie .....	113
4.7	Zweiter Vasoreagibilitätstest .....	114
5	Zusammenfassung.....	116
6	Literaturverzeichnis.....	119
	Abkürzungsverzeichnis .....	125
	Abbildungsverzeichnis .....	129
	Tabellenverzeichnis .....	131



# 1 Einleitung

## 1.1 Pulmonale Hypertonie

### 1.1.1 Historisches

1891 beschrieb der Internist und Pathologe Ernst von Romberg bei einer Autopsie in Leipzig Läsionen der Lungengefäße als „isolierte Sklerose der Lungenarterien“. Damit charakterisierte er als erster das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie [1]. Der Wiener Arzt Viktor Eisenmenger entdeckte 1897 ähnliche Veränderungen bei einem Patienten mit Ventrikelseptumdefekt [2]. Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts beschrieb Abel Ayerza aus Buenos Aires, dass chronische Zyanose, Dyspnoe und Polyglobulie mit sklerotischen Veränderungen der Lungenarterie einhergehen und nahm an, dass die Erkrankung infolge von Syphilis entstehe. Einer seiner Studenten veröffentlichte seine Vermutungen und nannte die Krankheit daraufhin „Ayerza’s disease“ [3]. Erst mit Entdeckung des Rechtsherzkatheters war eine genaue Diagnostik der pulmonalen Hypertonie möglich (siehe Kapitel 1.2.1). 1952 untersuchte Paul Wood erstmals die Hämodynamik des Lungenkreislaufs und bestimmte die Grenzwerte des mittleren pulmonalarteriellen Drucks [4]. Vier Jahre später stellte er fest, dass der Gefäßwiderstand eine wichtige Rolle spielt [5]. In den späten 1960er Jahren erlangte die Erkrankung Aufmerksamkeit, da es durch den vermehrten Gebrauch von Appetitzüglern zu einer Endemie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) kam. Daraufhin fand 1971 die erste Konferenz der World Health Organisation (WHO) statt, bei der die pulmonale Hypertonie (PH) erstmals hämodynamisch definiert wurde. Die Historie zur pulmonalen Hypertonie begann vor über 120 Jahren und wird auch zukünftig noch von Bedeutung sein [6, 7].

### 1.1.2 Definition

Die pulmonale Hypertonie stellt eine heterogene Erkrankung dar. Patienten aller Altersstufen – vom Neugeborenen bis zum 100-Jährigen – sind betroffen. Die Gemeinsamkeit liegt in einer Druckerhöhung im Lungenkreislaufs. Um den Verdacht einer pulmonalen

Hypertonie zu bestätigen, ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung an einem erfahrenen PH-Zentrum erforderlich, damit der mittlere pulmonalarterielle Druck und weitere hämodynamischen Parameter ermittelt werden können [8].

Auf dem sechsten Weltkongress zur pulmonalen Hypertonie, der im Februar 2018 in Nizza stattfand, schlug man vor, die hämodynamische Definition und klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie zu überarbeiten [9, 10]. Gemäß der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und European Respiratory Society (ERS) von 2015 lag eine manifeste PH vor, wenn der mittels Rechtsherzkatheter gemessene mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) in Ruhe bei  $\geq 25$  mmHg lag [8]. Seit 2019 sollen auch Patienten mit einem mPAP von 21 bis 24 mmHg die Diagnose erhalten, wenn der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR)  $\geq 3$  Wood Einheiten beträgt und zudem eine präkapilläre pulmonale Hypertonie vorliegt [9]. Es handelt sich um eine präkapilläre PH, wenn der pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PCWP)  $\leq 15$  mmHg beträgt. Die Ursache für die Überarbeitung der Definitionskriterien liegt an folgender Tatsache: In der gesunden Bevölkerung findet sich unabhängig von Geschlecht und Ethnie im Durchschnitt ein mittlerer pulmonalarterieller Druck von  $14 \pm 3,3$  mmHg [11]. Bis zwei Standardabweichungen über 14 mmHg handelt es sich definitionsgemäß um Normalwerte. Demzufolge wäre ein mPAP über 20,6 mmHg pathologisch. Bisher sprach man bei Drücken zwischen 21 und 25 mmHg von einer Borderline-PH. Die Leitlinie empfahl bei dieser Form der PH vor allem bei Patienten mit einem zusätzlichen Risiko wie einer Bindegewebserkrankung oder einer hereditären Form der pulmonalarteriellen Hypertonie in der Familie regelmäßige Kontrollen durchzuführen [12].

### 1.1.3 Pathophysiologie

Allen Formen der pulmonalen Hypertonie ist gemein, dass durch Veränderungen des Lungengefäßsystems der pulmonalarterielle Druck steigt und sich dementsprechend die rechtsventrikuläre Nachlast erhöht. Es folgt eine Rechtsherzbelastung mit Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels: das sogenannte Cor pulmonale chronicum entsteht. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung kann es zur Dekompensation des rechten Ventrikels, zu Herzrhythmusstörungen und einem Rechtsherzversagen kommen.

Da verschiedene Pathophysiologien hinter der Entstehung der pulmonalen Hypertonie stehen, teilt man sie in mehrere Gruppen ein. Die pulmonalarterielle Hypertonie (Gruppe 1) ist durch Umbauvorgänge der Lungengefäße mit Intimafibrose und Endothelzeldysfunktion mit Proliferation von glatten Muskelzellen, progredienter Obliteration und nachfolgender Druckerhöhung in den Pulmonalarterien charakterisiert [13]. Bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie bei bestehender Linksherzerkrankung zeigt sich aufgrund der Hypertrophie, Dilatation und Druckerhöhung im linken Ventrikel ein retrograder Anstieg des Drucks in den Lungengefäßen [14]. Die Ursache der pulmonalen Hypertonie in Folge von chronischen Lungenerkrankungen (PH Gruppe 3 nach der Nizza-Klassifikation) liegt bei einer Lungenerkrankung, die das Lungenparenchym schädigt oder bei anderen Faktoren, die eine Hypoxie auslösen können, wie alveolärer Hypoventilation oder dem Schlafapnoesyndrom. Im Sinne des Euler-Liljestrand-Mechanismus' kommt es durch die Hypoxie zur Vasokonstriktion. Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist durch einen Verschluss oder eine Verengung von Pulmonalarterien charakterisiert. Nach einer Thromboembolie findet eine Modifizierung des Endothels statt, die zu Umbauprozessen der Widerstandsgefäße in der Peripherie führt [15, 16]. Der Pathomechanismus der PH-Gruppe 5 basiert je nach Grunderkrankung auf unterschiedlichen Ursachen.

Molekularbiologisch sind an der Entstehung der pulmonalen Hypertonie verschiedene Vorgänge beteiligt, die ineinandergreifen und Bestand aktueller Forschung sind [17]. Dazu zählen inflammatorische Prozesse, ein veränderter Metabolismus, ein erhöhter Tonus der glatten Lungengefäßmuskeln, Dysfunktionen von Ionenkanälen, genetische und epigenetische Veränderungen, fehlregulierte Transkriptionsfaktoren sowie pathologische mikroRNAs [18-20].

Dass inflammatorische Prozesse eine wichtige Rolle in der Entstehung einer PAH spielen, zeigte folgendes Experiment. Nachdem Mäuse an einer Bilharziose erkrankt waren, wurden Transkriptionsfaktoren aktiviert, die eine pulmonale Hypertonie verursachen [21]. Proben von PAH-Patienten ergaben außerdem, dass sich inflammatorische Zellen wie Makrophagen, dendritische Zellen, Mastzellen sowie T- und B-Lymphozyten perivaskulär in der Lunge anhäufen [22]. Des Weiteren weisen PAH-Patienten einen erhöhten

Spiegel an Zytokinen auf, der die Überlebenszeit von Patienten mit idiopathischer pulmonalerarterieller Hypertonie (IPAH) und hereditärer pulmonalerarterieller Hypertonie (HPAH) beeinflusst [23]. 2019 wurde ein Artikel über die Subgruppen und den Aktivierungsstatus von dendritischen Zellen veröffentlicht, da dendritische Zellen zur Pathologie von IPAH und PAH bei Bindegewebserkrankung (CTD-PAH) beitragen, indem sie T- und B-Zellen aktivieren [24]. Mit diesen Experimenten versucht man, den Pathomechanismus der PAH genauer zu verstehen und basierend auf diesen Erkenntnissen neue Therapieansätze zu entwickeln [25].

#### 1.1.4 Klinische Präsentation

Patienten, die an einer pulmonalen Hypertonie leiden, zeigen meist unspezifische Symptome wie progrediente Belastungsdyspnoe, Benommenheit, Schwindel, körperliche Schwäche, Fatigue oder Müdigkeit. Auch Angina pectoris tritt auf, da durch die PAH-bedingte Druckerhöhung im rechten Ventrikel und vermehrten Wandspannung kleine myokardiale Gefäße, die den rechten Ventrikel versorgen, komprimiert werden. Weniger häufig ist eine Kompression der linken Koronararterie Ursache der Angina pectoris Symptomatik. Erst bei einem Fortschreiten der Erkrankung infolge der Rechtsherzbelastung kommt es zu Synkopen, Unterschenkelödemen, Hepatomegalie, gestauten Jugularvenen, Aszites oder minderdurchbluteten Extremitäten. Selten weisen die Patienten Hämoptysen nach einer Ruptur hypertrophierter Bronchialarterien auf. Eine Heiserkeit kann bei einer Kompression des linken Nervus laryngeus recurrens aufgrund einer Dilatation der Pulmonalarterie mit folgender Stimmbandlähmung, dem sogenannten Ortner-Syndrom I, entstehen [8, 26-28].

Des Weiteren kann die Auskultation des Herzens Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie liefern. So hört man bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, die durch einen dilatierten rechten Ventrikel mit überdehntem Anulus fibrosus entsteht, ein Pansystolikum. Bei einer relativen Pulmonalklappeninsuffizienz ist ein diastolisches Decrescendogeräusch, das von seiner Frequenz und Dauer vom pulmonalarteriellen Druck bestimmt

wird, das sogenannte Graham-Steel-Geräusch, feststellbar. Auch ein, eventuell gespalten, lauter zweiter Herzton kann auftreten. Aufgrund der Rechtsherzbelastung lassen sich teilweise hebende und epigastrische Pulsationen linksparasternal bemerken [29].

Zudem ist es wichtig, Patienten im Rahmen der Anamnese nach Risikofaktoren für eine pulmonalarterielle Hypertonie zu befragen. Dazu zählen Kollagenosen, eine HIV-Infektion, eine Leberzirrhose mit erhöhtem Druck der Vena portae, ein angeborener Herzfehler, eine Schistosomiasis oder die Einnahme bestimmter Medikamente wie Anorektika oder amphetaminähnlicher Drogen. Auch Thrombosen, Lungenarterienembolien, der Zustand nach Splenektomie oder Knochenmarkserkrankungen in der Vorgeschichte stellen ein erhöhtes Risiko für eine PH dar. Darüber hinaus kann die essentielle Thrombozytopenie oder die Polycythämia vera Ursache einer pulmonalen Hypertonie sein. Teilweise treten bei Untersuchungen Nebenfunde auf, die auf eine pulmonale Hypertonie hinweisen. So lässt sich beispielsweise im Elektrokardiogramm (EKG) ein (überdrehter) Rechtstyp, Störungen der Erregungsbildung und -leitung oder eine T-Negativierung finden. Zudem deutet ein unter der Norm liegender Transferfaktor oder Kohlendioxidpartialdruck auf eine PH hin [30].

Leider wird die Diagnose in vielen Fällen auch heute noch erst Jahre nach Auftreten der ersten Symptome gestellt [31-33]. Wobei eine frühe Diagnose wichtig wäre, um eine adäquate Therapie einleiten zu können, was häufig die Prognose verbessern kann. Daher ist es von großer Bedeutung, bei Patienten mit Dyspnoe unbekannter Genese eine pulmonale Hypertonie auszuschließen [34].

### 1.1.5 Klinische Klassifikation

Die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und European Respiratory Society (ERS) von 2015 unterteilt die pulmonale Hypertonie in fünf Gruppen, die sich durch klinische Präsentation, Diagnostik, Histopathologie und Therapiemöglichkeit voneinander abgrenzen, siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie**

Gemäß Nizza Konferenz 2013 und ESC/ERS-Leitlinie 2015 [8, 12]. <sup>1</sup>BMPR2 = bone-morphogenetic-protein-receptor-type-2.

---

#### 1. Pulmonal arterielle Hypertonie

- 1.1. Idiopathisch
- 1.2. Hereditär (BMPR2<sup>1</sup>- oder sonstige Mutation)
- 1.3. Medikamenten-/ Toxininduziert
- 1.4. Assoziiert mit:
  - 1.4.1. Bindegeweberkrankungen
  - 1.4.2. HIV-Infektion
  - 1.4.3. Portaler Hypertension
  - 1.4.4. Angeborenem Herzfehler
  - 1.4.5. Schistosomiasis

1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung bzw. pulmonale kapilläre Hämangiomatose

1''. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

#### 2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen

- 2.1. Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
- 2.2. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
- 2.3. Herzklappenerkrankungen (Mitral- oder Aortenklappenpathologie)
- 2.4. Angeborene/ erworbene Linksherz-Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien
- 2.5. Angeborene/ erworbene Pulmonalvenenstenose

#### 3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie

- 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Mustern
- 3.4. Schlafbezogene Atemstörung
- 3.5. Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- 3.6. Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
- 3.7. Entwicklungsstörungen der Lunge

#### 4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen

- 4.1. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
- 4.2. Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen

#### 5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus

- 5.1. Hämatologische Erkrankungen: chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankung, Splenektomie
- 5.2. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose

- 5.3. Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
  - 5.4. Andere: pulmonale thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit/ ohne Dialyse, segmentale pulmonale Hypertonie
- 

Mit Abstand am häufigsten tritt die PH bei Linksherzerkrankungen mit 65 % auf. Die zweithäufigste Ursache einer pulmonalen Hypertonie stellen Lungenerkrankungen und Hypoxie (30 %) dar. Die restlichen drei Gruppen kommen seltener vor. Man schätzt, dass 2 % der pulmonalen Hypertonien durch chronisch-thromboembolische Obstruktionen verursacht werden und 3 % unter die Gruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie fallen [28]. Für die vorliegende Arbeit wurde als Anhaltspunkt die Klassifikation gewählt, die in der ESC- und ERS-Leitlinie von 2015 aufgeführt ist und beim fünften Weltkongress in Nizza 2013 beschrieben wurde [8, 35].

Zur ersten Gruppe gehört die pulmonalarterielle Hypertonie. Man unterteilt weiter in eine idiopathische Form (IPAH) mit unbekannter Ursache. Die IPAH tritt sehr selten mit einer Inzidenz von 1:100.000 pro Jahr auf und findet sich vor allem bei jungen Frauen [36]. Die hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie (HPAH) entsteht aufgrund von Genmutationen. Im Jahr 2000 wurde entdeckt, dass das Gen BMPR2 eine PAH verursacht [37]. Mittlerweile kennt man viele Gene wie ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 und andere, die an der Entstehung der PAH beteiligt sind. Es ist davon auszugehen, dass noch viele weitere an der Entstehung der PAH beteiligten Genmutationen identifiziert werden. Die PAH kann zudem nach bestimmter Medikamenteneinnahme entstehen (DPAH). Darunter fallen Medikamente, die definitiv eine PAH auslösen. Dazu gehören beispielsweise Anorektika. Amphetamine und L-Tryptophan führen wahrscheinlich zu einer PAH und Johanniskraut, Kokain oder Chemotherapeutika wie Alkylantien sind mögliche Auslöser einer PAH [8]. Außerdem ist die PAH mit Bindegewebserkrankungen wie der systemischen Sklerose und anderen rheumatischen Erkrankungen assoziiert.

Patienten mit HIV, portaler Hypertension, angeborenem Herzfehler wie offenem Foramen ovale oder Ventrikelseptumdefekt oder Zustand nach einer Infektion mit Bilharziose haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, eine PAH zu entwickeln. Man teilt sie der Gruppe der assoziierten pulmonalarteriellen Hypertonie (APAH) zu. 2 - 10 % der Patienten mit portaler Hypertonie entwickeln eine PAH. Interessanterweise steigt in den USA

die Zahl an PAH-Patienten bei Bindegewebserkrankungen, während die Zahl der HIV-assoziierten PAH gering bleibt [38]. All den PAH-Subgruppen ist gemein, dass sie mit einer spezifischen medikamentösen Therapie behandelt werden können [12].

Bei der pulmonalen venookklusiven Erkrankung (PVOD) handelt es sich um eine seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose der PAH. Die geschätzte Prävalenz liegt bei 1-2:1.000.000. Die PVOD ist histologisch durch eine Obliteration von vor allem kleinen Lungenvenen und Venolen aufgrund einer Intimafibrose und Proliferation von Kapillaren gekennzeichnet [39]. In der Folge kommt es zu einer Zunahme des Gefäßwiderstands mit Rechtsherzinsuffizienz und Exitus letalis. Zusammen mit der pulmonal kapillären Hämangiomatose zählt die PVOD seit der sechsten Weltkonferenz 2018 aufgrund der gleichen auslösenden Risikofaktoren und der erblichen Komponente wieder zu einer Untergruppe der PAH [40]. Die BMPR-2-Mutation wurde auch bei PVOD-Patienten gefunden, was für einen pathogenetischen Zusammenhang der Erkrankungen spricht [41]. 2014 wurde entdeckt, dass eine Mutation des EIF2AK4-Gens ursächlich für eine PVOD sein kann [42]. Auch wenn sich die PVOD und PAH klinisch sehr ähnlich manifestieren, ist es von Bedeutung, sie voneinander zu differenzieren, da die PVOD mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Die PVOD in Reinform lässt sich grundsätzlich nicht mit PAH-Medikamenten klassischer Prägung behandeln. Bei Verwendung von Medikamenten, die eine Relaxation und Dilatation der Pulmonalarterien verursachen, kommt es zu einem erhöhten Einstrom in die venösen Gefäße. Aufgrund der pulmonal-venösen Obstruktion mit Behinderung des pulmonal-venösen Blutflusses, der durch die Medikation nicht angehoben wird, entsteht eine Drucksteigerung, die zu einem Lungenödem führt. Basierend auf nicht invasiven Parametern wie geringer Sauerstoffsättigung, einem niedrigen Kohlenmonoxid Transferfaktor und typischen Zeichen in der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) des Thorax lässt sich die Diagnose wahrscheinlich machen. Man geht davon aus, dass circa 10 % der Patienten positiv auf einen Vasoreagibilitätstest reagieren. Jedoch sagt dies nichts über ein Ansprechen auf eine Therapie mit Kalziumkanalantagonisten (CCB) aus. Bisher existiert keine evidenzbasierte Therapie für die Erkrankung. Die Lungentransplantation ist für ausgewählte Patienten weiterhin die bevorzugte Therapie [43].



Die zweite PH-Gruppe beschreibt eine postkapilläre pulmonale Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung wie zum Beispiel aufgrund einer systolischen oder diastolischen Insuffizienz. Auch Pathologien der Mitralklappe oder Aortenklappe oder andere erworbene oder angeborene Herzerkrankungen werden dieser Kategorie zugeordnet.

Bei der pulmonalen Hypertonie aufgrund einer Lungenerkrankung unterscheidet man bei den verursachenden Erkrankungen die chronisch obstruktiven (chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungenemphysem) von interstitiellen Lungenerkrankungen (Lungenfibrose, exogen allergische Alveolitis) sowie von jenen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster. Weitere Erkrankungen, die den pulmonal-arteriellen Druck beeinflussen können, sind schlafbezogene Atemstörungen wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom, alveoläre Hypoventilationssyndrome, worunter das Obesitas-Hypoventilationssyndrom und die Hypoventilation bei Kyphoskoliose zählt, sowie der chronische Aufenthalt in Höhe.

Im Rahmen der sechsten Weltkonferenz 2018 wurde eine überarbeitete teils modifizierte PH-Klassifikation vorgestellt, siehe Tabelle 2. Das vorrangige Ziel war, die ursprüngliche Struktur zu erhalten, zu vereinfachen und nur relevante Veränderungen vorzunehmen [10]. Neu ist, dass Langzeit-Vasoresponder einer Kalziumkanalblocker-Therapie in eine separate Subgruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie eingeteilt werden. Patienten mit eindeutiger Beteiligung der Venen oder Kapillaren sowie das Syndrom der persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen bilden erneut eine Subgruppe der PAH und keine eigenständige Gruppe mehr. Die Gruppe 2 wurde auf vier Untergruppen verringert. Man unterscheidet nicht mehr nach systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz, sondern nach der Höhe der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Es werden zudem alle angeborenen oder erworbenen kardiovaskulären Befunde, die zu einer postkapillären PH führen, in 2.4. zusammengefasst. Auch die dritte PH-Kategorie wurde verkleinert und umstrukturiert. So unterscheidet man nach obstruktiven, restriktiven beziehungsweise gemischt obstruktiv und restriktiven Lungenerkrankungen. Die schlafbezogene Atemstörung, die alveolären Hypoventilationssyndrome und die PH bei chronischem Aufenthalt in Höhe wurden zur Kategorie Hypoxie ohne Lungenerkrankung zusammengefasst. Entwicklungsstörungen der Lunge bleiben als Subätiologie erhalten.

In PH-Gruppe 4 traten keine besonderen Veränderungen auf. Die PH-Gruppe 5 besteht weiterhin aus vier Untergruppen, die modifiziert wurden. Systemische und metabolische Erkrankungen wurden zu einer Kategorie zusammengefasst. Die Subgruppe der komplexen angeborenen Herzerkrankungen ist neu hinzugekommen [10].

**Tabelle 2: Aktualisierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie**

Gemäß sechster Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie 2018 in Nizza [10].

- 
- 1. Pulmonal arterielle Hypertonie**
    - 1.1. Idiopathisch
    - 1.2. Hereditär
    - 1.3. Medikamenten-/ toxininduziert
    - 1.4. Assoziiert mit:
      - 1.4.1. Bindegewebserkrankungen
      - 1.4.2. HIV-Infektion
      - 1.4.3. Portaler Hypertension
      - 1.4.4. Angeborenem Herzfehler
      - 1.4.5. Schistosomiasis
    - 1.5. Langzeit-Vasoresponder einer Kalziumkanalblocker-Therapie
    - 1.6. Mit eindeutiger Beteiligung von Venen/ Kapillaren (PVOD/ PCH)
    - 1.7. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen Syndroms
  - 2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen**
    - 2.1. Herzinsuffizienz mit erhaltener LVEF
    - 2.2. Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF
    - 2.3. Herzklappenerkrankungen
    - 2.4. zu postkapillärer PH führende angeborene/ erworbene kardiovaskuläre Befunde
  - 3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie**
    - 3.1. Obstruktive Lungenerkrankungen
    - 3.2. Restriktive Lungenerkrankungen
    - 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiven und obstruktiven Mustern
    - 3.4. Hypoxie ohne Lungenerkrankung
    - 3.5. Entwicklungsstörungen der Lunge
  - 4. PH infolge von Pulmonalarterien-Obstruktionen**
    - 4.1. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
    - 4.2. Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
  - 5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem bzw. multifaktoriellem Mechanismus**
    - 5.1. Hämatologische Erkrankungen
    - 5.2. Systemische und metabolische Erkrankungen
    - 5.3. Andere
    - 5.4. Komplexe angeborene Herzerkrankungen
-

## 1.1.6 Diagnostik

### 1.1.6.1 Echokardiographie

1962 stellte Luis Burstin auf dem vierten Weltkongress für Kardiologie in Mexiko eine nicht invasive Methode zur Messung des systolischen Drucks in der Pulmonalarterie vor. Die Technik basierte auf der Messung der Dauer der isometrischen Relaxationsphase des rechten Ventrikels, die mittels echokardiographisch erzeugter externer Grafikaufnahme ermittelt wurde. Dieses Zeitintervall hängt vom rechtsatrialen Druck (RAP), dem systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) und der Herzfrequenz (HF) ab. Burstin ging davon aus, dass der rechtsatriale Druck dann normal ist, wenn weder eine Trikuspidalklappenstenose noch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz vorliegen und ein erhöhter systolischer pulmonalarterieller Druck die Öffnung der Trikuspidalklappe verzögert und damit das Zeitintervall der rechtsventrikulären Relaxationsphase proportional verlängert. Er erstellte eine Graphik, bei der das Zeitintervall der isometrischen Relaxationsphase des rechten Ventrikels auf der Ordinate und die Herzfrequenz auf der Abszisse aufgetragen wurde. Anhand dieser beiden Parameter konnte man schließlich den kalkulierten pulmonalarteriellen Druck ablesen. Er verglich seine Ergebnisse mit invasiv gemessenen systolisch pulmonalarteriellen Drücken und kam auf ähnliche Ergebnisse [44].

Bis heute ist die Echokardiographie der Goldstandard, wenn der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie vorliegt. Die Methoden haben sich jedoch gewandelt. Mittels Echokardiographie ist es heute möglich, den systolischen pulmonalarteriellen Druck nichtinvasiv mit Hilfe des Continuous-wave-Dopplers (CW-Dopplers) zu schätzen und weitere durch eine PH verursachte Herzveränderungen zu sehen. Die Leitlinie der ESC und ERS von 2015 empfiehlt, auf Basis des Herzultraschalls zu entscheiden, ob eine geringe, intermediäre oder hohe Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale Hypertonie vorliegt. Hierbei achtet man zum einen auf den geschätzten sPAP und zum anderen auf indirekte Zeichen für eine PH. Letztlich wird daran festgemacht, ob eine Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig ist. Indirekte echokardiographische Zeichen findet man im Bereich der Ventrikel, der Pulmonalarterie sowie der Vena cava inferior und dem rechten Vorhof.

Wird in mindestens zwei Bereichen eine Auffälligkeit gesehen, steigt die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie von niedrig zu mittelgradig oder von mittelgradig zu hoch. Wenn das Verhältnis des basalen Durchmessers von rechtem und linkem Ventrikel größer eins ist oder sich das interventrikuläre Septum abgeflacht darstellt, weist dies auf eine Rechtsherzbelastung hin. Hat die Pulmonalarterie einen Durchmesser  $> 25$  mm oder misst man eine rechtsventrikuläre Ausfluss-Doppler-Akzelerationszeit von weniger als 105 ms oder liegt ein Notching - ein mitsystolischer Schluss der Pulmonalklappe - vor, sollte man an die Differenzialdiagnose der pulmonalen Hypertonie denken. Auch eine frühe diastolische Regurgitationsgeschwindigkeit der Pulmonalklappe von  $> 2,2$  m/s gibt indirekte Hinweise auf eine PH. Weitere Zeichen für eine PH sind eine endsystolisch gemessene rechtsatriale Fläche von über  $18 \text{ cm}^2$  und ein Durchmesser der Vena cava inferior von mehr als 21 mm mit herabgesetztem inspiratorischem Kollaps. Dieser liegt vor, wenn die Vena cava inferior um weniger als 50 % bei forcierter und um weniger als 20 % bei ruhiger Einatmung kollabiert [8, 12, 30, 44-46].

Die Messung der Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV = tricuspid regurgitation velocity) hilft, den Verdacht auf eine PH zu erhärten, da die Flussgeschwindigkeit circa dem systolischen pulmonalarteriellen sowie dem rechtsventrikulären systolischen Druck entspricht. Findet sich eine TRV von kleiner als 2,8 m/s oder ist sie nicht messbar, so ist die Wahrscheinlichkeit einer PH gering. Bemerkte man jedoch weitere indirekte Zeichen in der Echokardiographie, wird es wahrscheinlicher, an einer PH erkrankt zu sein. Eine Geschwindigkeit von 2,9 bis 3,4 m/s weist mit mäßiger Wahrscheinlichkeit auf eine PH hin. Kommen zu diesem Geschwindigkeitsintervall noch weitere indirekte Echokardiographiezeichen hinzu, kann man dies als hohe Wahrscheinlichkeit für eine PH werten. Auch wenn man eine Flussgeschwindigkeit der trikuspidalen Regurgitation von größer als 3,4 m/s misst, ist die Wahrscheinlichkeit einer PH hoch, ohne dass weitere Zeichen in der Echokardiographie vorliegen müssen [8, 46].

Voraussetzung, um mittels Echokardiographie den systolischen PAP zu ermitteln, ist, dass der Patient keine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts wie eine Pulmonalklappenstenose aufweist, da dann angenommen werden kann, dass der rechtsventrikuläre systolische Druck dem systolischen pulmonalarteriellen Druck entspricht.

Besonders bei Patienten mit Zustand nach Operation einer post-pulmonalen Herzklappe oder bei kongenitaler Herzerkrankung sollte dies ausgeschlossen werden, da eine Pulmonalklappenstenose den systolischen rechtsventrikulären Druck erhöhen und dadurch den ermittelten Wert verfälschen würde [45]. Jedoch muss für die Bestimmung des mPAP eine Trikuspidalklappeninsuffizienz vorliegen. Die Trikuspidalklappe befindet sich zwischen dem rechten Atrium und dem rechten Ventrikel. Bei einer Insuffizienz schließt die Klappe während der Systole nicht richtig. Dadurch fließt Blut aus dem rechten Ventrikel in den rechten Vorhof zurück. Diese Geschwindigkeit sieht man in der CW-Doppelerdarstellung als nach unten gerichtete Flusssignale [46]. Anhand der gemessenen Geschwindigkeit kann man nun mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung den Druckgradienten zwischen dem rechten Ventrikel (RV) und rechten Atrium (RA) berechnen. Multipliziert man das Quadrat der maximalen Flussgeschwindigkeit mit vier, erhält man den Druckunterschied zwischen dem rechten Atrium und dem rechten Ventrikel. Da man die vereinfachte Bernoulli Gleichung verwendet, wird der RV-RA Druckgradient eher unterschätzt. Daher sollte das Flusssignal mit der maximalen Refluxgeschwindigkeit exakt gemessen werden. Dies kann sich schwierig gestalten, da sich die Flusssignale teils unscharf darstellen. Andererseits muss verhindert werden, die TRV zu überschätzen. Dies erreicht man, indem ausschließlich gut definierte, dichte Signale gemessen werden [30, 45]. Anhand der Gleichung erkennt man, dass bei hohen Regurgitationsgeschwindigkeiten hohe Druckgradienten vorliegen. Addiert man nun den Druck des rechten Atriums (RAP) hinzu, den man aus dem Durchmesser und der in- und expiratorischen Kaliberschwankung der Vena cava inferior bestimmt, so erhält man den systolischen pulmonalarteriellen Druck. Letztlich verwendet man folgende Gleichung:  $sPAP = (RVP - RAP) + RAP$ . Diese Methode zur Bestimmung des sPAP wurde 1984 erstmals von Yock et al. publiziert [47]. Da 10 % der Patienten mit pulmonaler Hypertonie keine Trikuspidalklappeninsuffizienz aufweisen und bei dieser Methode keine Pulmonalklappenstenose vorliegen darf, ist es nicht bei jedem möglich, den sPAP mittels Echokardiographie zu bestimmen [8, 12, 30, 44-46].

Bei der Beurteilung des sPAP sollte bedacht werden, dass der sPAP mit dem Schlagvolumen und dem systemarteriellen Blutdruck (sBP) zusammenhängt. Es findet sich zudem

bei beginnender Dekompensation eines Shunts ein erhöhter sPAP. Pathologische Werte weisen daher nicht immer auf einen angestiegenen pulmonalen Widerstand oder eine chronische PH hin und sollten evaluiert werden. Es ist außerdem wichtig zu beachten, dass die rechtsventrikuläre diastolische Funktion und der sPAP von der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels beeinflusst werden [45]. Hinzu kommt, dass bei 10 % der Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie der sPAP bei unter 35 mmHg liegt [30]. Normale Ruhewerte für den echokardiographisch ermittelten sPAP liegen bei 35 – 36 mmHg, wenn man einen rechtsatrialen Druck von 3 – 5 mmHg annimmt. Vor allem bei hohen Normalwerten muss beachtet werden, dass der sPAP bei erhöhter Körperoberfläche wie bei adipösen Patienten und alten Menschen ansteigt [45].

Kaul et al. entdeckten 1984, dass die Auslenkung des Trikuspidalklappenrings mit der Ejektionsfraktion der rechten Herzkammer korreliert [48]. Im Bewegungsmodus der Echokardiographie ist es möglich, im 4-Kammerblick die systolisch-diastolische Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus nach apikal zu messen. Dieser Parameter wird als TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) bezeichnet. Je größer die Auslenkung, desto besser ist die Kontraktilität und damit die rechtsventrikuläre Funktion. Eine Auslenkung von weniger als 20 mm gilt als pathologisch. Liegt eine TAPSE von kleiner als 18 mm vor, geht man von einer schlechteren Prognose aus [30].

#### 1.1.6.2 Weitere Diagnostik

Die Durchführung einer hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) des Thorax ist bedeutsam, um Lungenparenchymerkrankungen wie eine Fibrose oder ein Emphysem gegebenenfalls zu entdecken. Mittels HR-CT ist es außerdem möglich, eine pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) zu erkennen. Das Elektrokardiogramm (EKG) sollte nicht als Screeningmethode benutzt werden, um PH-Patienten zu identifizieren, da es nicht sehr aussagekräftig ist. PH-Patienten können auch ein normales EKG aufweisen. Man fand allerdings heraus, dass PAH-Patienten mit Hinweisen auf eine Rechtsherzerkrankung im EKG eine schlechtere Prognose aufweisen [49]. Um eine CTEPH ausschließen zu können, muss ein Perfusionsszintigramm angefertigt werden, um okkludierte Ge-

fäße darstellen zu können. Bei allen Patienten mit neu diagnostizierter pulmonaler Hypertonie sollte routinemäßig eine Serologie abgenommen werden, um sie auf Bindegewebserkrankungen, HIV und Hepatitis zu testen. Patienten, die eine Bindegewebserkrankung oder eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie aufweisen, sollte man zusätzlich auf Koagulopathien und Thrombophilien untersuchen. Zur Diagnostik ist die Laborchemie nicht geeignet, dennoch liefert sie wichtige Erkenntnisse, um die pulmonale Hypertonie in die richtige Klassifikation einordnen zu können. Zudem sollte das Brain Natriuretic Peptid (BNP) und das N-terminale pro-BNP mitbestimmt werden, die bei Anstieg auf eine Rechtsherzbelastung deuten und bei hohen Werten mit einer schlechteren Prognose einhergehen [26].

## 1.2 Rechtsherzkatheter

### 1.2.1 Historisches

Werner Forßmann, Urologe und Chirurg in Eberswalde, suchte nach einer Möglichkeit, in Notfallsituationen Medikamente direkt intrakardial injizieren zu können, ohne direkt durch die Brustwand gehen zu müssen, um begleitende Risiken wie einen Pneumothorax oder Herzkranzgefäßverletzungen mit der Gefahr einer Herztamponade verhindern zu können. An Leichen gelang es ihm, über das periphere Venensystem das rechte Herz zu sondieren. Die Lage des Katheters überprüfte er, indem er die Leichen öffnete. Aufgrund der guten Ergebnisse entschloss er sich, das Verfahren im Selbstversuch zu erproben. Dafür verwendete er einen mit Olivenöl bestrichenen Blasenkatheter, der eine Dicke von 4 French aufwies, den er sich über die linke Cubitalvene in Richtung Herz schob. Mittels Röntgen gelang es ihm, den Katheter, der letztlich im rechten Vorhof zum Liegen kam, darzustellen. Er verzeichnete an sich weder gefährliche Zwischenfälle wie etwa Gefäßverletzungen noch autonome Dysregulationen und kam so zu dem Schluss, dass es sich um eine rasch durchzuführende Methode handelt, die für den Notfall gut geeignet ist, sodass er seine neue Erkenntnis an einer schwerkranken Patientin erprobte. Seine Ergebnisse publizierte er 1929 in der klinischen Wochenschrift unter dem Namen „Die Sondierung des rechten Herzens.“ [50].

Elf Jahre später suchten die Pneumologen André Cournand und Dickinsons Richards nach einer geeigneten Methode, gemischtvenöses Blut aus dem rechten Herzen zu gewinnen, um das bereits 1870 in Würzburg von Adolf Fick beschriebene Prinzip zur Herzzeitvolumenbestimmung anwenden zu können. Hierbei stießen sie auf den Artikel von Forßmann und es gelang ihnen, das Herzzeitvolumen, den Herzindex und das Schlagvolumen nach Fick zu bestimmen.

In den nachfolgenden Jahren folgten Veröffentlichungen über die ersten Druckmessungen des rechten Vorhofs und des rechten Herzventrikels am Menschen. Somit konnte zum ersten Mal direkt bewiesen werden, dass es sich beim Lungenkreislauf des Men-



schen um ein Niederdrucksystem handelt. 1945 gelang es Cournand schließlich, den pulmonalarteriellen Druck mit einem doppellumigen Katheter zu bestimmen. Eine große Herausforderung war, ein Manometer mit einer genügend hohen Frequenz zu entwickeln, um die Druckkurven aufzunehmen. 1956 erhielten die beiden Pulmologen Cournand und Richards sowie der Urologe Forßmann für die Entdeckung des Herzkatheters den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie [51].

### 1.2.2 Hämodynamische Parameter

Während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung werden unterschiedliche hämodynamische Werte ermittelt. Bei der Initialdiagnostik sowie bei Verlaufskontrollen gibt die Hämodynamik wertvolle Informationen bezüglich der Prognose. So handelt es sich bei dem rechtsatrialen Druck, dem Herzzeitvolumen (ZMV) und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung (SVO<sub>2</sub>) um stabile prognostische Parameter [52].

Mittels Rechtsherzkatheter (RHK) lässt sich der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) ermitteln, um eine Aussage über die Druckverhältnisse im linken Vorhof treffen zu können. Mit Hilfe des PCWP ist es möglich, die pulmonale Hypertonie hämodynamisch in eine prä- und postkapilläre Form einzuteilen. Misst man einen PCWP von  $\leq 15$  mmHg, so handelt es sich um eine präkapilläre PH wie es bei der PAH, der PH bei Lungenerkrankung, der CTEPH und der PH mit multifaktoriellem Mechanismus der Fall ist. Liegt der PCWP jedoch bei Werten größer 15 mmHg, so liegt eine postkapilläre PH vor. Dies trifft bei der PH infolge einer Linksherzerkrankung und in bestimmten Fällen der PH mit multifaktoriellem Mechanismus zu [53]. Um eine isoliert postkapilläre PH von einer kombiniert post- und präkapillären PH zu unterscheiden, berechnet man gemäß der Empfehlung der 8. Weltkonferenz den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) in Wood Einheiten (WU) [9]. Hierfür dividiert man den transpulmonalen Druckgradienten (TPG) durch das Herzzeitvolumen (HZV). Der TPG ergibt sich aus der Differenz von mittlerem pulmonalarteriellen Druck (mPAP) und PCWP, siehe Tabelle 3. Ermittelt man einen pulmonalen Gefäßwiderstand von  $\leq 3$  Wood Einheiten, so kann man von einer isoliert postkapillären PH ausgehen. Ist der PVR  $> 3$  Wood Units, so handelt es sich eher um eine

kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie [8]. Es ist wichtig, den Patienten richtig einzuordnen, da die Therapie davon abhängt. Bislang sind bei der kombiniert prä- und postkapillären pulmonalen Hypertonie keine PH-spezifischen Medikamente zugelassen.

**Tabelle 3: Erklärung hämodynamischer Parameter**

Abkürzung, Bedeutung, Berechnung und Einheit hämodynamischer Parameter [54].

Hb = Hämoglobin, HF = Herzfrequenz, KOF = Körperoberfläche, mBP = mittlerer systemarterieller Blutdruck, mRAP = mittlerer rechtsatrialer Druck, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, SaO<sub>2</sub> = arterielle Sauerstoffsättigung, S/d/mPAP = systolischer/ diastolischer/ mittlerer pulmonalarterieller Druck, SVO<sub>2</sub> = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (in Pulmonalarterie gemessen), V'O<sub>2</sub> = maximale Sauerstoffaufnahme, WU = Wood Einheit.

Abkürzung	Bedeutung	Berechnung	Einheit
TPG	transpulmonaler Druckgradient	$mPAP - PCWP$	mmHg
DPG	diastolischer pulmonaler Druckgradient	$dPAP - PCWP$	mmHg
HZV	Herzeitvolumen	<i>Ficksches Prinzip:</i> $V'O_2 / ((SaO_2 - SVO_2) \cdot Hb \cdot 1,36 \cdot 10)$	l/min
HI	Herzindex	$HZV / KOF$	l/min/m <sup>2</sup>
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand	$TPG / HZV$	WU
PVRI	pulmonaler Gefäßwiderstandsindex	$PVR \cdot KOF$	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>
PP	pulmonalarterielle Druckamplitude	$sPAP - dPAP$	mmHg
SVI	Schlagvolumenindex	$(HI / HF) \cdot 1000$	ml/Schlag/m <sup>2</sup>
PAC	pulmonalarterielle Compliance	$((HZV / HF) / PP) \cdot 1000$	ml/mmHg
SVR	systemischer Gefäßwiderstand	$((mBP - mRAP) / HZV) \cdot 80$	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>
SVRI	systemischer Gefäßwiderstandsindex	$SVR \cdot KOF$	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>

### 1.3 Pulmonalarterielle Hypertonie

Der pulmonalarteriellen Hypertonie liegt eine hämodynamische Definition zugrunde. Sie wird seit der sechsten Weltkonferenz 2018 diagnostiziert, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck bei  $\geq 21$  mmHg liegt, der pulmonalarterielle Verschlussdruck  $\leq 15$  mmHg und der pulmonale Gefäßwiderstand  $> 3$  Wood Einheiten beträgt [9]. Zudem müssen andere Ursachen für eine pulmonale Hypertonie wie die Folge einer Lungenerkrankung, Linksherzerkrankung, einer CTEPH oder einer anderen seltenen Erkrankung ausgeschlossen werden [12].

### 1.3.1 Vasoreagibilitätstest

Als erste medikamentöse Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie setzte man Kalziumkanalinhhibitoren (CCB) ein. Jedoch zeigte sich, dass nur wenige Patienten von der Behandlung profitierten, während sich bei anderen die Symptomatik verschlechterte. Um herauszufinden, bei welchen Erkrankten die CCB-Therapie geeignet ist, entwickelte man den Vasoreagibilitätstest. Während sich der Test früher an jeder Klinik unterschied, gibt es heute eine klar formulierte Definition und es ist festgelegt, bei welchen Patienten er indiziert ist. Die heutigen Vasoreagibilitätskriterien kristallisierten sich 2005 in einer Studie von Sitbon et al. heraus [55].

Die Leitlinien der European Society of Cardiology und European Respiratory Society von 2015 [8, 56] empfehlen bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder medikamenten- oder toxininduzierter PAH während der Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Diagnosesicherung einer pulmonalen Hypertonie einen pulmonalen Vasoreagibilitätstest (VRT) durchzuführen, um sogenannte Vaso-responder zu identifizieren. Patienten anderer Klassifikationen profitieren laut Montani et al. nicht von einer Testung, da sie zu irreführenden Ergebnissen führen kann und eine Response sehr selten auftritt [57]. Der Test ermöglicht zu unterscheiden, ob eine reversible Vasokonstriktion oder eine irreversible Stenose vorliegt [58]. Zur Durchführung des Tests erhält der Patient im Rahmen des Rechtsherzkatheters nach Messung der hämodynamischen Werte in Ruhe eine vasodilatierende Substanz. Dadurch, dass hohe Dosen von Kalziumkanalblockern bei NON-Vasorespondern häufig schwerwiegende unerwünschte Reaktionen während der Testung hervorriefen, suchte man nach anderen Substanzen mit gleicher Wirkung aber weniger Nebenwirkungen. So wurden gar Fallstudien publiziert, bei denen Patienten aufgrund von Vasoreagibilitätstests mit hochdosierten Kalziumantagonisten starben [59]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass inhalatives Stickstoffmonoxid eine mit hohen CCB-Dosen vergleichbare individuelle pulmonale Vasodilatation hervorruft, ohne dass mit schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen ist [60, 61]. Vasodilatierende Substanzen, die zum Einsatz kommen, sind zum Beispiel inhalatives Stickstoffmonoxid (NO), inhalatives Iloprost, intravenöses Epoprostenol oder intravenöses Adenosin. Nach Gabe der Substanz misst man die hämodynamischen Parameter erneut. Wichtig sind die

Ergebnisse des mittleren pulmonalarteriellen Drucks und des Herzzeitvolumens. Ist der mittlere pulmonalarterielle Druck nach der Vasoreagibilitätstestung um mindestens 10 mmHg auf Werte kleiner gleich 40 mmHg gesunken und das Herzzeitvolumen angestiegen oder gleichgeblieben, so handelt es sich um einen positiven Vasoreagibilitätstest. Eine vorherige Definition besagte, dass der Test positiv ist, wenn mPAP und PVR um mindestens 20% abnehmen [62]. Bei positivem Test kommt eine Behandlung mit hochdosierten Kalziumkanalinhhibitoren als Monotherapie in Frage. Jedoch erfüllen nur circa 5 - 15 % der Patienten mit IPAH diese Kriterien. Etwa die Hälfte der Vaso-responder profitiert unter einer Langzeittherapie mit Kalziumantagonisten [58].

Ein Vasoreagibilitätstest dient dazu, herauszufinden, ob eine Vasokonstruktion vorliegt. Darüber hinaus gibt er Aufschluss darüber, ob eine geringe Obstruktion in möglicherweise früheren Stadien der Erkrankung vorliegt, wenn der Gefäßumbau nicht Hauptbestandteil der Pathophysiologie ist. Zudem kann der Test Hinweise darauf geben, ob eine andere Variante der Krankheit mit langsamerer Entwicklung und gutartigem Verlauf dahintersteckt [63]. Eine akute Vasoreaktivität zeigt nicht nur Kandidaten für eine CCB-Therapie an, sondern geht zusätzlich mit einer besseren Prognose einher. 1992 wurde in einer Studie festgestellt, dass PAH-Patienten, die Kalziumkanalblocker in hohen Dosen erhalten, einen Rückgang des mittleren pulmonalarteriellen Drucks, des pulmonalen Gefäßwiderstands und eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen [64]. Des Weiteren verhindert der Vasoreagibilitätstest, dass Patienten fälschlicherweise eine CCB-Therapie erhalten und gefährlichen Nebenwirkungen ausgesetzt sind [58]. In den USA beispielsweise werden Kalziumkanalblocker noch häufig in inadäquater Weise eingesetzt [38]. Nachteile des VRT sind, dass man bei sehr vielen Patienten den Test durchführen muss, um die wenigen Vaso-responder ausfindig zu machen. Zudem kann es passieren, dass ein Patient trotz akuter Vasoreaktivität nicht von einer Langzeit-CCB-Therapie profitiert. Darüber hinaus ist der Einsatz der vasodilatierenden Substanzen risikobehaftet. Außerdem erhöhen sich die Kosten und Dauer der Rechtsherzkatheteruntersuchung und die PH-Zentren benötigen eine spezielle Ausstattung zur Durchführung des Tests.

2014 erschien eine Studie, die untersuchte, ob Vasoreaktivität bei NON-IPAH-Patienten und „nicht-klassischen“ Vasorespondern eine bessere Prognose als keine Vasoreaktivität liefert. Eine nicht-klassische Response wurde dabei als ein Rückgang des mPAP um mehr als 10 mmHg auf Werte größer 40 mmHg mit gleichbleibendem Herzzeitvolumen definiert. Bei 155 aufeinanderfolgenden Patienten, die eine Rechtsherzkatheterdiagnostik erhielten, wurden Vasoreagibilitätstests mit inhalativen Stickstoffmonoxid durchgeführt. Zu Studienbeginn wurden demographische und funktionelle Daten ermittelt. Im Verlauf wurde zudem das Überleben verfolgt. Es zeigte sich, dass 13 % der Patienten klassische Vasoresponse dargestellten: davon wiesen 60 % eine IPAH und 40 % eine CTD-PAH auf. Man stellte lediglich für IPAH- verglichen mit NON-IPAH-Vasorespondern eine Verlängerung der Lebenszeit fest. Bei den CTD-PAH-Patienten war dies nicht der Fall. Bei 8 % der Patienten lag eine nicht-klassische Vasoreagibilität vor, die verglichen mit den NON-Vasorespondern für kein erhöhtes Überleben stand. Eine Besserung des mPAP oder des PVR im Vasoreagibilitätstest, jedoch ohne klassische Vasoreagibilität, ging demnach nicht mit einem längeren Überleben einher [65].

Hernes et al. fanden 2015 heraus, dass man mit Hilfe von RNA-Expressionsmustern im peripheren Blut vasoreagible von nicht vasoreagiblen Patienten unterscheiden kann [66]. Zudem fanden sie Hinweise darauf, dass Vasoresponse andere Genvarianten als IPAH-Patienten aufweisen [67]. Dies lässt schlussfolgern, dass es sich bei der vasoreaktiven PAH wahrscheinlich um eine eigene Entität anderer Pathophysiologie mit besserer Prognose handelt. Aufgrund dieser Erkenntnisse existiert seit der sechsten Weltkonferenz 2018 eine neue Subklassifikation für Patienten, die langfristig auf eine CCB-Therapie ansprechen. Ein langfristiges Ansprechen liegt vor, wenn sich nach mindestens einem Jahr unter Kalziumkanalantagonisten-Monotherapie eine anhaltend klinische (WHO-Funktionsklasse I oder II) und hämodynamische Besserung zeigt. Der mittlere pulmonalarterielle Druck sollte im Vergleich zur initialen Messung konstant oder gefallen sein, wobei Werte < 30 mmHg vorliegen sollten. Zudem sollte das Herzzeitvolumen angestiegen sein und im normalen Bereich liegen [10].

### 1.3.2 Kalziumkanalblocker

Kalziumantagonisten blockieren L-Typ-Kalziumkanäle, die sich in der Zellmembran der glatten Gefäßmuskelzellen befinden. Durch diese Kanäle strömt Kalzium in die Zelle ein, was zu einer Kontraktion führt. Man unterteilt die Kalziumkanalantagonisten in die drei Gruppen der Dihydropyridine, Phenylalkylamine und Benzothiazepine. Zu den Dihydropyridinen der zweiten Generation, die langsamer anfluten und deren Wirkung länger anhält, zählen zum Beispiel Amlodipin und Felodipin. Sie entfalten ihre Wirkung insbesondere an den Arterien und Arteriolen und wirken im Gegensatz zu den anderen beiden Klassen kaum direkt auf das Myokard. Eine häufige unerwünschte Wirkung sind Knöchelödeme. Ferner kann es zu orthostatischer Hypotonie, Kopfschmerzen oder Schwindel kommen. Verapamil und Gallopamil gehören zu den Phenylalkylaminen wohingegen Diltiazem ein Benzothiazepin ist. Beide Wirkstoffklassen führen zur Dilatation der glatten Muskulatur arterieller Gefäße. Zusätzlich zeigen sie eine negativ chronotrope, dromotrope und inotrope Wirkung am Herzen [68].

### 1.3.3 Medikamentöse Therapie

Erst seit 1996 existiert eine spezifische medikamentöse Behandlung der PAH. Zielstrukturen für eine medikamentöse Therapie sind neben der Kalziumkanalblockade die Prostacyclin-, Endothelin- und Stickstoffmonoxid-Signalkaskade.

In Deutschland sind folgende Wirkstoffe für die Therapie der PAH zugelassen [69]:

- 1) Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE) wie Sildenafil und Tadalafil.
- 2) Stimulatoren der löslichen Guanylatcylase (sGC) wie Riociguat.
- 3) Prostacyclin-Analoga wie Iloprost intravenös, Iloprost per inhalationem (p. i.), Epoprostenol intravenös, Treprostinil (subcutan und intravenös).
- 4) Der Prostacyclin-Rezeptor-Agonist wie Selexipag.
- 5) Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) wie Ambrisentan, Bosentan und Macitentan.

Für Patienten, die im Vasoreagibilitätstest keine Vasresponse aufwiesen, gilt, dass sie bei neu diagnostizierter und durch ein spezialisiertes PH-Zentrum bestätigter PAH so früh wie möglich eine medikamentöse und supportive Therapie erhalten sollten. Welche Therapie ein Patient erhält, basiert auf dessen geschätztem Risiko, innerhalb eines Jahres zu sterben. Anhand hämodynamischer und funktioneller Parameter, der rechtsventrikulären Funktion und klinischen Symptomen unterteilt man PAH-Patienten anhand ihres Risikos bezüglich der geschätzten Ein-Jahres-Mortalität in die drei Gruppen geringes (<5%), mittleres (5-10%) und hohes Risiko (>10%) [52, 70].

Handelt es sich um einen Patienten mit typischer PAH mit geringem bis mittlerem Risiko, so empfiehlt es sich, eine Kombinationstherapie aus einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und einem Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oder alternativ einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase einzuleiten. In der AMBITION-Studie [71] bewährte sich die Kombination aus Ambrisentan und Tadalafil. Bei hohem Risiko beginnt man leitliniengerecht mit einer Dreifachtherapie aus ERA, PDE oder cGC und Prostacyclin oder der parenteralen Gabe von Prostanoiden [69]. Ist ein Patient von einer atypischer PAH betroffen, so erhält er unabhängig der Risikoeinteilung eine Monotherapie. Die Kölner Konsensus Konferenz empfiehlt hierzu, Prostacyclin-Derivate intravenös oder subkutan zu geben. Sprechen die Patienten unter dieser Therapie ungenügend an oder sind sie bereits vorbehandelt, so gilt es, die Therapie zu evaluieren und gegebenenfalls zu erweitern oder eine Lungentransplantation in Erwägung zu ziehen [69].

#### 1.3.3.1 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Das in Endothelzellen gebildete Stickstoffmonoxid (NO) aktiviert die cytosolische Guanylatcyclase, die die Bildung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) katalysiert. cGMP, ein intrazellulärer Botenstoff, aktiviert wiederum die Proteinkinase G, die zur Aktivierung der Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase führt, was eine Vasodilatation hervorruft [72]. Sildenafil und Tadalafil hemmen die Phosphodiesterase Typ 5, ein Enzym, das in der glatten Gefäßmuskulatur cGMP abbaut, so dass NO durch die erhöhte Konzentration von cGMP in den Lungengefäßen länger wir-

ken kann. Die Vasokonstriktion und demzufolge der pulmonalarterielle Widerstand nehmen ab [73]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Sildenafil die Belastungskapazität, WHO-Funktionsklasse und Hämodynamik bei Patienten mit symptomatischer PAH verbessert [74]. Die zugelassene Dosis beträgt 3 x 20 mg täglich [75]. Eine Alternative zu Sildenafil ist die Substanz Tadalafil, die in der Zulassungsstudie vergleichbare Ergebnisse lieferte und eine Besserung der Belastbarkeit sowie Lebensqualität zeigte [76].

#### 1.3.3.2 Stimulation der löslichen Guanylatcyclase

Der Wirkstoff Riociguat stimuliert wie Stickstoffmonoxid die lösliche Guanylatcyclase, die GTP zu cGMP umwandelt, was eine Relaxation der glatten Muskelzellen von Gefäßen bewirkt. Riociguat kam 2013 zur Behandlung der PAH und CTEPH auf den Markt. Man konnte einen positiven Einfluss auf die Hämodynamik, 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD), WHO-Funktionsklasse und den Erkrankungsverlauf nachweisen [77]. Eine gleichzeitige Anwendung mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oder Nitrovasodilatoren ist kontraindiziert [73].

#### 1.3.3.3 Prostacyclin- Analoga

Bei der PAH liegt ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Metaboliten vor. Um den Prostacyclinspiegel anzuheben, werden Prostacyclin-Analoga eingesetzt, damit vermehrt Signalkaskaden, die eine Vasodilatation fördern, ablaufen [72]. Das Prostacyclin Epoprostenol bedarf einer kontinuierlichen intravenösen Gabe und ist bisher die einzige Substanz, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden konnte [78]. Da Treprostinil eine längere Halbwertszeit aufweist, ist eine Subkutangabe über Mikroinfusionspumpen möglich, jedoch entwickeln 85 % der Patienten Schmerzen im Bereich der Injektionsnadel, die schlecht zu therapieren sind [79]. Eine alternative Methode ist die intravenöse Gabe wie die Implantation einer Pumpe in die Bauchdecke, von der aus ein Schlauch in ein venöses Gefäß geleitet wird. Dadurch verhindert man die Schmerzen und senkt zudem das Infektionsrisiko [80]. Der Vorteil von Iloprost ist, dass es inhalativ angewendet werden kann und somit die Medikamentengabe praktikabler gestaltet und man das Infektionsrisiko einer intravenösen Gabe



vermeidet [75]. Demgegenüber steht, dass keine Langzeitdaten vorhanden sind und widersprüchliche Aussagen in Bezug auf Kombinationstherapien mit Bosentan veröffentlicht wurden. Hoepfer et al. konnten keinen positiven Effekt feststellen, während sich bei einer Studie von McLaughlin et al. mit kleiner Stichprobe die Belastbarkeit verbesserte [81, 82]. Ein Nachteil der inhalativen Gabe von Iloprost ist insbesondere die Notwendigkeit einer sechs- bis achtmal täglichen Anwendung. Es bietet sich zudem an, die Therapie mit Phosphodiesterase-5-inhibitoren zu kombinieren, um die Wirkung der Prostacyclin-Analoga zu verstärken.

#### 1.3.3.4 Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten

Das Medikament Selexipag ist seit 2015 zugelassen und weist den Vorteil der oralen Applikation auf. In der GRIPHON-Studie, die 1153 Teilnehmer aus 39 Ländern einschloss, wurde belegt, dass es den Krankheitsverlauf der PAH-Patienten positiv beeinflusst. Hinzu kommt, dass die Substanz selektiv auf den Rezeptor wirkt, um Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Trotzdem gaben 14,3 % der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ähnlich der Nebenwirkungen von Prostacyclin-Analoga waren, an [83].

#### 1.3.3.5 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zählen zu den sogenannten *orphan-drugs*, da sie ausschließlich zur Therapie der PAH, die zu den sehr seltenen Krankheiten gehört, eingesetzt werden. Endothelin-1 gehört zu den potentesten endogenen Vasokonstriktoren, stimuliert die glatte Gefäßmuskulatur und liegt bei PAH-Patienten erhöht vor. Ein erhöhter Endothelinspiegel führt zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands und des mPAP und zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens und der 6-Minuten-Gehstrecke. Der Wirkstoff Bosentan, der seit 2002 im Handel ist, antagonisiert ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptoren, kompetitiv, während Macitentan und Ambrisentan vor allem den ET<sub>A</sub>-Rezeptor blockieren. Durch die Rezeptorblockade verringert sich die Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Mehrere Studien belegen die Wirkung der drei Substanzen. Die BREATHE-1-Studie konnte Verbesserungen bezüglich der 6-Minuten-Gehstrecke, Symptomatik und WHO-Funktionsklasse durch Bosentan belegen [84]. Die EARLY-Studie wies bei Patienten der

WHO-Klasse II positive Effekte hinsichtlich des pulmonalen Gefäßwiderstands und erneut der 6-Minuten-Gehstrecke auf [85]. Dass Ambrisentan die funktionelle WHO-Klasse, Lebensqualität und Hämodynamik optimiert, zeigte die ARIES-1-Studie [86]. Da Bosentan hepatotoxisch ist, im Langzeitverlauf die Datenlage fraglich ist und aufgrund einer Cytochrom-P450-3A4-Interaktion Sildenafil schneller abgebaut wird [87], sollten die Alternativen Macitentan oder Ambrisentan als erste Wahl verordnet werden [88].

## 1.4 Fragestellung

2018 wurde bei der sechsten Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie die klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie modifiziert. Die Kategorie „Langzeit-Vasoresponder unter Kalziumkanalblockertherapie“ wurde aufgrund der besonderen Prognose und Behandlung als Subgruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie definiert. Ein langfristiges Ansprechen liegt vor, wenn sich nach mindestens einem Jahr unter Kalziumkanalantagonisten-Monotherapie eine anhaltend klinische und hämodynamische Besserung zeigt [10].

Aufgrund der Modifizierung waren die Ziele dieser Arbeit zu analysieren,

- wie oft programmierte Wiederholungstests auf eine Vasoresponsivität bereits im Alltag etabliert sind,
- ob die Häufigkeit einer langfristigen Vasoresponsivität bereits beantwortet werden kann und wie häufig diese gegebenenfalls zu finden ist.
- Ferner sollte überprüft werden, wie häufig Kalzium-Kanalblocker allein oder in Kombination zur Therapie zum Einsatz kommen.
- Ein weiterer Gegenstand der Analyse war, ob ein Vasoreagibilitätstest bislang im Alltag nur gemäß den neueren Empfehlungen bei Patienten mit idiopathischer hereditärer und medikamenten- und toxininduzierter PAH oder auch anderen Formen der PH durchgeführt wird.

## 2 Methodik

### 2.1 Definition der pulmonalen Hypertonie

Da in vorliegender Arbeit Rechtsherzkatheteruntersuchungen bis einschließlich 2018 analysiert wurden, erfolgte die Diagnosestellung der pulmonalen Hypertonie gemäß der damals gültigen Definition, bei der ab einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von 25 mmHg eine pulmonale Hypertonie vorlag [8]. Laut der ab Anfang 2019 geltenden Definition wird die PH bereits ab einem mPAP von 21 mmHg diagnostiziert, wenn es sich um eine präkapilläre PH handelt und der pulmonale Gefäßwiderstand  $\geq$  drei Wood Einheiten beträgt [9].

### 2.2 Definition Vasoresponsivität

Von einer vollständigen Vasoreagibilität wurde ausgegangen, wenn der mittlere pulmonalarterielle Druck nach der Vasoreagibilitätstestung um mindestens 10 mmHg auf  $\leq$  40 mmHg sank und das Herzzeitvolumen anstieg oder stabil blieb oder nicht um mehr als 10 % abfiel.

### 2.3 Patientenselektion

Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie, die am Lungenhochdruckzentrum der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin des Klinikums Würzburg Mitte gGmbH – Standort Missioklinik durchgeführt wurde.

Die hier vorliegende monozentrische Analyse geht ursprünglich auf eine Initiative zu einer nationalen multizentrischen Datenerhebung im Rahmen der Charakterisierung von vasoresponsiven Patienten zurück.

Es wurden für die Arbeit zusätzlich nicht vasoresponsive Patienten analysiert, um vasoresponsive und nicht vasoresponsive Patienten bezüglich Hämodynamik und Überleben miteinander zu vergleichen.

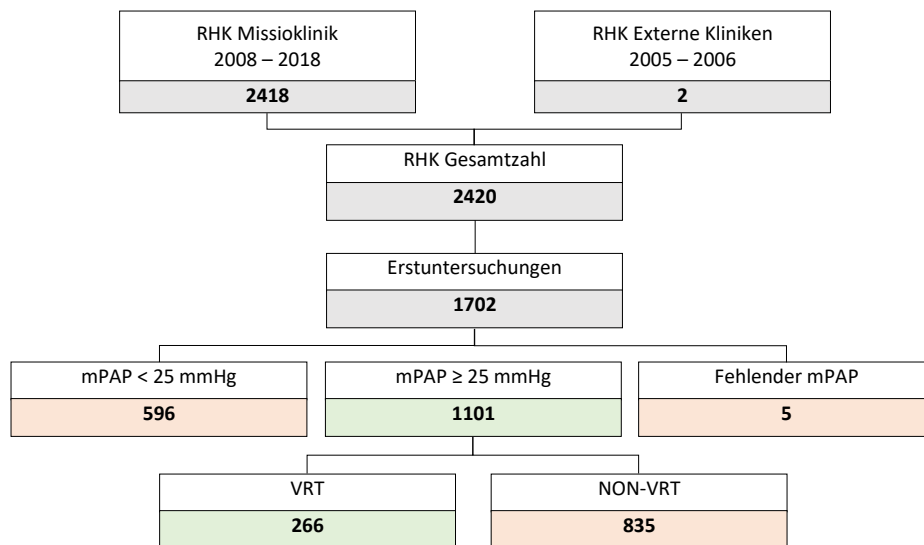
Für die monozentrische Analyse wurden 2418 Rechtsherzkatheteruntersuchungen, die im Zeitraum vom 03.04.2008 bis einschließlich 21.12.2018 an der Medizinischen Klinik der Missioklinik Würzburg im Rahmen der Leitlinien-konformen Routinediagnostik im Rahmen der Lungenhochdruck-Erstdiagnostik und der Verlaufskontrolluntersuchungen durchgeführt wurden, analysiert [8, 89, 90].

Eingeschlossen in die Analyse wurden alle volljährigen Patienten, die zwischen April 2008 und Dezember 2018 im Lungenhochdruckzentrum der Missioklinik Würzburg eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erhielten. Ausgeschlossen wurden alle nicht volljährigen Patienten. Alle Patienten gaben zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnostik ihr Einverständnis, ihre Untersuchungsdaten verwenden zu dürfen, um Datenanalysen zur Lungenhochdruck-Diagnostik durchzuführen.

Abbildung 1 stellt die Patientenselektion als Flussdiagramm dar. Einzelne für die Studie wichtige Untersuchungen, die vor oder nach dem Selektions-Zeitraum lagen, wurden ebenfalls berücksichtigt. So flossen zwei Rechtsherzkatheteruntersuchungen von externen Krankenhäusern aus den Jahren 2005 beziehungsweise 2006 zusätzlich in die Auswertung mit ein, da es sich hierbei um Erstuntersuchungen handelte.

Von den insgesamt 2420 analysierten Rechtsherzkatheteruntersuchungen fielen 1702 auf Erstuntersuchungen (70,3 %), bei denen 1101-Mal eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde (64,7 %). Patienten, die bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung einen mittleren pulmonalarteriellen Druck von  $< 25$  mmHg aufwiesen, wurden ausgeschlossen, da nach der bis 2018 gültigen Lungenhochdruck-Definition keine pulmonale Hypertonie vorlag (596 von 1702, 35 %).

In fünf Fällen (0,3 %) musste die Untersuchung abgebrochen werden, sodass keine hämodynamischen Werte vorlagen und die Patienten nicht in die Studie aufgenommen wurden. 266 der 1101 Patienten mit pulmonaler Hypertonie (24,2 %) erhielten während der Rechtsherzkatheteruntersuchung einen Vasoreagibilitätstest und wurden somit in die Studie eingeschlossen. 835 der 1101 Patienten (75,8 %) mit pulmonaler Hypertonie erhielten keinen Vasoreagibilitätstest und wurden deshalb nicht weiter bei der Analyse berücksichtigt.



**Abbildung 1: Flussdiagramm zur Patientenselektion**

Angabe der Patientenanzahl als absoluten Wert. RHK = Rechtsherzkatheteruntersuchungen, mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck, VRT = Vasoreagibilitätstest. Ausschlusskriterien (rötlich markiert): mPAP < 25 mmHg, fehlender mPAP aufgrund abgebrochener Untersuchung und NON-VRT. Einschlusskriterium (grünlich markiert): mPAP ≥ 25 mmHg.

Eine Vasoresponsivität lag bei 28 von 266 Patienten (10,5 %) vor. Sechs der 28 vasoresponsiven Patienten (21,4 %) erfüllten die Definition nicht vollständig, da nach dem Vasoreagibilitätstest kein Herzzeitvolumen gemessen wurde. Bei weiteren sieben Patienten (25 %) tolerierte man ein leicht erniedrigtes Herzzeitvolumen nach dem Vasoreagibilitätstest; dabei wurde eine Abweichung bis zu 10 % akzeptiert. Da der mittlere pulmonalarterielle Druck definitionsgemäß sank und zudem vier der 13 Patienten (30,8 %) initial mit Kalziumkanalinhhibitoren therapiert wurden, zählte man diese 13 Patienten dennoch als Vasoresponder.

Manche Patienten erhielten im genannten Zeitraum mehrere Vasoreagibilitätstests. Bei 17 der 1101 Patienten mit pulmonaler Hypertonie (1,5 %) entschloss man sich erst im Rahmen einer späteren Rechtsherzkatheteruntersuchung zu einer Vasoreagibilitätstestung. Um die Vasoreagibilitätstests vergleichen zu können, wurden daher die Ergebnisse des Rechtsherzkatheters, bei dem auch ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt wurde, in die Analyse miteinbezogen. Bei einem Patienten ging ein Test von 2005, der nicht in der Missioklinik Würzburg durchgeführt wurde, mit in die Berechnung ein.

Bei ebenfalls 17 von 1101 Patienten mit pulmonaler Hypertonie (1,5 %) wurde erst bei einer Folgeuntersuchung ein erhöhter pulmonalarterieller Druck festgestellt. Demzufolge fiel das Datum der Erstdiagnose nicht auf den Tag des ersten Rechtsherzkatheters, sondern auf ein späteres Datum, was Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit hatte.

## 2.4 Datenextraktion und Datenverarbeitung

Die benötigten Patientendaten wurden aus den Krankenhausinformationssystemen *Gap IT* und *ORBIS* der AFGA-Gevaert Group sowie aus Akten in Papierform extrahiert. Die Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurde als Microsoft® Powerpoint®-Dokument oder als PDF-Datei zur Verfügung gestellt. Alle gesammelten Daten trug man in einer Tabelle des Kalkulationsprogramms Microsoft® Excel® Office 365 ProPlus ein.

## 2.5 Erhobene Parameter

Im Rahmen der Erstvorstellung an der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg führte man eine Anamnese, körperliche Untersuchung sowie eine leitliniengerechte Diagnostik durch [8]. Die Basisuntersuchung umfasste unter anderem eine Laboruntersuchung, einen 6-Minuten-Gehtest, einen Lungenfunktionstest sowie eine Echokardiographie. Im weiteren Verlauf erhielt jeder Patient gemäß der aktuellen Leitlinie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung im stationären Setting. Folgende Parameter wurden bei allen Patienten mit Vasoreagibilitätstest mittels Aktenstudium erfasst:

- Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI), Körperoberfläche (KOF)
- Anzahl der durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchungen
- Anzahl der durchgeführten Vasoreagibilitätstests
- Klassifikation der pulmonalen Hypertonie
- Hämodynamische Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung vor und nach Durchführung des Vasoreagibilitätstests
- PAH-Medikation sowie Dauer der Einnahme

Zu den erhobenen hämodynamischen Parametern im Zuge der Rechtsherzkatheteruntersuchung zählten folgende:

- Systemarterieller Blutdruck
- Herzfrequenz
- Arterielle Sauerstoffsättigung
- Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
- Zentraler Venendruck
- Pulmonalarterieller Druck
- Pulmonalarterieller Verschlussdruck
- Transpulmonaler Druckgradient
- Diastolischer pulmonaler Druckgradient
- Herzzeitvolumen
- Herzindex
- Pulmonaler Gefäßwiderstand und pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
- Pulmonalarterielle Druckamplitude
- Schlagvolumenindex
- Pulmonalarterielle Compliance
- Systemischer Gefäßwiderstand und systemischer Gefäßwiderstandsindex.

Die an das PH-Zentrum der Missioklinik Würzburg angebundenen Patienten stellten sich in der Regel alle drei bis sechs Monate zur Verlaufskontrolle vor. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden ausgewählte Parameter bei Erstvorstellung sowie nach sechs und zwölf Monaten erhoben. Dabei wurden Abweichungen von bis zu drei Monaten toleriert. Da in vorliegender Arbeit der Fokus auf vasoresponsiven Patienten lag, wurden bei diesen mit Hilfe der elektronischen und schriftlichen Akten folgende Parameter berücksichtigt:

- WHO-Funktionsklasse
- 6-Minutengehtest: zurückgelegte Strecke (absolut und relativ)
- Borg-Skala nach Belastung
- Labor: NT-proBNP



- Echokardiographie: rechtsventrikulärer Durchmesser, Fläche des rechten Atriums, rechtsventrikulärer Druckgradient, systolischer pulmonalarterieller Druck, Auslenkung des Trikuspidalrings während der Systole (TAPSE)
- Lungenfunktionstest: Diffusionskapazität der Lunge – gemessen mit Kohlenmonoxid.

### 2.5.1 Untersuchungsmethoden

#### Sechs-Minuten-Gehtest

Im Rahmen der Erstvorstellung sowie bei den Verlaufskontrollen wurde gemäß der 2002 veröffentlichten Leitlinie der American Thoracic Society ein 6-Minutengehtest durchgeführt [91]. Es handelt sich dabei um einen Test, der ermittelt, welche Strecke ein Patient innerhalb von sechs Minuten auf einer flachen Ebene zurücklegt [92]. Da die Soll-Strecke für jede Person individuell berechnet wird, wurde die 6-Minutengehstrecke zudem in Prozent als Quotient der Ist-Strecke und individuell berechneter Soll-Strecke angegeben.

#### Borg-Skala

Die Borg-Skala spiegelt die subjektiv empfundene Belastungsluftnot nach Zurücklegung des 6-Minutengehtests wider [93]. Man bittet hierfür den Patienten anzugeben, wie stark er seine Luftnot auf einer Skala von null bis zehn empfindet. Der Wert null bedeutet, keine Luftnot zu empfinden, wohingegen zehn stärkste Luftnot entspricht.

#### NT-proBNP

Zudem erhielten die Patienten im Rahmen der Kontrolluntersuchungen Blutentnahmen. Für vorliegende Studie wurde der biochemische Marker NT-proBNP erfasst [26]. Werte des NT-proBNPs über 125 ng/L deuten auf eine Herzinsuffizienz hin [94].

#### Echokardiographie

Darüber hinaus wurden bei den halbjährlichen Kontrollen Echokardiographien zur Beurteilung der Rechtsherzbelastung gemäß der European Association of Cardiovascular Imaging durchgeführt [95]. Man setzte die Grenzwerte folgendermaßen: Der rechtsventrikuläre Durchmesser galt bei Werten ab 42 mm als erhöht. Der Grenzwert der

rechtsatrialen Fläche lag bei 18 cm<sup>2</sup>. Der Cut-off des systolischen pulmonalarteriellen Drucks wurde bei 30 mmHg gesetzt. Die TAPSE galt bei Werten kleiner 20 mmHg als pathologisch.

#### Lungenfunktion: Transferfaktor

Des Weiteren wurde die Diffusionskapazität der Lunge aus den Akten extrahiert. Sie wurde leitliniengerecht gemäß der European Respiratory Society im Rahmen einer Lungenfunktionsdiagnostik mit Kohlenmonoxid gemessen [96].

#### Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde mittels Swan-Ganz-Katheter (Smith-Medical, Grasbrunn, Deutschland) durchgeführt. Die Aufzeichnung der Hämodynamik erfolgte mit Hilfe des Systems IntelliVue MP70 (M8007A)<sup>®</sup> (Philips Medizinsysteme, Böblingen, Deutschland) nach aktuellen Empfehlungen [97].

#### Vasoreagibilitätstests

Ein Vasoreagibilitätstest wurde nur bei Patienten, welche die Diagnosekriterien der pulmonalen Hypertonie erfüllten, durchgeführt. Zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks verwendete man als vasodilatierende Substanz inhalatives Iloprost, die über das I-Neb<sup>®</sup> und Optineb<sup>®</sup>-System vernebelt wurde. Im Anschluss daran wurde die Hämodynamik über 30 Minuten nach Applikation beobachtet [8, 62].

### 2.5.2 Follow-Up und Erhebung der Mortalität

Bei allen 1101 Patienten mit pulmonaler Hypertonie wurde mittels Aktenstudium ermittelt, ob sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Stichtag: 05.03.2019) lebten, verstorben waren oder ihr Status nicht mehr nachverfolgt werden konnte (lost-to-follow-up). Da die Patienten eng an der PH-Ambulanz angebunden sind, sich regelmäßig zu Verlaufskontrollen vorstellen und am PH-Zentrum eine stets aktualisierte Liste der verstorbenen Patienten geführt wird, war die Einordnung mit Hilfe der Akten möglich. Als lebend galten Patienten, die auch nach dem 01.01.2018 noch Kontakt zur Missioklinik Würzburg auf-

wiesen. Patienten, die sich das letzte Mal vor dem 01.01.2018 in der PH-Ambulanz vorstellten, wurden als lost-to-follow-up klassifiziert. Mithilfe des Datums bei Erstdiagnose sowie des Todesdatums konnte berechnet werden, wie viele Jahre nach Diagnosestellung die Patienten verstarben.

## 2.6 Statistische Auswertung

Nach Erfassung der Daten erfolgte die statistische Auswertung mit dem Programm *IBM SPSS Statistics 25 Premium und IBM SPSS Statistics 26 Premium*.

Zuerst wurden die Variablen auf Normalverteilung geprüft. Sie lag vor, wenn der Kolmogorov-Smirnov oder der Shapiro-Test positiv waren oder wenn das Q-Q-Diagramm oder die Histogramm-Kurve einer Normalverteilung glich. Die normalverteilten Variablen wurden als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Lag keine Normalverteilung vor, so gab man den Median und den Interquartilsabstand (IQR) an. Mittels deskriptiver Statistik wurden absolute (n) und relative Häufigkeiten in Prozent berechnet. Zur Veranschaulichung wurden Balken- und Säulendiagramme entworfen.

Um zu analysieren, ob zwischen den Mittelwerten zweier definierter Stichproben ein signifikanter Unterschied vorlag, führte man Signifikanztests durch. Der t-Test wurde angewendet, wenn es sich um intervallskalierte und normalverteilte Werte handelte. Der Levene-Test prüfte unabhängige Stichproben auf Varianzhomogenität. Bei Stichproben unterschiedlicher Varianz wurde auf den Welch-Test zurückgegriffen.

Für den Vergleich unabhängiger, verteilungsfreier oder nicht metrischer Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

Um mehr als zwei voneinander abhängige Variablen vergleichen zu können, wurde bei nicht intervallskalierten und verteilungsfreien Daten der Friedman-Test angewandt. Bei Signifikanz wurde im Anschluss der Post-hoc Test durchgeführt, um paarweise Vergleiche durchführen zu können. Hierfür wurde der Dunn-Bonferroni-Test verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Bei Signifikanzniveaus von  $\leq 0,01$  ging man von einer hochsignifikanten Abweichung aus. Als höchstsignifikant bezeichnete man p-Werte  $\leq 0,001$ . Handelte es sich um einen p-Wert  $0,05 < p \leq 0,1$  wurde der Unterschied als nicht signifikant aber im Trend nachweisbar gewertet.

Um Überlebenswahrscheinlichkeiten und mittlere Überlebenszeiten zu ermitteln, verwendete man die Methode nach Kaplan-Meier. Zur graphischen Darstellung wurden

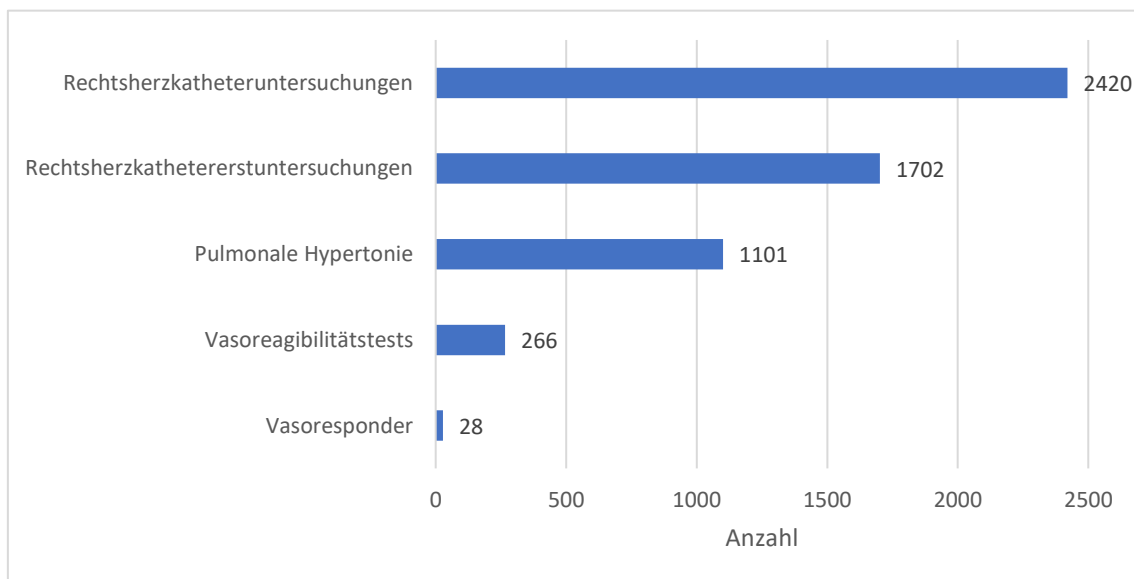
Überlebenskurven generiert. Zur Prüfung von signifikanten Unterschieden bezüglich der Überlebenszeit zwischen definierten Gruppen nutzte man den Log-rank-Test.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkohorte

##### 3.1.1 Rechtsherzkatheteruntersuchungen

Zur Erfassung der Patientenkohorte vorliegender Dissertationsarbeit (vergleiche Abbildung 2) wurden 2420 Rechtsherzkatheteruntersuchungen, die von 2008 bis 2018 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin des Klinikums Würzburg Mitte – Standort Missioklinik durchgeführt wurden, analysiert. Bei 1702 der 2420 Rechtsherzkatheteruntersuchungen (70,3 %) handelte es sich um Erstuntersuchungen, die nach der bis 2018 gültigen Definition in 1101 Fällen (64,7 %) eine pulmonale Hypertonie nachwies. 266 der 1101 Patienten mit pulmonaler Hypertonie (24,2 %) erhielten im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung mindestens einen Vasoreagibilitätstest. Hiervon fielen 28 Tests positiv aus (10,5 %).



**Abbildung 2: Durchgeführte Rechtsherzkatheteruntersuchungen**

Angabe der absoluten Werte. Anzahl an Rechtsherzkatheteruntersuchungen, wie viele davon Erstuntersuchungen waren, wie häufig bei den Erstuntersuchungen eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde, wie häufig Vasoreagibilitätstests durchgeführt wurden und wie viele davon positiv ausfielen.

### 3.1.2 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 4 sind Charakteristika der 266 Patienten, die im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung einen Vasoreagibilitätstest erhielten, aufgeführt. Von 266 Patienten waren 171 Personen weiblich (64,3 %) und 95 Personen (35,7 %) männlich. Im Durchschnitt erhielten die Patienten  $1,9 \pm 1,2$  Rechtsherzkatheter, wobei das Maximum bei acht Rechtsherzkathetern lag. Bei 250 Patienten (94 %) wurde ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt, während 17 Patienten (6,4 %) zweimal getestet wurden.

**Tabelle 4: Charakterisierung der Patienten mit Vasoreagibilitätstest**

Angabe der Parameter als absolute und relative Werte (Prozent, N = 266) oder als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD). BMI = Body-Mass-Index, IHD-PAH = idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie, IPAH = idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, KOF = Körperoberfläche, LZ-CCB-Therapie = Langzeit-Kalziumkanalblocker-Therapie, Max = Maximum, m = männlich, Min = Minimum, w = weiblich.

Parameter	Absolute Anzahl/ MW $\pm$ SD	Prozent
Patientenanzahl	266	100
Durchschnittl. Anzahl Rechtsherzkatheter pro Patient	$1,9 \pm 1,2$	
Zweiter Vasoreagibilitätstest	17	6,4
Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)	$68 \pm 12,4$	
Verhältnis weiblich/ männlich	171/ 95	64,3/ 35,7
Größe w/m in m	$1,6 \pm 0,1/ 1,7 \pm 0,1$	
Gewicht w/m in kg	$75,1 \pm 21,3/ 87,8 \pm 20,7$	
BMI w/m in $\text{kg}/\text{m}^2$	$28,7 \pm 7,4/ 28,7 \pm 5,5$	
KOF w/m in $\text{m}^2$	$1,8 \pm 0,3/ 2,0 \pm 0,3$	
WHO-Funktionsklasse I/II/III/IV bei Erstdiagnose (n = 259)	2/48/188/21	7,5/18/70,7/7,9
Status: lebt	127	47,7
Status: gestorben	101	38
Status: Lost to follow-up	38	14,3
Alter bei Tod (in Jahren)	$73,9 \pm 9,9$ (Min: 31; Max: 93)	
Vasoresponder	28	
IHD-PAH-Patienten	127	
NON-IHD-PAH-Patienten	139	

Bei Diagnosestellung waren die Patienten mit Vasoreagibilitätstest im Mittel  $68 \pm 12,4$  Jahre alt (Median = 71 Jahre; Minimum = 16 Jahre; Maximum = 89 Jahre). Fast die Hälfte der Patienten (44,7 %) befanden sich zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr. 45 Patienten (16,9 %) waren jünger als 60 Jahre. Bei 83,1 % der Patienten lag das Alter bei 60 Jahren oder älter.

127 der 266 Patienten (47,7 %) wurden in die Kategorie „lebt“ eingeordnet. 101 Patienten (38 %) verstarben im Beobachtungszeitraum im Alter von durchschnittlich  $73,9 \pm 9,9$  Jahren. Der älteste Patient starb im Alter von 93 Jahren, wohingegen der jüngste 31 Jahre alt war. 38 Patienten (14,3 %) verloren den Kontakt zur Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der Missioklinik Würzburg. Zehn dieser 38 Patienten (26,3 %) nahmen nach ihrer Rechtsherzkatheter-Erstuntersuchung keine weiteren Termine an der Klinik war.

### 3.1.3 Klinische Klassifikation der Studienpopulation

Im Untersuchungszeitraum von 2008 bis 2018 wurde an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin des Klinikums Würzburg Mitte gGmbH – Standort Missioklinik bei 1101 Patienten eine pulmonale Hypertonie mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung festgestellt. Davon erhielten 266 Patienten (24,2 %) einen Vasoreagibilitätstest (VRT), wovon 28 Untersuchte (10,5 %) eine akute Vasoreagibilität zeigten. Fünf der vasoresponsiven Patienten (17,9 %) nahmen über einen längeren Zeitraum Kalziumkanalantagonisten ein (CCB-Patienten). Alle Patienten unter Kalziumkanalblocker-Therapie gehörten der PH-Gruppe 1 der Nizza-Klassifikation an.

Tabelle 5 und Abbildung 3 zeigen die Einteilung des Gesamtkollektivs in die klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie. Die 1101 Patienten, bei denen eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert wurde, unterteilten sich in sieben Subgruppen. Bei 377 der 1101 Patienten (34,2 %) lag eine pulmonalarterielle Hypertonie vor. Am zweitstärksten war die Gruppe der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankung und Hypoxie mit 178 Patienten (19,6 %) vertreten. 178 Patienten (16,2 %) wiesen eine pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung auf. Bei 158 von 1101 Patienten (14,4 %) wurde eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie diagnostiziert. 10 Patienten (0,9 %) wiesen eine pulmonale Hypertonie der Gruppe 5 auf. 90 Patienten (8,2 %), bei denen mehrere Ursachen zur Ausprägung der Krankheit führten, wurden in die Gruppe „komplex“ eingeordnet. Diese Patientenpopulation wird im Kapitel 3.5.1 näher beleuchtet. Bei nicht eindeutiger Zuordnung eines Patienten in die klinische Klassifikation erfolgte die Einteilung in die Gruppe „unklar“, was bei 71 PH-Patienten der Fall war (6,4 %).



**Tabelle 5: Darstellung der Zahlen der analysierten Patienten bezogen auf die PH-Gruppen gemäß der Nizza-Klassifikation sowie der komplexen PH mit mehreren möglichen PH-Ursachen und der nicht zuzuordnenden unklaren Patienten**

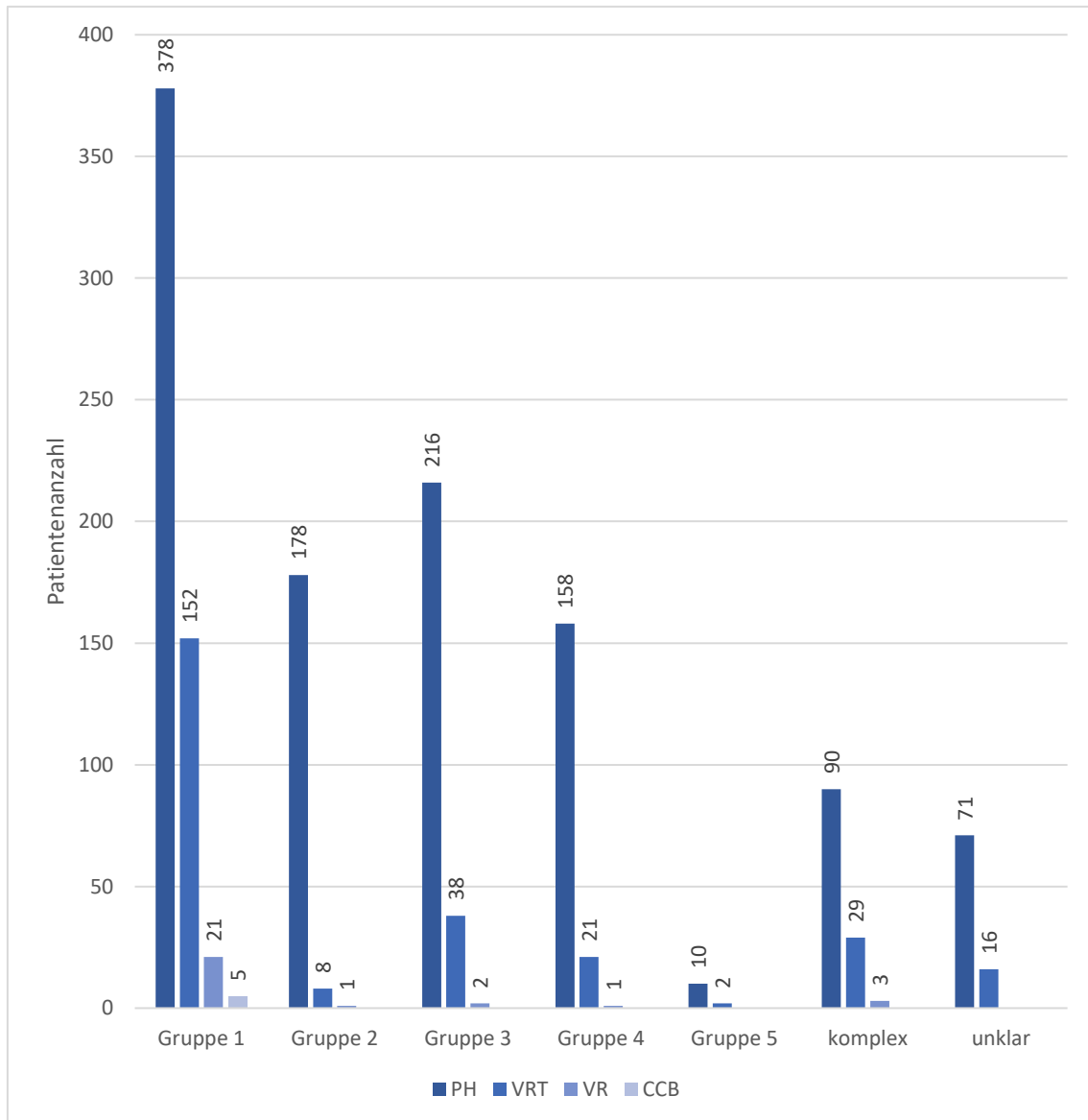
Angabe der Patientenanzahl als absoluten sowie relativen Wert (in Prozent). Einteilung der Patienten auf die fünf PH-Gruppen sowie Angabe der Anzahl an Patienten mit komplexer PH (mit mehreren möglichen PH-Ursachen) sowie der Anzahl an Patienten, die nicht zugeordnet werden konnten (unklar). Unterscheidung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie, Patienten mit Vasoreagibilitätstest und Patienten mit positivem Vasoreagibilitätstest (Vasoresponder).

<sup>1</sup>bezogen auf das jeweilige Patientenkollektiv (1101, 266 oder 28 Patienten), <sup>2</sup>bezogen auf die jeweilige Subgruppe. <sup>3</sup>davon fünf Patienten unter Kalziumkanalblocker-Langzeit-Therapie.

LV = linksventrikulär, obstr. = obstruktiv, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie, PVOD = pulmonale venookklusive Erkrankung

Ätiologie	Pulmonale Hypertonie-Patienten N = 1101			Vasoreagibilitätstest-Patienten N = 266			Vasoresponder N = 28		
	n	% <sup>1</sup>	% <sup>2</sup>	n	% <sup>1</sup>	% <sup>2</sup>	n	% <sup>1</sup>	% <sup>2</sup>
<b>Gruppe 1 - PAH</b>	<b>377</b>	<b>34,2</b>		<b>152</b>	<b>57,1</b>		<b>21</b>	<b>75</b>	
1.1. idiopathisch	294	26,7	78	123	46,2	80,9	19 <sup>3</sup>	67,9	90,5
1.2. hereditär	1	0,1	0,3	1	0,4	0,7			
1.3. medikamenten-/ toxininduziert	4	0,4	1,1	3	1,1	2	1	3,6	4,76
1.4.1. Bindegewebserkrankung	38	3,5	10,1	9	3,4	5,9			
1.4.2. HIV	2	0,2	0,5	1	0,4	0,7			
1.4.3. portale Hypertension	18	1,6	4,8	8	3	5,3	1	3,6	4,76
1.4.4. angeborener Herzfehler	20	1,8	5,3	7	2,6	4,6			
1'. PVOD	1	0,1							
<b>Gruppe 2</b>	<b>178</b>	<b>16,2</b>		<b>8</b>	<b>3</b>				
2.1. LV- systolische Dysfunktion	3	0,3	1,7						
2.2. LV-diastolische Dysfunktion	81	7,4	45,5	2	0,8	25			
2.3. Herzklappenerkrankung	71	6,4	39,9	6	2,3	75	1	3,6	
2.4. angeborene Kardiomyopathie	3	0,3	1,7						
2.1. + 2.2.	5	0,5	2,8						
2.2. + 2.3.	15	1,4	8,4						

Ätiologie	Pulmonale Hypertonie-Patienten N = 1101			Vasoreagibilitätstest-Patienten N = 266			Vasoresponder N = 28		
	n	% <sup>1</sup>	% <sup>2</sup>	n	% <sup>1</sup>	% <sup>2</sup>	n	% <sup>1</sup>	% <sup>2</sup>
<b>Gruppe 3</b>	<b>216</b>	<b>19,6</b>		<b>38</b>	<b>14,3</b>				
3.1. chronisch obstr. Lungenerkrankung	65	5,9	30,1	12	4,5	31,6			
3.2. interstitielle Lungenerkrankung	52	4,7	24,1	16	6	42,1	2	7,1	
3.3. Lungenfibrose und -emphysem	3	0,3	1,4	1	0,4	2,6			
3.4. obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	8	0,7	3,7	1	0,4	2,6			
3.5. alveoläre Hypoventilation	58	5,3	26,9	4	1,5	10,5			
3.1. + 3.4.	1	0,1	0,5						
3.1. + 3.5.	21	1,9	9,7	4	1,5	10,5			
3.4. + 3.5.	5	0,5	2,3						
3.1. + 3.4. + 3.5.	3	0,3	1,4						
<b>Gruppe 4</b>									
4.1. chronisch thromboembolisch	158	14,4		21	7,9		1	3,6	
<b>Gruppe 5</b>	<b>10</b>	<b>0,9</b>							
5.1. hämatologische Erkrankung	4	0,4	40						
5.2. systemische Erkrankung	6	0,5	60	2	0,8				
<b>Komplexe PH</b>	<b>90</b>	<b>8,2</b>		<b>29</b>	<b>10,9</b>		<b>3</b>	<b>10,7</b>	
<b>Unklare Zuordnung</b>	<b>71</b>	<b>6,4</b>		<b>16</b>	<b>6</b>				



**Abbildung 3: Darstellung der Anzahl der Patienten bezogen auf die PH-Gruppen gemäß der Nizza-Klassifikation sowie der komplexen PH mit mehreren möglichen PH-Ursachen und der nicht zuzuordnenden unklaren Patienten**

Darstellung der Häufigkeit einer pulmonalen Hypertonie in den verschiedenen Gruppen, der Anzahl der durchgeführten Vasoreagibilitätstests in der jeweiligen Gruppe, der Anzahl vasoresponsiver Patienten und der Anzahl der mit Kalziumkanalblockern therapierten Patienten. Diagnose pulmonale Hypertonie (PH), n = 1101; Vasoreagibilitätstest (VRT), n = 266; Vasoresponder (VR), n = 28; Kalziumkanalblocker-Langzeit-Therapie (CCB), n = 5. Zuordnung der PVOD (pulmonalen venookklusiven Erkrankung) in PH-Gruppe 1.

Abbildung 4 veranschaulicht die Einteilung der 266 Patienten mit Vasoreagibilitätstest in die klinische Klassifikation. Unter den 266 Patienten befanden sich 152 Patienten (57,1 %) mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH). Davon zeigten 123 Patienten eine idiopathische PAH (80,9 %). Die hereditäre Form der PAH wurde bei einem Patienten

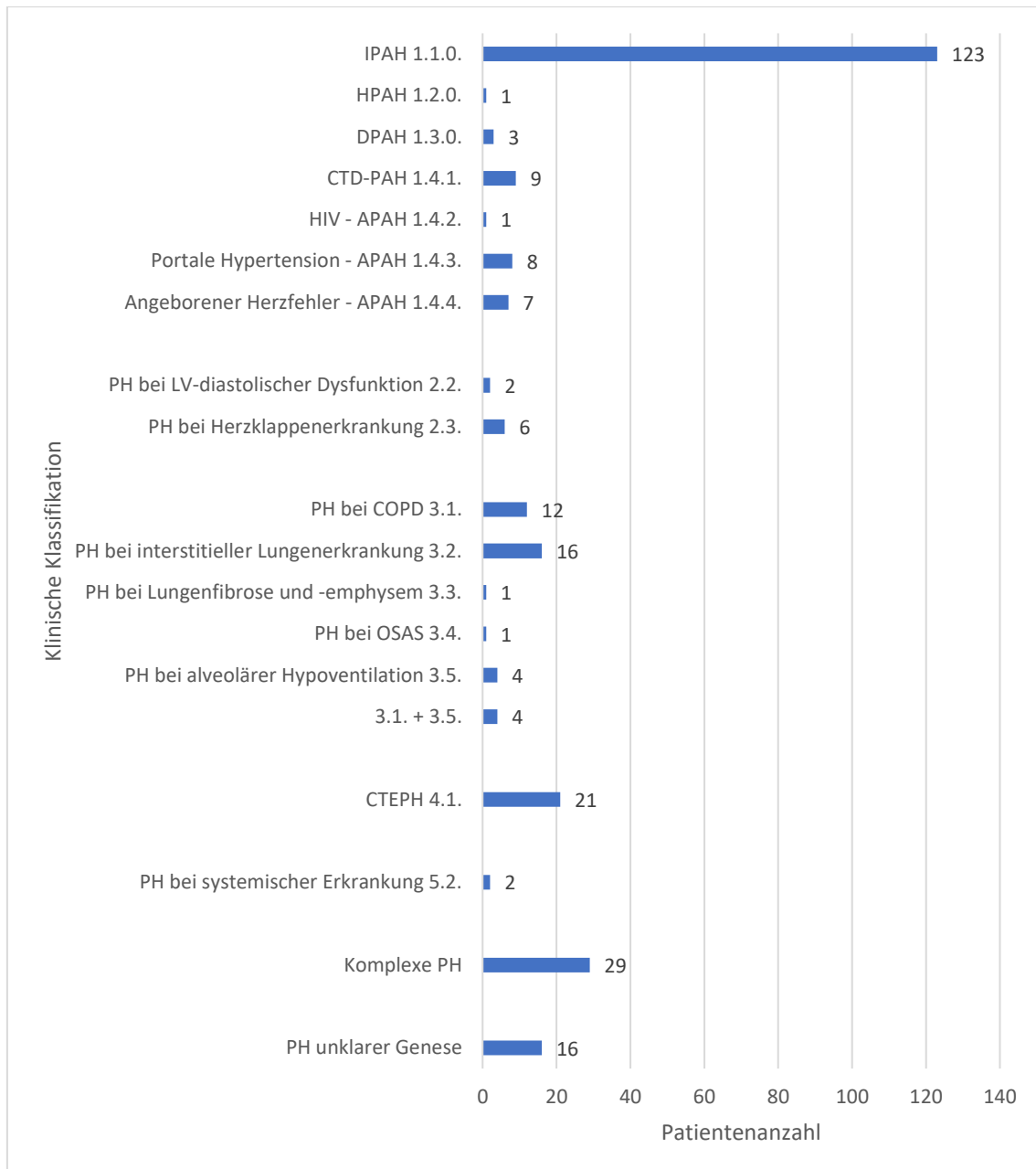
ten mit Morbus Osler diagnostiziert (0,7 %). Drei Patienten (2,0 %) wiesen eine medikamenten- oder toxininduzierte PAH auf, wobei sie bei zwei Patienten durch die Einnahme von Anorektika und bei einem Patienten durch die Einnahme des Zytostatikums Anagrelid ausgelöst wurde. Eine assoziierte PAH lag bei insgesamt 25 Patienten vor (16,6 %). Neun Patienten (5,9 %) erhielten die Diagnose einer PAH bei Bindegewebserkrankung. Davon wiesen drei Patienten ein CREST-Syndrom, zwei Patienten eine unklare Kollagenose, ein Patient eine Sklerodermie, einer eine Rheumatoide Arthritis, einer eine Dermatomyositis und einer eine nicht näher differenzierte Kollagenose auf. Bei einem PAH-Patienten lag als Ursache eine Erkrankung mit dem HI-Virus vor (0,7 %). Eine pulmonalarterielle Hypertonie bei portaler Hypertension stellte sich bei acht Erkrankten (5,3 %) heraus. Sieben Personen (4,6 %) hatten die PAH aufgrund eines angeborenen Herzfehlers - meist als Folge eines zu spät oder nicht korrigierten Atriumseptumdefekts.

Unter den 266 Patienten, bei denen ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt wurde, waren acht Patienten (3 %), die an einer pulmonalen Hypertonie infolge einer Linksherzerkrankung litten (siehe Tabelle 5). Sechs Patienten wiesen eine PH bei Herzklappenerkrankung (75 %) und zwei Patienten (25 %) eine PH bei linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion auf.

38 von 266 Patienten, bei denen ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt wurde, litten an einer pulmonalen Hypertonie infolge einer Lungenerkrankung oder Hypoxie (14,3 %). Davon lag bei 17 Patienten (44,7 %) eine interstitielle Lungenerkrankung vor. Zwölf Patienten (31,6 %) wiesen als Ursache der PH eine COPD auf. Bei vier Patienten (10,5 %) stellte man eine alveoläre Hypoventilation fest. Weitere vier Personen hatten neben der alveolären Hypoventilation zusätzlich eine COPD, die zusammen die pulmonale Hypertonie bedingten. Ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom wies ein Patient auf (2,6 %). Von den 266 Patienten mit Vasoreagibilitätstest litten elf Patienten (4,1 %) an einem Obesitas-Hypoventilationssyndrom und zwei (0,8 %) an einer Kyphoskoliose.

Eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie wurde bei 21 von 266 Patienten diagnostiziert (7,9 %).

Zwei von zehn Patienten (20 %) der Gruppe 5 erhielten einen Vasoreagibilitätstest. Die Patienten litten an einer pulmonalen Hypertonie infolge einer systemischen Erkrankung (Sarkoidose und pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose).



**Abbildung 4: PH-Gruppe gemäß Nizza-Klassifikation der Patienten mit Vasoreagibilitätstest**

Angabe der Patientenanzahl als absoluter Wert. Gesamtanzahl der Vasoreagibilitätstests = 266. APAH = assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CTD-PAH = PAH bei Bindegewebserkrankung, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, DPAH = medikamenten- oder toxininduzierte PAH, HPAH = hereditäre PAH, IPAH = idiopathische PAH, LV = linksventrikulär, OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie PH = Pulmonale Hypertonie.

## 3.2 Vasoresponsive Patienten

### 3.2.1 Patientenkollektiv

An der Medizinischen Klinik des Klinikums Würzburg Mitte gGmbH - Standort Missioklinik erwiesen sich 28 von 266 (10,5 %) im Zeitraum von 2008 bis einschließlich 2018 getesteten Patienten als vasoresponsiv. Darunter befanden sich 18 weibliche (64,3 %) und zehn männliche (35,7 %) Vasoresponder, die durchschnittlich 68 Jahre alt waren.

Bei zwölf der 28 Patienten (42,9 %) wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, bei neun Patienten (32,1 %) zwei Untersuchungen (wovon eine Untersuchung nicht an der Missioklinik Würzburg stattfand), bei vier Patienten (14,3 %) drei, bei einem (3,6 %) vier und bei zwei Patienten (7,1 %) sechs Rechtsherzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Nur drei Patienten (10,7 %) erhielten einen zweiten Vasoreagibilitätstest, wovon einer an einer externen Klinik durchgeführt wurde. Tabelle 6 sind weitere Informationen über die Patientenpopulation zu entnehmen.

**Tabelle 6: Charakterisierung der Vasoresponder**

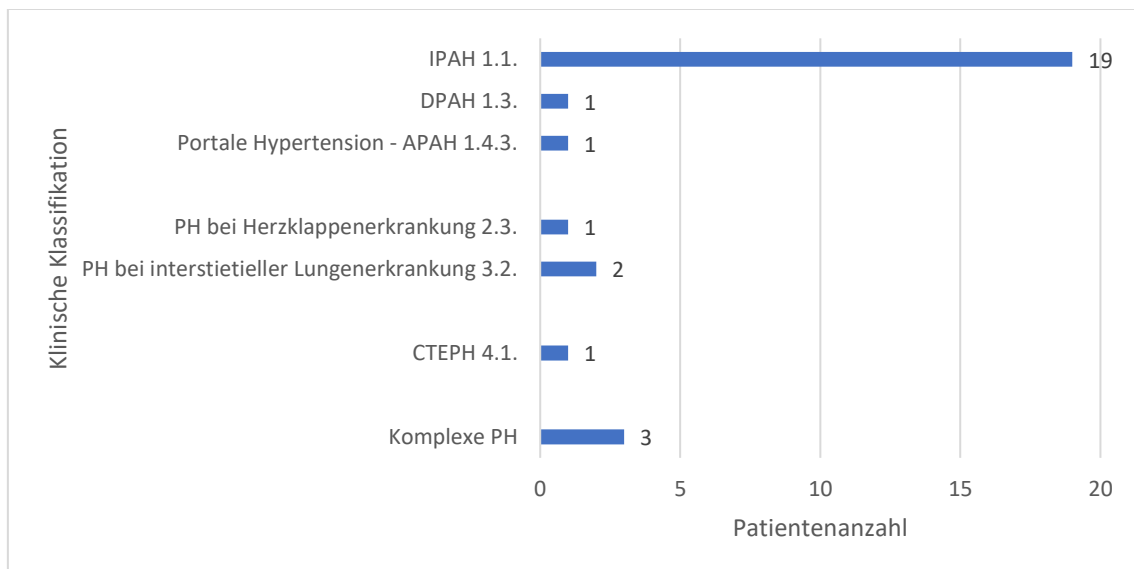
Angabe der Parameter als absoluten und relativen Wert (Prozent, N = 28) oder als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). BMI = Body-Mass-Index, IHD-PAH = idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie, IPAH = idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, KOF = Körperoberfläche, LZ-CCB-Therapie = Langzeit-Kalziumkanalblocker-Therapie, m = männlich, Max = Maximum, Min = Minimum, w = weiblich.

Parameter	Absolute Anzahl/ MW ± SD	Prozent
Patientenanzahl	28	100
Durchschnittl. Anzahl Rechtsherzkatheter pro Patient	2,1 ± 1,4	
Zweiter Vasoreagibilitätstest	3	10,7
Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)	67,8 ± 14,6 (Min: 26; Max: 87)	
Verhältnis weiblich/ männlich	18/ 10	64,3/ 35,7
Größe w/m in m	1,6 ± 0,1/ 1,7 ± 0,1	
Gewicht w/m in kg	74,9 ± 27,1/ 94,0 ± 13,9	
BMI w/m in kg/m <sup>2</sup>	28,2 ± 8,9/ 31,1 ± 3,9	
KOF w/m in m <sup>2</sup>	1,8 ± 0,3/ 2,1 ± 0,2	
WHO-Funktionsklasse II/III/IV bei Erstdiagnose	4/ 22/ 2	14,3/ 78,6/ 7,2
Status: lebt	19	67,9
Status: gestorben	7	25,0
Status: Lost to follow-up	2	7,1
Alter bei Tod (in Jahren)	80,0 ± 4,9 (Min: 72; Max: 88)	
IPAH-Patienten	19	67,9
IHD-PAH-Patienten	20	71,4
NON-IHD-PAH-Patienten	8	28,6

Parameter	Absolute Anzahl	Prozent
Patienten mit medikamentöser Therapie	27	96,4
Patienten mit LZ-CCB-Therapie	5	17,9

### 3.2.2 Klinische Klassifikation der Vasoresponder

75 % aller Patienten mit positivem Vasoreagibilitätstest (n = 21) wurden der Gruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie zugeordnet. Davon wiesen 19 Patienten (67,9 %) eine idiopathische PAH auf. Außerdem litt jeweils ein Patient (je 3,6 %) an einer PAH bei portaler Hypertension beziehungsweise einer medikamenteninduzierten PAH durch Anagrelideinnahme. Bei einem Patienten wurde eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz mit Cleftbildung im vorderen Mitralklappensegel diagnostiziert, der daraufhin operiert wurde. Als Ursache der pulmonalen Hypertonie fand man bei zwei Patienten (7,1 %) eine idiopathische Lungenfibrose. Bei einem weiteren Patienten sah man eine CTEPH. 10,7 % der vasoresponsiven Patienten (n = 3) wiesen eine komplexe pulmonale Hypertonie auf: So trug bei zwei Patienten nicht nur die PAH, sondern auch eine COPD zur Erkrankung bei. Bei dem dritten Patienten bestand die komplexe PH aus den Teilkomponenten einer CTEPH, eines Vorhofseptumdefekts II und einem Obesitas-Hypoventilationssyndrom, siehe Abbildung 5.



**Abbildung 5: Darstellung der vasoresponsiven Patienten nach Zuordnung zur PH-Gruppe gemäß der Nizza-Klassifikation**

N = 28. APAH = assoziierte PAH, CTEPH = chronisch thromboembolische PH, DPAH = medikamenten- oder toxininduzierte PAH, IPAH = idiopathische PAH, PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie, PH = Pulmonale Hypertonie.

### 3.2.3 Erster Vasoreagibilitätstest der Vasoresponder

In den nachfolgenden Tabellen wurden zur besseren Übersichtlichkeit signifikante ( $p \leq 0,05$ ), hochsignifikante ( $\leq 0,01$ ) und höchstsignifikante ( $p \leq 0,001$ ) Werte fett markiert. Im Trend positive Werte ( $0,05 < p \leq 0,1$ ) wurden unterstrichen.

Im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Vasoreagibilitätstest werden vor und nach dem Test hämodynamische Parameter gemessen. Tabelle 7 listet diese für die 28 vasoresponsiven Patienten auf.

**Tabelle 7: Hämodynamische Parameter der vasoresponsiven Patienten**

Angabe der Werte vor (prä-VRT) und nach Vasoreagibilitätstest (post-VRT) als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD). Angabe von Anzahl (n = 28) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen.

DPG = diastolischer pulmonaler Druckgradient, HF = Herzfrequenz, HI= Herzindex, HZV = Herzzeitvolumen, PAC = pulmonalarterielle Compliance, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, PP = pulmonalarterielle Druckamplitude, PVR(l) = pulmonaler Gefäßwiderstand(-sindex), SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung, S/d/mBP = systolischer/ diastolischer/ mittlerer systemarterieller Blutdruck, s/d/mPAP = systolischer/ diastolischer/ mittlerer pulmonalarterieller Druck, SVI = Schlagvolumenindex, SVO2 = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (gemessen in Pulmonalarterie), SVR(l) = systemischer Gefäßwiderstand(-sindex), TPG = transpulmonaler Druckgradient, ZVD = zentraler Venendruck.

Parameter	Einheit	prä-VRT		post-VRT		p
		n	MW $\pm$ SD	n	MW $\pm$ SD	
sBP	mmHg	27	147,7 $\pm$ 28,6	7	136,3 $\pm$ 33,6	0,133
dBP	mmHg	27	80,0 $\pm$ 16,4	7	79,0 $\pm$ 15,1	0,573
mBP	mmHg	27	100,4 $\pm$ 20,0	7	92,6 $\pm$ 18,3	0,134
HF	bpm	26	80,2 $\pm$ 14,2	4	82,8 $\pm$ 15,5	0,423
SaO2	%	26	92,9 $\pm$ 4,6	4	92,5 $\pm$ 2,4	0,903
SVO2	%	28	67,1 $\pm$ 6,2	0		
ZVD	mmHg	26	7,9 $\pm$ 4,2	3	3,7 $\pm$ 2,5	<b>&lt;0,001</b>
sPAP	mmHg	28	66,1 $\pm$ 12,9	26	44,9 $\pm$ 13,3	<b>&lt;0,001</b>
dPAP	mmHg	28	25,9 $\pm$ 7,9	26	17,7 $\pm$ 5,4	<b>&lt;0,001</b>
mPAP	mmHg	28	41,6 $\pm$ 6,3	28	28,2 $\pm$ 6,6	<b>&lt;0,001</b>
PCWP	mmHg	28	8,7 $\pm$ 4,1	17	6,6 $\pm$ 5,1	<b>&lt;0,001</b>
TPG	mmHg	28	32,9 $\pm$ 7,2	17	21,8 $\pm$ 7,9	<b>0,008</b>
DPG	mmHg	28	17,2 $\pm$ 7,1	16	11,2 $\pm$ 7,3	<u>0,060</u>
HZV	l/min	28	4,9 $\pm$ 1,2	22	4,9 $\pm$ 1,2	<u>0,070</u>
HI	l/min/m <sup>2</sup>	28	2,6 $\pm$ 0,6	22	2,5 $\pm$ 0,4	<b>&lt;0,001</b>
PVR	WU	28	7,4 $\pm$ 3,0	16	4,9 $\pm$ 2,0	<b>&lt;0,001</b>
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	27	1073,4 $\pm$ 403,7	21	738,0 $\pm$ 257,3	<b>&lt;0,001</b>
PP	mmHg	28	40,3 $\pm$ 13,9	26	27,2 $\pm$ 11,6	0,215
SVI	ml/m <sup>2</sup>	25	33,7 $\pm$ 8,7	4	33,5 $\pm$ 8,3	<u>0,068</u>
PAC	ml/mmHg	26	1,8 $\pm$ 1,0	4	2,4 $\pm$ 1,1	0,492
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	27	1528,0 $\pm$ 442,5	14	1438,0 $\pm$ 384,3	0,392
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	26	2837,3 $\pm$ 783,8	14	2741,2 $\pm$ 725,0	0,133



Neben dem höchstsignifikant abfallenden zentralen Venendruck, systolischen, diastolischen und mittleren pulmonalarteriellen Druck verringerte sich bei den Vasorespondern im Rahmen des Vasoreagibilitätstest zudem der pulmonalarterielle Verschlussdruck, der transpulmonale Druckgradient, der Herzindex, der pulmonale Gefäßwiderstand und der Gefäßwiderstandsindex höchstsignifikant. Ein im Trend positiver signifikanter Unterschied konnte für den diastolischen pulmonalen Druckgradienten, das Herzzeitvolumen sowie den Schlagvolumenindex festgestellt werden, siehe Tabelle 7.

### 3.2.4 Hämodynamik der Vasoresponder: IHD-PAH versus NON-IHD-PAH

127 der 266 Patienten mit Vasoreagibilitätstest hatten eine idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte PAH (47,7 %). Bei 52,3 % der Patienten mit Vasoreagibilitätstest lag eine andere Form der pulmonalen Hypertonie vor (nachfolgend als NON-IHD-PAH bezeichnet). Dies spiegelte sich auch bei den 28 Vasorespondern wider: Acht davon (28,6 %) wiesen eine Nizza-Klassifikation auf, bei der gemäß der derzeit gültigen Leitlinienempfehlung kein Vasoreagibilitätstest indiziert gewesen wäre. Tabelle 8 zeigt den Vergleich zwischen den vasoresponsiven IHD-PAH- und NON-IHD-PAH-Patienten bezüglich der anthropometrischen und hämodynamischen Parameter.

**Tabelle 8: Vergleich der anthropometrischen und hämodynamischen Parameter der Vasoresponder mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter PAH mit den Vasorespondern mit nicht idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie**

Vergleich von anthropometrischen und hämodynamischen Parametern der Gruppen IHD-PAH und NON-IHD-PAH. Angabe der Werte vor (prä-VRT) und nach Vasoreagibilitätstest (post-VRT) als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD). Angabe von Anzahl (n) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. n(IHD-PAH) = 20; n(NON-IHD-PAH) = 8.

Parameter	Einheit	IHD-PAH		NON-IHD-PAH		p
		n	MW $\pm$ SD	n	MW $\pm$ SD	
Größe	m	20	1,7 $\pm$ 0,1	7	1,7 $\pm$ 0,1	0,266
Gewicht	kg	20	77,5 $\pm$ 20,7	7	92,0 $\pm$ 34,2	0,192
BMI	kg/m <sup>2</sup>	20	28,1 $\pm$ 5,7	7	32,0 $\pm$ 11,8	0,254
KOF	m <sup>2</sup>	20	1,9 $\pm$ 0,3	7	2,1 $\pm$ 0,4	0,202
PRÄ-VRT						
sBP	mmHg	19	150,7 $\pm$ 26,8	8	140,6 $\pm$ 33,1	0,414
dBp	mmHg	19	79,1 $\pm$ 16,7	8	82,1 $\pm$ 16,5	0,666
mBP	mmHg	19	101,2 $\pm$ 20,0	8	98,4 $\pm$ 21,2	0,743

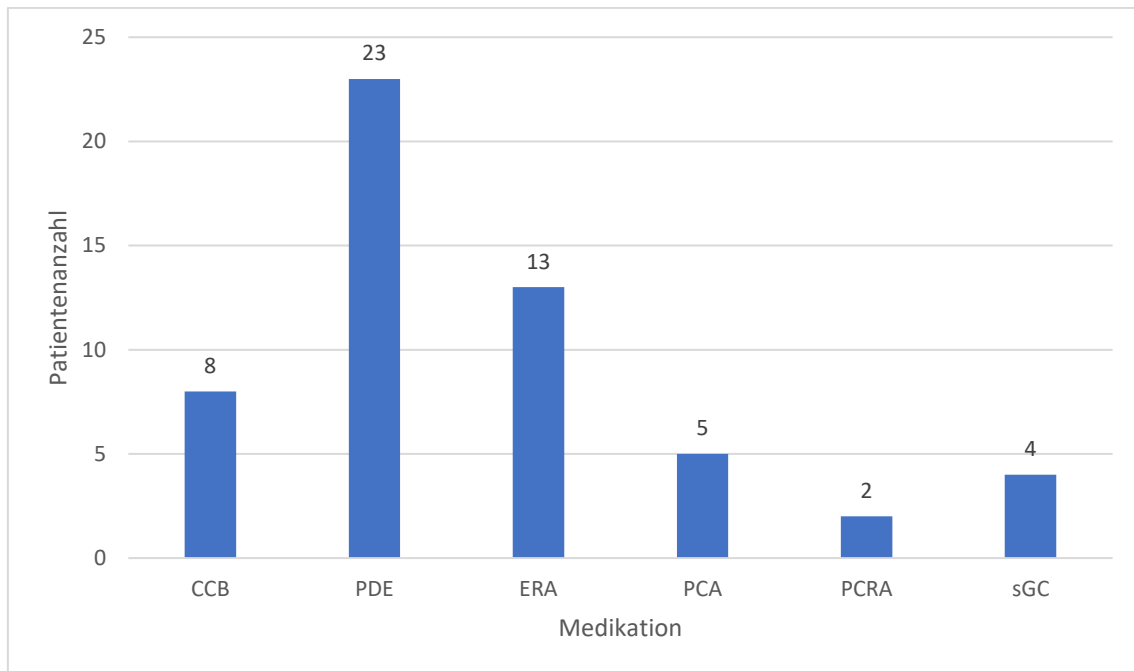
Parameter	Einheit	IHD-PAH		NON-IHD-PAH		p
		n	MW ± SD	n	MW ± SD	
HF	bpm	20	81,4 ± 15,4	6	76,2 ± 8,9	0,444
SaO2	%	18	92,9 ± 4,6	8	92,8 ± 5,1	0,946
SVO2	%	20	66,3 ± 6,3	8	68,9 ± 6,0	0,332
ZVD	mmHg	18	8,1 ± 4,6	8	7,5 ± 3,3	0,761
sPAP	mmHg	20	65,9 ± 14,1	8	66,9 ± 10,4	0,854
dPAP	mmHg	20	25,3 ± 8,4	8	27,5 ± 6,8	0,506
mPAP	mmHg	20	41,4 ± 6,6	8	42,4 ± 5,8	0,703
PCWP	mmHg	20	8,8 ± 4,4	8	8,6 ± 3,4	0,943
TPG	mmHg	20	32,6 ± 7,9	8	33,8 ± 5,4	0,709
DPG	mmHg	20	16,5 ± 7,7	8	18,9 ± 5,5	0,435
HZV	l/min	20	4,8 ± 1,1	8	4,9 ± 1,4	0,842
HI	l/min/m <sup>2</sup>	20	2,7 ± 0,7	8	2,4 ± 0,4	0,352
PVR	WU	20	7,3 ± 3,0	8	7,6 ± 3,1	0,830
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	20	1079,4 ± 428,1	7	1100,7 ± 291,5	0,905
PP	mmHg	20	40,6 ± 15,0	8	39,4 ± 11,6	0,838
SVI	ml/m <sup>2</sup>	19	33,9 ± 8,7	6	33,1 ± 9,7	0,855
PAC	ml/mmHg	20	1,7 ± 0,8	6	2,2 ± 1,4	0,345
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	19	1512,4 ± 359,4	8	1565,0 ± 626,8	0,784
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	19	2845,6 ± 817,8	7	2814,9 ± 743,5	0,932
POST-VRT						
sBP	mmHg	7	136,3 ± 33,6	0		
dBP	mmHg	7	79,0 ± 15,1	0		
mBP	mmHg	7	92,6 ± 18,3	0		
HF	bpm	4	82,8 ± 15,5	0		
SaO2	%	3	93,3 ± 2,1	1	90,0	0,300
ZVD	mmHg	3	3,7 ± 2,5	0		
sPAP	mmHg	18	42,4 ± 14,6	8	50,4 ± 7,7	<u>0,084</u>
dPAP	mmHg	18	17,3 ± 5,7	8	18,6 ± 4,9	0,585
mPAP	mmHg	20	27,5 ± 7,2	8	29,9 ± 4,8	0,397
PCWP	mmHg	13	6,5 ± 4,5	4	7,0 ± 7,7	0,861
TPG	mmHg	13	22,0 ± 7,8	4	21,0 ± 9,3	0,832
DPG	mmHg	12	11,7 ± 6,4	4	9,8 ± 10,4	0,663
HZV	l/min	15	4,6 ± 1,0	7	5,4 ± 1,6	0,144
HI	l/min/m <sup>2</sup>	15	2,5 ± 0,4	7	2,6 ± 0,5	0,493
PVR	WU	14	5,2 ± 1,9	7	4,5 ± 2,4	0,503
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	14	762,6 ± 262,7	7	685,3 ± 266,1	0,534
PP	mmHg	18	25,1 ± 12,0	8	31,8 ± 9,6	0,183
SVI	ml/m <sup>2</sup>	4	33,5 ± 8,3	0		
PAC	ml/mmHg	4	2,4 ± 1,1	0		
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	12	1532,0 ± 308,9	2	874,0 ± 357,8	<b>0,018</b>
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	12	2900,4 ± 653,1	2	1786,1 ± 111,8	<b>0,038</b>

Wie in Tabelle 8 dargestellt, zeigte sich nach dem Vasoreagibilitätstest bei den vasoresponsiven NON-IHD-PAH-Patienten ein tendenziell höherer systolischer pulmonaler arterieller Druck ( $p = 0,084$ ). Signifikante Unterschiede lagen für den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) und den systemischen Gefäßwiderstandsindex vor: So wiesen die NON-IHD-PAH-Patienten nach dem Vasoreagibilitätstest einen signifikant geringeren Widerstand als die IHD-PAH-Patienten auf. Vor dem Vasoreagibilitätstest konnten bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Hämodynamik festgestellt werden.

### 3.2.5 Medikamentöse Therapie der Vasoresponder

27 der 28 Vasoresponder (96,4 %) erhielten zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie eine medikamentöse Therapie. Ein Patient erhielt keine Medikamente, da er aufgrund einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz mit Cleftbildung im vorderen Mitralklappensegel operiert wurde und die Erkrankung dadurch kausal behandelt werden konnte. 13 Patienten (46,4 %) wurden im Laufe der Behandlung nur mit Medikamenten einer Wirkstoffklasse behandelt. Die restlichen 14 Patienten erhielten im Verlauf zwei bis fünf Medikamente verschiedener Wirkstoffklassen, wobei diese nicht immer gleichzeitig eingenommen wurden. Mitunter wurde ein Medikament einer Wirkstoffklasse umgestellt oder abgesetzt, da eine Unverträglichkeit auftrat. Eine Übersicht in Bezug auf die eingenommenen Medikamente stellt

Abbildung 6 dar. Sie gibt Auskunft über die Häufigkeit der eingesetzten Substanzklassen. Zur Anwendung kamen Kalziumkanalantagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostacyclin-Analoga, Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten und der Stimulator der löslichen Guanylatcyclase.



**Abbildung 6: Darstellung der zur Anwendung gekommenen Medikation nach Substanzklasse bei den vaso-responsiven Patienten**

Patientenanzahl = 27. Akkumulierte Darstellung der verordneten Medikamente. CCB = Kalziumkanalanatagonisten: Amlodipin, Diltiazem und Verapamil, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonisten: Ambrisentan, Bosentan und Macitentan, PCA = Prostacyclin-Analogum: Iloprost per inhalationem, PCRA = Prostacyclin-Rezeptor-Agonist: Selexipag, PDE = Phosphodiesterase-5-Inhibitoren: Sildenafil und Tadalafil, sGC = Stimulator der löslichen Guanylatcylase: Riociguat.

Acht von 28 Vasorespondern (28,6%) erhielten als Medikation einen Kalziumkanalantagonisten. Initial wurde der Kalziumkanalblocker bei sieben Patienten als Monotherapie begonnen, längerfristig befanden sich drei Patienten (37,5 %) unter einer Kalziumkanalblocker-Monotherapie. Im Kapitel 3.2.6 wird genauer auf die vaso-responsiven Patienten unter CCB-Therapie eingegangen. Am häufigsten (bei 22 der 27 Patienten, 81,5 %) wurde der Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil eingesetzt. Bezogen auf die 22 Patienten mit Sildenafil-Einnahme waren elf (50 %) bei Stichtag unter Therapie, sechs Patienten (27,3 %) vertrugen die angesetzte Therapie nicht und fünf Patienten (22,7 %) nahmen Sildenafil bis zu ihrem Tod ein. Tadalafil, ein weiterer Phosphodiesterase-5-Inhibitor, wurde einem Patienten verordnet. 46,4 % der Vasoresponder erhielten Endothelin-Rezeptor Antagonisten. Davon bekamen 28,6 % der Patienten Macitentan, 14,3 % Bosentan und ein Patient Ambrisentan. 62,5 % der Patienten waren bei Stichtag unter Macitentan Therapie. Ein Patient vertrug die Medikation nicht, zwei Patienten erhielten das Pharmakon bis sie verstarben. Fünf Patienten (17,9 %) wurden mit dem inhalativen

Prostacyclin-Analogum Iloprost behandelt, das zwei Patienten absetzten und ein Patient bis zu seinem Ableben einnahm. Zwei weitere Patienten wurden mit diesem Medikament bis mindestens Ende der Datenerhebung behandelt. Den Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten Selexipag erhielten zwei Patienten (7,1 %). Vier Patienten (14,3 %) standen unter der Behandlung mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, von denen 75 % eine Unverträglichkeit zeigten (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Medikamentöse Therapie der Vasoresponder**

Angabe von Medikamentengruppe, Patientenzahl als absolute und relative Häufigkeit,

<sup>1</sup>bezogen auf alle Patienten mit positivem VRT, n = 28.

<sup>2</sup>bezogen auf Patienten pro Wirkstoffgruppe.

Medikamenten- gruppe	Patientenzahl		Substanz	Patientenzahl		Einnahme bis Stichtag	%	Unverträglichkeit	%	unter Therapie verstorben	%	
	absolut	% <sup>1</sup>		absolut	% <sup>2</sup>							
Kalziumkanalantagonisten	8	28,6	Amlodipin	4	14,3	50,0	1	25,0%	1	25,0%	1	25,0%
			Diltiazem	3	10,7	37,5	2	66,7%	1	33,3%		
			Verapamil	1	3,6	12,5	1	100,0%				
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	23	82,1	Tadalafil	1	3,6	4,3	1	100,0%				
			Sildenafil	22	78,6	95,7	11	50,0%	6	27,3%	5	22,7%
Endothelin-Rezeptor-Antagonist	13	46,4	Bosentan	4	14,3	30,8	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%
			Macitentan	8	28,6	61,5	5	62,5%	1	12,5%	2	25,0%
			Ambrisentan	1	3,6	7,7	1	100,0%				
Prostacyclin-Analoga	5	17,9	Iloprost p.i.				2	40,0%	2	40,0%	1	20,0%
Prostacyclin-Rezeptor-Agonist	2	7,1	Selexipag				1	50,0%	1	50,0%	0	
Stimulator der löslichen Guanylatcyclase	4	14,3	Riociguat				1	25,0%	3	75,0%		

### 3.2.6 Verwendung von Kalziumkanalblockern bei Vasorespondern

Acht der 28 vasoreaktiven Patienten (28,6%) wurden mit Kalziumkanalantagonisten therapiert. Bei sieben CCB-Patienten lag eine idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie vor. Die anderen zwölf vasoresponsiven IPAH-Patienten erhielten keine Kalziumkanalblockertherapie. Ein Patient mit der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie bei interstitieller Lungenerkrankung erhielt nach positivem Vasoreagibilitätstest ebenfalls einen Kalziumkanalantagonisten. Von diesem Patienten war nicht bekannt, wie lange die CCB-Therapie eingenommen wurde, da keine Verlaufskontrollen vorlagen. Initial erhielten sieben der acht Patienten (87,5 %) eine CCB-Monotherapie. Nur einem Patienten gab man zu Beginn der Therapie zusätzlich zum Kalziumkanalantagonisten einen Phosphodiesterase-5-Inhibitor, der nach zwei Jahren abgesetzt wurde, sodass es sich im Anschluss um eine CCB-Monotherapie handelte. Zwei der acht CCB-Patienten setzten die Kalziumkanalblocker-Therapie nach einem beziehungsweise zwei Monaten ab, da Unverträglichkeiten sowie eine Verschlechterung der Symptome auftraten. Daraufhin stellte man die Therapie auf Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten um.

Fünf Vasoresponder (17,9 %) nahmen den Kalziumkanalblocker längerfristig ein (LZ-CCB-Patienten). Es handelte sich bei diesen fünf Patienten um Frauen mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie. Bei Erstdiagnose waren die LZ-CCB-Patienten im Alter von 26 bis 77 Jahren. Zwei Patienten wurden der WHO-Funktionsklasse II zugeordnet, drei Patienten der Funktionsklasse III. Bei ihrer ersten Vorstellung im PH-Zentrum wiesen sie einen Body-Mass-Index von  $22,9 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$  auf, was einem Normalgewicht entspricht. Jeweils zwei der LZ-CCB-Patienten nahmen Diltiazem und Amlodipin. Ein Patient erhielt initial Verapamil, was im Verlauf auf Amlodipin umgestellt wurde. Darüber hinaus wurde nach fünfmonatiger CCB-Monotherapie zusätzlich ein Phosphodiesterase-5-Inhibitor etabliert. Er verstarb mit 79 Jahren an den Folgen einer pseudomembranösen Pancolitis. Vier Patienten nahmen den Kalziumkanalantagonisten bis zum Stichtag ein. Bei drei Patienten handelte es sich um eine Monotherapie, bei einem Patienten wurde im Verlauf

zu Diltiazem aufgrund unzureichender Symptomkontrolle ein Phosphodiesterase-5-Inhibitor und ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist hinzugefügt. In vorliegender Studie erhielten insgesamt drei Patienten eine längerfristige Kalziumkanalblockerbehandlung als Monotherapie. Zwei Patienten fielen mit Einschränkung unter die 2018 neu eingeführte Kategorie der Langzeit-Vasoresponder unter Kalziumkanalblocker-Therapie (Gruppe 1.5.), da im Verlauf eine erneute Rechtsherzkatheteruntersuchung, jedoch kein Vasoreagibilitätstest, angefertigt wurde. Bereits die Rechtsherzkatheteruntersuchung zeigte eine hämodynamische Besserung auf. Bei beiden Patienten lag der mittlere pulmonalarterielle Druck im Normbereich bei 15 und 16 mmHg. Zudem besserte sich die WHO-Funktionsklasse von Stadium III auf II beziehungsweise Stadium III auf I. Ein Wiederholungstest wurde ein Jahr und drei Monate nach der Erstdiagnose durchgeführt, während die zweite Rechtsherzkatheteruntersuchung des anderen Patienten sechs Jahre nach der Erstuntersuchung stattfand. Der dritte Patient unter Langzeit-CCB-Monotherapie wies zwar stets eine gute WHO-Funktionsklasse auf (initial Stadium II, im Verlauf Stadium I), erhielt jedoch insgesamt nur eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, sodass keine Aussage über den hämodynamischen Verlauf getroffen werden konnte [10]. Bei zwei vasoresponsiven Patienten unter CCB-Therapie (25 %) wurde ein zweiter Vasoreagibilitätstest durchgeführt, der bei beiden negativ ausfiel. Weitere Informationen über die LZ-CCB-Patienten sind Tabelle 10 zu entnehmen.

**Tabelle 10: Charakterisierung der Patienten mit Langzeit-Kalziumkanalblocker-Therapie**

Angabe der Parameter als absolute und relative Werte (Prozent, N = 5) oder als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). BMI = Body-Mass-Index, IPAH = idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, KOF = Körperoberfläche, m = Meter, Max = Maximum, Min = Minimum.

Parameter	Absolute Anzahl/ MW ± SD	Prozent
Patientenanzahl	5	100
Zweiter Vasoreagibilitätstest	2	40
Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)	55,4 ± 26,4 (Min: 26; Max: 77)	
Verhältnis weiblich/ männlich	5/ 0	100/ 0
Größe in m	1,6 ± 0,1	
Gewicht in kg	59,4 ± 8,9	
BMI in kg/m <sup>2</sup>	22,9 ± 4,8	
KOF in m <sup>2</sup>	1,6 ± 0,1	
WHO-Funktionsklasse II/III bei Erstdiagnose	2/ 3	40/ 60
Status: lebt	4	80
Status: gestorben	1	20
Alter bei Tod (in Jahren)	79	



Parameter	MW ± SD
IPAH-Patienten	5 100
Δ mPAP in mmHg	16,6 ± 7,2

### 3.2.7 Funktionelle und echokardiographische Parameter der Vaso-responder

Bei den vasoresponsiven Patienten wurde der zeitliche Verlauf der funktionellen und echokardiographischen Parameter näher analysiert. Die durchschnittlichen Werte der Parameter sind Tabelle 11 zu entnehmen, während der Vergleich der Mittelwerte in

Parameter	Einheit	Initial		6 Mo		12 Mo	
		n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]
6-MWD	%	22	58,3 [31,2-83,6]	20	72,1 [49,1-89,3]	11	82,9 [59,6-88]
6-MWD	m	25	280 [147,5-390]	21	350 [190-425]	19	340 [245-440]
Borg-Skala	0 - 10	23	5 [1-9]	19	5 [2-7]	15	4 [3-7]
WHO-Fc	I/II/III/IV	28	0/4/22/2	22	2/11/9/0	21	3/10/7/1
NT-proBNP	ng/L	24	801 [313,3-1846,8]	20	357,5 [138,5-1761,5]	19	460 [138-1337]
RV-Diameter	mm	25	41 [32,8-51,4]	17	41,9 [32-45,1]	18	38,2 [33,5-49,9]
RA-Fläche	cm <sup>2</sup>	28	18 [14,7-23,8]	22	17,9 [12,2-31,6]	21	16,5 [14,7-27,2]
RV-Druckgradient	mmHg	26	57,8 [46,7-72,3]	16	55,3 [41-59,8]	13	52 [37,5-64,6]

Parameter	Einheit	Initial		6 Mo		12 Mo	
		n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]
sPAP (Echo)	mmHg	25	68 [52,2-84,1]	16	62,3 [49-70,3]	13	62 [44,5-74,6]
TAPSE	mm	28	20 [15,3-23,6]	22	23 [18,8-25,6]	21	21,6 [17,5-26,3]
DLCO	% I/S	25	67 [37,5-79,8]	20	71,5 [42,8-79,8]	17	70 [47-79,5]

Tabelle 12 vorliegt. Zur Veranschaulichung, wie viele Patienten initial, nach sechs und nach zwölf Monaten pathologische Parameter aufwiesen, dient Tabelle 13.

Die 6-Minutengehstrecke wurde zum einen als absoluter Wert in Metern als auch als Quotient der Ist-Strecke dividiert durch die Soll-Strecke erhoben. Da die Soll-Strecke nicht bei allen Patienten ermittelt wurde, liegen den Angaben in Prozent weniger Studienteilnehmer zugrunde. Nach zwölf Monaten gingen 14 von 17 Patienten (82,4 %) innerhalb der sechs Minuten weiter als zu Beginn. Sie erreichten einen Anstieg von zehn bis maximal 200 Meter. Dahingegen legten drei von 17 Vasorespondern (17,6 %) eine kürzere Strecke zurück. Dabei kam es zu einem Verlust von 71 bis 140 Meter. Die 6-Minuten-Gehstrecke lag initial im Median bei 280 Metern und stieg nach 12 Monaten auf 340 Meter an, was sich als signifikant herausstellte ( $p = 0,025$ ).

Die Borg-Skala wurde nach Durchführung des 6-Minuten-Gehtests ermittelt und gibt das Dyspnoeempfinden auf einer Skala von 0 – 10 an. Initial lag der Wert im Median bei fünf von maximal zehn. Nach zwölf Monaten zeigte sich eine nicht signifikante Abnahme der Belastungsluftnot auf 4/ 10 ( $p = 0,723$ ).

Bei allen 28 Vasorespondern wurde die WHO-Funktionsklasse bei Diagnosestellung dokumentiert. Initial wiesen die meisten Vasoresponder (78,6 %) die WHO-Funktionsklasse III auf. Vier der 28 Patienten (14,3 %) wurden bei Diagnosestellung der WHO-Funktionsklasse II und zwei Patienten (7,1 %) der WHO-Funktionsklasse IV zugeordnet. Bei der ersten Verlaufskontrolle nach sechs Monaten wiesen 9,1 % der Vasoresponder Grad I, 50 % Grad II und 40,9 % der Patienten Grad III auf. Nach zwölf Monaten lag bei 14,3 % WHO-Funktionsklasse I, bei 47,6 % WHO-Funktionsklasse II, bei 33,3 % WHO-Funktionsklasse III und bei 4,8 % WHO-Funktionsklasse IV vor. Im Zuge der ersten Verlaufskontrolle nach sechs Monaten verbesserte sich bei zwölf Patienten (54,5 %) die WHO-Funktionsklasse. Bei acht Patienten (36,4 %) blieb das Stadium gleich, während zwei Patienten (9,1 %) eine Verschlechterung aufwiesen. Bei sechs der 28 Patienten (21,4 %) gab es entweder keine Verlaufskontrolle oder keine Erfassung der WHO-Klasse. Im Vergleich der ersten Verlaufskontrolle sechs Monate nach Diagnosestellung mit der zweiten Kontrolle nach zwölf Monaten zeigte sich eine Besserung der Symptomatik bei drei Patienten (14,3 %) sowie eine Zunahme der Beeinträchtigung bei zwei Patienten (9,5 %). 16 Patienten (76,2 %) wiesen keine Veränderung des Stadiums auf. Bei sieben Vasorespondern (25 %) lagen keine Daten vor. Im Verlauf sah man eine signifikante Besserung der WHO-Funktionsklasse ( $p = 0,007$ ).

Der Laborparameter NT-proBNP wies keine Normalverteilung auf und divergierte stark. Es wurden Werte von 138 ng/L bis 1846,8 ng/L gemessen. Bei Erstdiagnose wiesen 21 von 24 Patienten (87,5 %) einen erhöhten Wert von über 125 ng/L auf. Bei der Zwölf-Monats-Kontrolle lag bei 15 von 19 Patienten (78,9 %) ein pathologischer Wert vor.

Mittels Echokardiographie wurde bei den Vasorespondern der rechtsventrikuläre Durchmesser gemessen. Bei Diagnosestellung lag der Durchmesser des rechten Ventrikels bei 41 [32,8-51,4] mm. Initial wiesen zwölf Patienten (48 %) einen vergrößerten rechten

Ventrikel auf. Nach sechs Monaten waren es noch neun Patienten (52,9 %). Bei vier Vasorespondern wurde der rechte Ventrikel schmaler, der Durchmesser lag jedoch noch über dem Grenzwert. Nach zwölf Monaten fand man bei acht Patienten (44,4 %) einen erhöhten Wert. Davon erzielten zwei Patienten eine Abnahme – der Wert lag jedoch weiterhin im pathologischen Bereich. Der Rückgang des rechtsventrikulären Durchmessers erwies sich nach zwölf Monaten als signifikant ( $p = 0,032$ ).

Initial betrug die Fläche des rechten Atriums bei 15 von 28 Vasorespondern (53,6 %) mehr als  $18 \text{ cm}^2$ , was als vergrößert gilt. Nach sechs Monaten wiesen elf von 22 Untersuchten (50 %) und nach zwölf Monaten neun von 21 Patienten (42,9 %) einen vergrößerten rechten Vorhof auf. Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant ( $p = 0,368$ ).

Sowohl der mittels Echokardiographie ermittelte rechtsventrikuläre Druckgradient als auch der systolische pulmonalarterielle Druck war bei allen drei Untersuchungen erhöht, sank jedoch nach zwölf Monaten auf signifikant niedrigere Werte ( $p = 0,032$  bzw.  $0,024$ ).

Initial wies die Hälfte der Responder eine erniedrigte TAPSE auf. Eine Normalisierung des Wertes zeigte sich im Verlauf bei fünf dieser Patienten (35,7 %). Insgesamt handelte es sich um eine signifikante Besserung. Nach sechs und nach zwölf Monaten war die Auslenkung des Trikuspidalrings signifikant gestiegen ( $p = 0,044$ ,  $p = < 0,05$ ).

Die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität verbesserte sich im Laufe eines Jahres. Der Anstieg erwies sich als nicht signifikant. Im Rahmen der Erstuntersuchung fand man bei 19 von 25 Patienten (76 %) eine eingeschränkte Diffusionskapazität von  $< 80 \%$ . Bei der ersten und zweiten Verlaufskontrolle waren es in etwa ähnlich viele Patienten (75 % und 76,5 %), die eine erniedrigte Diffusionskapazität aufwiesen.

Zur graphischen Veranschaulichung der funktionellen und echokardiographischen Parameter im Verlauf dienen Abbildung 7 und Abbildung 8.

**Tabelle 11: Funktionelle und echokardiographische Parameter der Vaso-responder im Verlauf**

Bei erstem Rechtsherzkatheter (Initial), nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Angabe der Häufigkeit (WHO-Fc) als absolute Zahl. Angabe der Parameter als Median und Interquartilsabstand (IQR). Angabe der Patientenzahl (N = 28). Mo = Monat, 6-MWD = 6-Minutengehtest, m = Meter, Fc = Funktionsklasse, RV = rechtsventrikulär, RA = rechtsatrial, sPAP = systolischer pulmonalerarterieller Druck, TAPSE = Auslenkung des Trikuspidalrings während der Systole, Echo = Echokardiographie, DLCO = Diffusionskapazität der Lunge.

Parameter	Einheit	Initial		6 Mo		12 Mo	
		n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]
6-MWD	%	22	58,3 [31,2-83,6]	20	72,1 [49,1-89,3]	11	82,9 [59,6-88]
6-MWD	m	25	280 [147,5-390]	21	350 [190-425]	19	340 [245-440]
Borg-Skala	0 - 10	23	5 [1-9]	19	5 [2-7]	15	4 [3-7]
WHO-Fc	I/II/III/IV	28	0/4/22/2	22	2/11/9/0	21	3/10/7/1
NT-proBNP	ng/L	24	801 [313,3-1846,8]	20	357,5 [138,5-1761,5]	19	460 [138-1337]
RV-Diameter	mm	25	41 [32,8-51,4]	17	41,9 [32-45,1]	18	38,2 [33,5-49,9]
RA-Fläche	cm <sup>2</sup>	28	18 [14,7-23,8]	22	17,9 [12,2-31,6]	21	16,5 [14,7-27,2]
RV-Druckgradient	mmHg	26	57,8 [46,7-72,3]	16	55,3 [41-59,8]	13	52 [37,5-64,6]

Parameter	Einheit	Initial		6 Mo		12 Mo	
		n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]
sPAP (Echo)	mmHg	25	68 [52,2-84,1]	16	62,3 [49-70,3]	13	62 [44,5-74,6]
TAPSE	mm	28	20 [15,3-23,6]	22	23 [18,8-25,6]	21	21,6 [17,5-26,3]
DLCO	% I/S	25	67 [37,5-79,8]	20	71,5 [42,8-79,8]	17	70 [47-79,5]

**Tabelle 12: Signifikanzwerte der funktionellen und echokardiographischen Parameter der Vaso-responder im Verlauf**

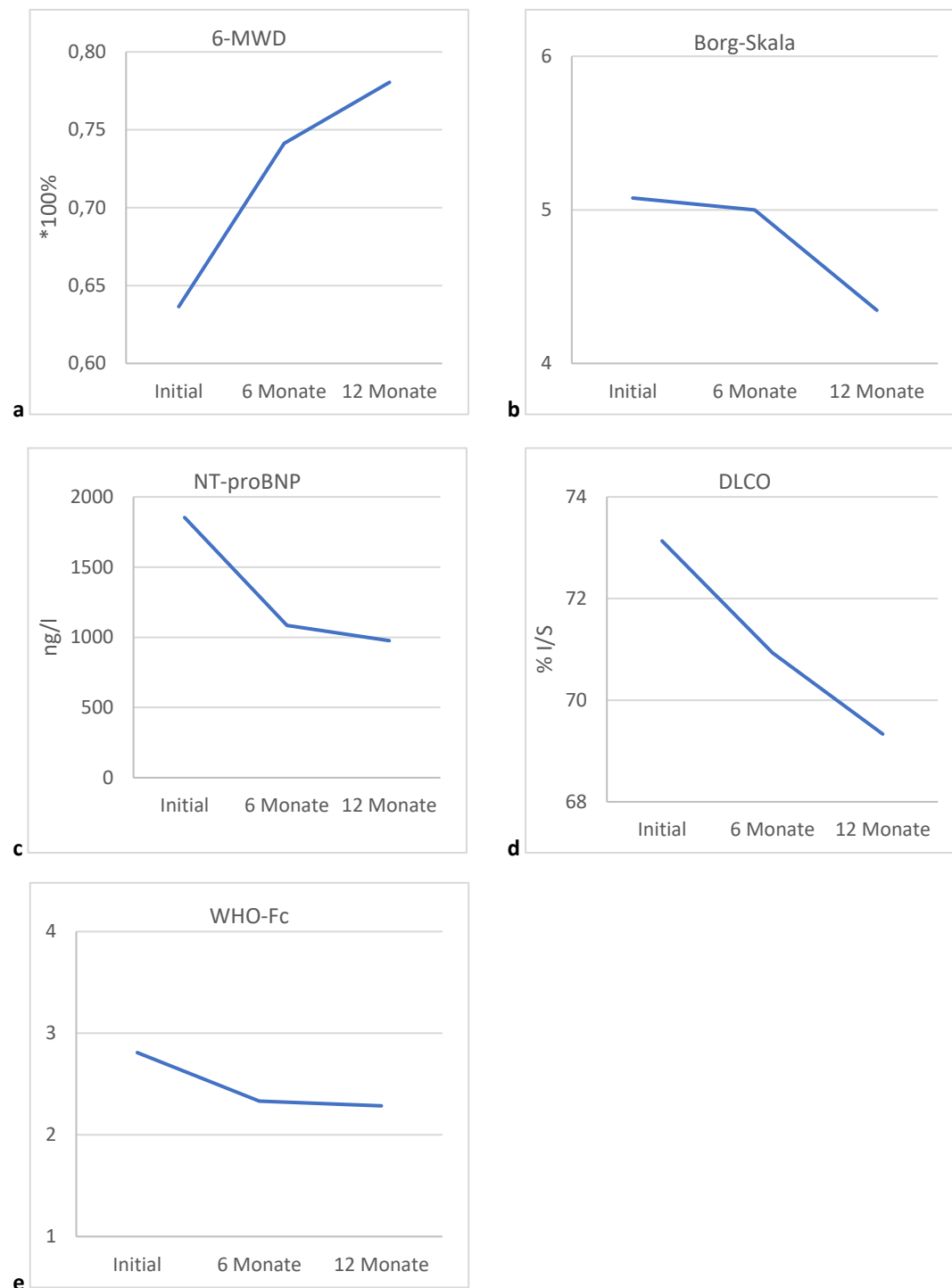
Angabe der Patientenzahl (n) und des Signifikanzniveaus (p) nach Anwendung des Friedman-Tests. P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. Mo = Monat, 6-MWD = 6-Minutengehtest, , Fc = Funktionsklasse, RV = rechtsventrikulär, RA = rechtsatrial, sPAP = systolischer pulmonalerarterieller Druck, TAPSE = Auslenkung des Trikuspidalrings während der Systole, Echo = Echokardiographie, DLCO = Diffusionskapazität der Lunge.

Parameter	Einheit	n	p	p (0-6 Mo.)	p (0-12 Mo.)	p (6-12 Mo.)
6-MWD	m	17	<b>0,025</b>	0,119	<b>0,030</b>	1,000
6-MWD	%	9	0,121			
Borg -Skala	0 - 10	13	0,723			
WHO-Fc	I - IV	21	<b>0,007</b>	0,135	<u>0,092</u>	1,000
NT-pro BNP	ng/L	16	0,305			
RV-Diameter	mm	14	<b>0,016</b>	<u>0,070</u>	<b>0,032</b>	>1,000
RA-Fläche	cm <sup>2</sup>	21	0,368			
RV-Druckgradient	mmHg	13	<b>0,037</b>	0,350	<b>0,032</b>	0,980
sPAP (Echo)	mmHg	12	<b>0,028</b>	0,307	<b>0,024</b>	0,922
TAPSE	mm	21	<u>0,067</u>			
DLCO	% I/S	15	0,813			

**Tabelle 13: Häufigkeit pathologischer Werte ausgewählter echokardiographischer und funktioneller Parameter der Vasoresponder im Verlauf**

Bei erstem Rechtsherzkatheter (Initial), nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Angabe der Patientenzahl (n) als absolute und relative Werte (in Prozent). Gesamtpatientenzahl (N = 28). RV = rechtsventrikulär, RA = rechtsatrial, TAPSE = Auslenkung des Trikuspidalrings während der Systole, DLCO = Diffusionskapazität der Lunge.

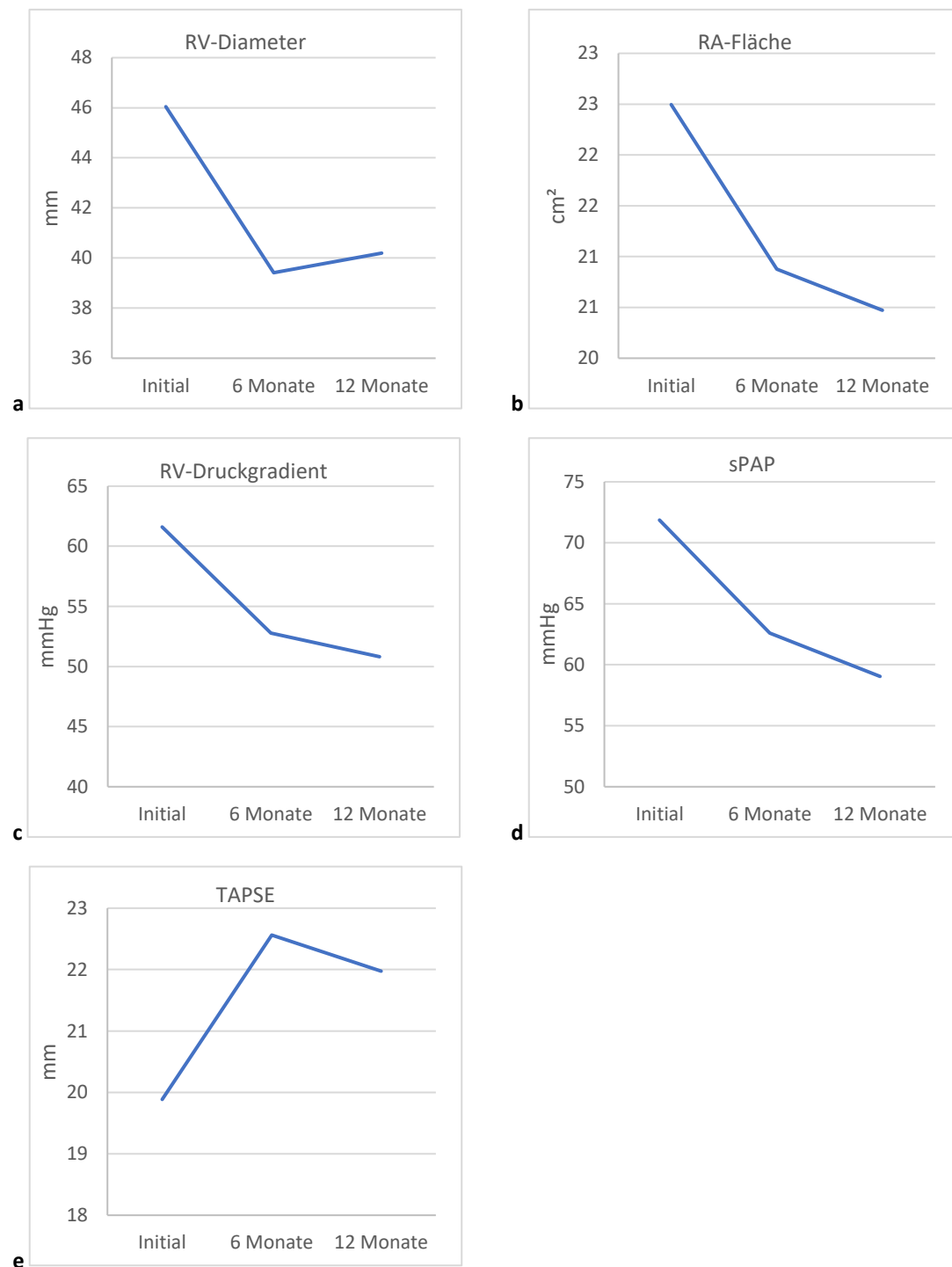
Parameter	Grenzwert	Initial		6 Monate		12 Monate	
		n	%	n	%	n	%
NT-pro BNP	< 125 ng/L	3	12,5	4	20	4	21,1
	≥ 125 ng/L	21	87,5	16	80	15	78,9
RV-Diameter	< 42 mm	13	52	8	47,1	10	55,6
	≥ 42 mm	12	48	9	52,9	8	44,4
RA-Fläche	< 18 cm <sup>2</sup>	13	46,4	11	50	12	57,1
	≥ 18 cm <sup>2</sup>	15	53,6	11	50	9	42,9
TAPSE	≤ 20 mm	15	53,6	8	36,4	8	38,1
	> 20 mm	13	46,4	14	63,6	13	61,9
DLCO	< 80 %	19	76	15	75	13	76,5
	≥ 80 %	6	24	5	25	4	23,5



**Abbildung 7: Graphische Darstellung der funktionellen Parameter der Vaso-responder im Verlauf (a-e)**

Bestimmung zum Zeitpunkt des ersten Rechtsherzkatheters (Initial) sowie nach 6 und 12 Monaten.

- |    |  |    |   |
|----|--|----|---|
| a. | 6-Minutengehstest (6-MWD) in *100% Ist/Soll. | d. | Kohlenmonoxid Transferfaktor in % Ist/Soll. |
| b. | Borg-Skala.                                  | e. | WHO-Funktionsklasse (WHO-Fc).               |
| c. | NT-proBNP in ng/l.                           |    |   |



**Abbildung 8: Graphische Darstellung der echokardiographischen Parameter der Vasoresponder im Verlauf (a-e)**

Bestimmung zum Zeitpunkt des ersten Rechtsherzkatheters (Initial), nach 6 und 12 Monaten.

- rechtsventrikulärer basaler Diameter (RV-Diameter) in mm.
- rechtsatriale Fläche (RA-Fläche) in cm<sup>2</sup>.
- maximaler rechtsventrikulärer Druckgradient (RV-Druckgradient) in mmHg.
- systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP) in mmHg.
- systolisch-diastolische Auslenkung des Trikuspidalklappenrings (TAPSE) in mm.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob es signifikante Unterschiede zwischen der IHD-PAH- und NON-IHD-PAH-Population in Bezug auf funktionelle und echokardiographische Werte gab, vergleiche Tabelle 14. Vergleich man die funktionellen Parameter der IHD-PAH-Patienten mit den NON-IHD-PAH-Patienten, stellte sich heraus, dass die Ergebnisse der Borg-Skala bei den IHD-PAH-Patienten initial tendenziell geringer waren. Signifikant niedrigere Werte zeigten sich für den bei Diagnosestellung echokardiographisch gemessenen rechtsventrikulären Druckgradienten bei den IHD-PAH-Patienten; bei der sechsmonatigen Kontrolle sah man diesbezüglich eine Tendenz. Auch der systolische pulmonalarterielle Druck war bei den IHD-PAH-Patienten initial tendenziell niedriger. Der echokardiographisch ermittelte systolische pulmonalarterielle Druck wies bei den IHD-PAH-Patienten tendenziell niedrigere Werte auf. Bezüglich der Diffusionskapazität sah man bei den IHD-PAH-Patienten nach zwölf Monaten einen Trend für höhere Werte.

**Tabelle 14: Funktionelle und echokardiographische Parameter im Verlauf bei IHD-PAH-Patienten und NON-IHD-PAH-Patienten im Vergleich**

Angabe der Parameter als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) initial, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Angabe von Anzahl (n) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. Angabe der Patientenanzahl (n = 28). Mo = Monat, 6-MWD = 6-Minutengehtest, m = Meter, Fc = Funktionsklasse, RV = rechtsventrikulär, RA = rechtsatrial, sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck, TAPSE = Auslenkung des Trikuspidalrings während der Systole, Echo = Echokardiographie, DLCO = Diffusionskapazität der Lunge.

Parameter	Einheit		IHD-PAH		NON-IHD-PAH		p
			n		n		
6-MWD	m	Initial	18	303 [167,5-400,3]	7	210 [90-350]	0,297
		6 Monate	16	335 [202,5-417,5]	5	380 [81,5-475]	0,968
		12 Monate	13	345 [315-452,5]	6	263 [104-455]	0,210
6-MWD	*100%	Initial	16	67,7 [38-88,7]	6	38,4 [17,4-60,1]	0,115
		6 Monate	15	73,9 [58,8-89,4]	5	70,2 [18,6-90,3]	0,612
		12 Monate	7	82,9 [72,3-97,5]	4	72,3 [25,1-85,3]	0,315
Borg-Skala	0 - 10	Initial	18	4 [1-7]	5	9 [4,5-9]	<u>0,094</u>
		6 Monate	14	4,5 [1,8-7,5]	5	5 [2-8,5]	0,823
		12 Monate	9	3 [1,8-7]	6	4,5 [2,3-9,3]	0,456
WHO-Fc	I/II/III/IV	Initial	20	0/3/16/1	8	0/1/6/1	0,746
		6 Monate	16	2/7/7/0	6	0/4/2/0	0,971
		12 Monate	15	2/7/5/1	6	1/3/2/0	0,733
NT-proBNP	ng/L	Initial	18	998,5 [304,5-1985]	6	801 [448,5-1191,3]	0,581
		6 Monate	15	390 [167-1937]	5	254 [83,5-851]	0,230
		12 Monate	13	474 [186,5-1882]	6	419,5 [59,5-926,8]	0,323
RV-Diameter	mm	Initial	17	41 [32,3-51,4]	8	46,6 [34,5-51,8]	0,511
		6 Monate	12	41,95 [32,7-45]	5	34 [28,5-53]	0,799
		12 Monate	12	38,2 [32,5-47,8]	6	42,6 [33-53,8]	0,553



Parameter	Einheit		IHD-PAH		NON-IHD-PAH		p
			n		n		
RA-Fläche	cm <sup>2</sup>	Initial	20	18 [14,7-25,6]	8	17,8 [15,1-22,2]	0,901
		6 Monate	16	17,9 [12,2-32-5]	6	16,9 [11,2-27,8]	0,802
		12 Monate	15	16 [14,7-28,1]	6	18,1 [11,1-23,8]	0,910
RV-Druckgradient	mmHg	Initial	19	57 [43,5-70]	7	73 [56,4-93]	<b>0,041</b>
		6 Monate	13	50 [39,5-58-3]	3	63	<u>0,082</u>
		12 Monate	10	54,5 [37,8-69,5]	3	44,5	0,469
sPAP (Echo)	mmHg	Initial	18	64,8 [50,7-78,8]	7	83 [61,4-98]	<u>0,085</u>
		6 Monate	13	62 [49-68]	3	68	0,296
		12 Monate	10	64,5 [45,3-75,4]	3	49,5	0,371
TAPSE	mm	Initial	20	20 [15,5-22,5]	8	20,8 [14,6-27,8]	0,709
		6 Monate	16	22,5 [18,3-26,5]	6	24 [19,5-26,3]	0,590
		12 Monate	15	20,7 [18,3-26,5]	6	23,7 [16,5-26,3]	0,850
DLCO	% I/S	Initial	18	67,5 [41,8-81,3]	7	60 [33-76]	0,495
		6 Monate	15	73 [51-81]	5	57 [22-77,5]	0,266
		12 Monate	12	74 [57-85,3]	5	53 [26,5-73]	<u>0,082</u>

Um festzustellen, ob sich die funktionellen und echokardiographischen Parameter im Verlauf bei den IHD-PAH- und den NON-IHD-PAH-Patienten unterschiedlichen Ausmaßes veränderten, untersuchte man die Differenz der Parameter im Verlauf zwischen den beiden Gruppen auf Signifikanz. Hierbei beobachtete man, dass der rechtsventrikuläre Druckgradient innerhalb eines Jahres bei den NON-IHD-PAH-Patienten signifikant stärker sank ( $p = 0,007$ ), als bei den IHD-PAH-Patienten. Auch der mittels Echokardiographie bestimmte systolische pulmonalarterielle Druck sank nach zwölf Monaten bei den NON-IHD-PAH Patienten signifikant mehr ( $p = 0,012$ ). Ansonsten ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen, siehe Tabelle 15.

**Tabelle 15: Veränderung der funktionellen und echokardiographischen Parameter im Verlauf (Therapieansprechen) bei IHD-PAH-Patienten und NON-IHD-PAH-Patienten im Vergleich**

Berechnung der positiven oder negativen Veränderung der Parameter im Verlauf. Test auf Signifikanz zwischen den Veränderungen bei IHD-PAH- und NON-IHD-PAH Patienten. Positive Werte sprechen für eine Zunahme im Verlauf. Negative Werte sprechen für eine Abnahme im Verlauf. Angabe der Parameter als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) initial (bei Erstdiagnose), nach 6 Monaten und nach 12 Monaten. Angabe von Anzahl (n) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. Angabe der Patientenanzahl (n = 28). Mo = Monat, 6-MWD = 6-Minutengehtest, m = Meter, Fc = Funktionsklasse, RV = rechtsventrikulär, RA = rechtsatrial, sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck, TAPSE = Auslenkung des Trikuspidalrings während der Systole, Echo = Echokardiographie, DLCO = Diffusionskapazität der Lunge.

Parameter	Einheit		IHD-PAH		NON-IHD-PAH		p-Wert
			n	MW $\pm$ SD	n	MW $\pm$ SD	
6-MWD	m	$\Delta$ Initial - 6 Mo.	15	23,53 $\pm$ 96,62	5	67,60 $\pm$ 52,69	0,349
		$\Delta$ Initial - 12 Mo.	12	55,92 $\pm$ 98,11	5	34,20 $\pm$ 120,24	0,702

Parameter	Einheit		IHD-PAH		NON-IHD-PAH		p-Wert
			n	MW ± SD	n	MW ± SD	
6-MWD	*100%	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	13	25,62 ± 66,15	5	-33,40 ± 108,59	0,175
		Δ Initial - 6 Mo.	12	0,05 ± 0,29	4	0,12 ± 0,11	0,642
		Δ Initial - 12 Mo.	6	0,12 ± 0,45	3	0,19 ± 0,20	0,818
Borg-Skala	0 - 10	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	7	0,03 ± 0,17	3	0,05 ± 0,09	0,829
		Δ Initial - 6 Mo.	14	0,64 ± 2,68	4	-1,25 ± 2,22	0,217
		Δ Initial - 12 Mo.	9	-0,50 ± 3,45	4	-1,25 ± 3,20	0,719
NT-proBNP	ng/L	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	9	-0,94 ± 2,96	5	0,20 ± 1,92	0,456
		Δ Initial - 6 Mo.	14	-1249,14 ± 2659,22	4	-216,75 ± 737,97	0,462
		Δ Initial - 12 Mo.	12	-1095,50 ± 2717,15	5	-181,40 ± 655,26	0,476
RV-Diameter	mm	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	13	-140,62 ± 669,22	5	31,80 ± 97,19	0,581
		Δ Initial - 6 Mo.	10	-3,97 ± 11,58	5	-7,92 ± 7,54	0,504
		Δ Initial - 12 Mo.	11	-3,87 ± 9,04	6	-3,85 ± 9,68	0,996
RA-Fläche	cm <sup>2</sup>	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	10	-1,30 ± 5,02	5	2,42 ± 3,76	0,169
		Δ Initial - 6 Mo.	16	-0,85 ± 5,05	6	-2,68 ± 4,41	0,446
		Δ Initial - 12 Mo.	15	-1,74 ± 4,73	6	-2,73 ± 3,76	0,656
RV-Druckgradient	mmHg	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	15	-0,54 ± 3,50	6	-0,05 ± 3,87	0,779
		Δ Initial - 6 Mo.	13	-8,19 ± 12,91	3	-20,69 ± 15,18	0,163
		Δ Initial - 12 Mo.	10	-2,48 ± 18,09	3	-38,52 ± 3,89	<b>0,007</b>
sPAP (Echo)	mmHg	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	10	2,78 ± 12,40	3	-17,83 ± 18,51	<b>0,043</b>
		Δ Initial - 6 Mo.	12	-8,37 ± 13,18	3	-20,69 ± 15,18	0,181
		Δ Initial - 12 Mo.	9	-4,25 ± 18,72	3	-38,52 ± 3,89	<b>0,012</b>
TAPSE	mm	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	10	0,78 ± 12,80	3	-17,83 ± 18,51	<u>0,069</u>
		Δ Initial - 6 Mo.	16	3,12 ± 4,69	6	1,53 ± 4,02	0,474
		Δ Initial - 12 Mo.	15	2,81 ± 3,85	6	0,28 ± 2,40	0,154
DLCO	% l/S	Δ 6 Mo. - 12 Mo.	15	-0,32 ± 4,79	6	-1,25 ± 2,33	0,658
		Δ Initial - 6 Mo.	14	1,14 ± 14,82	4	-3,25 ± 2,36	0,571
		Δ Initial - 12 Mo.	12	-3,00 ± 13,61	4	-7,00 ± 0,82	0,575
		Δ 6 Mo. - 12 Mo.	12	-0,92 ± 9,26	4	-2,50 ± 3,87	0,749

### 3.2.8 Zweiter Vasoreagibilitätstest der Vasoresponder

Im Verlauf erhielten drei der 28 Vasorespondern (10,7 %) eine zweite Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Vasoreagibilitätstest. Der mittlere pulmonalarterielle Druck vor dem Vasoreagibilitätstest stieg im Vergleich zur ersten Untersuchung an. Nur der pulmonale Gefäßwiderstandsindex sank auf einen signifikant niedrigeren Wert. Post-VRT zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Vergleicht man die Differenz der jeweiligen Parameter des ersten und zweiten Rechtsherzkatheters beziehungsweise Vasoreagibilitätstests miteinander, zeigten sich sowohl im Vorzeichen- als auch im Wilcoxon-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### 3.2.9 Hämodynamische Parameter der Vasoresponder im Verlauf

16 Vasoresponder (57,1 %) erhielten im Verlauf eine zweite Rechtsherzkatheteruntersuchung. Die Ergebnisse der hämodynamischen Parameter sind in Tabelle 16 dargestellt. Zur Auswertung der Vasoreagibilitätstests wurden bei einigen Patienten Rechtsherzkatheter ohne VRT, die sie eventuell vor oder zwischen Rechtsherzkathetern mit VRT hatten, vernachlässigt. Um den Verlauf der prä-VRT-Werte zu beleuchten, wurden drei Rechtsherzkatheter analysiert, bei dem kein Vasoreagibilitätstest durchgeführt wurde.

**Tabelle 16: Vergleich hämodynamischer Parameter des ersten und zweiten Rechtsherzkatheters von Vasorespondern**

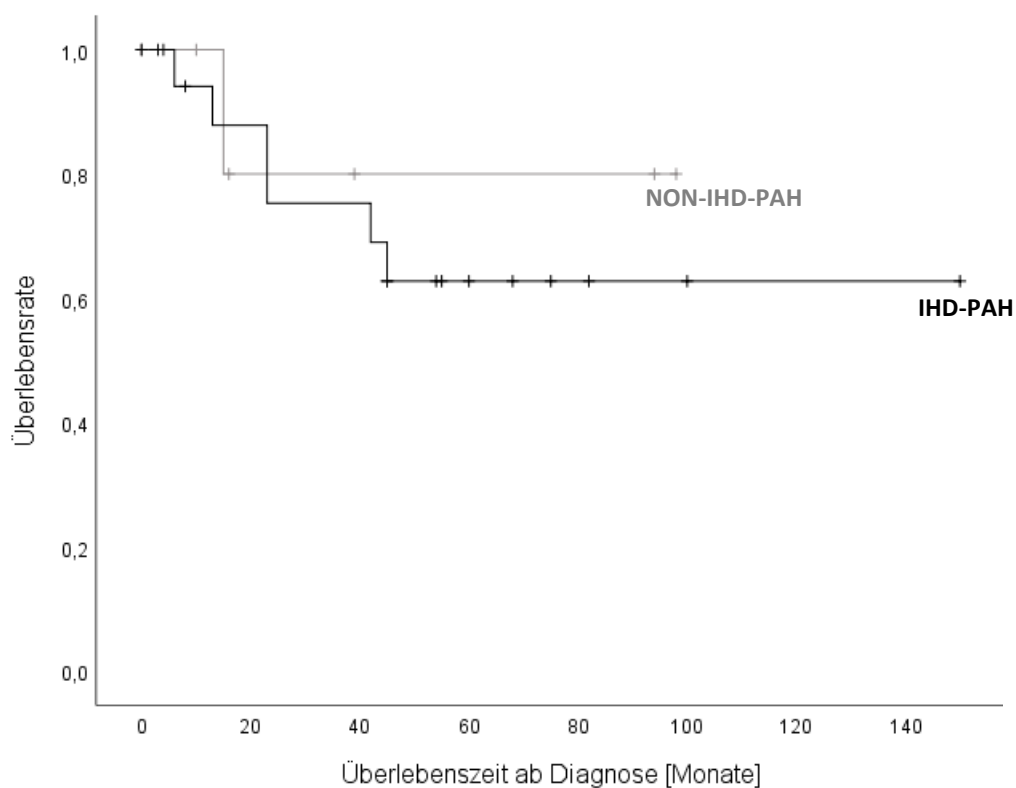
Angabe der Werte in Ruhe als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Angabe von Anzahl (n) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. N = 16.

PRÄ-VRT		1. RHK		2. RHK		
Parameter	Einheit	n	MW ± SD	n	MW ± SD	p
Größe	m	16	1,66 ± 0,09	16	1,65 ± 0,09	
Gewicht	kg	16	84,74 ± 26,98	16	83,83 ± 28,36	
BMI	kg/m <sup>2</sup>	16	30,69 ± 8,73	16	30,41 ± 9,08	
KOF	m <sup>2</sup>	16	1,95 ± 0,33	16	1,94 ± 0,35	
sBP	mmHg	15	146,7 ± 28,4	16	131,0 ± 21,0	0,594
dBp	mmHg	15	76,3 ± 15,1	16	69,5 ± 8,6	0,446
mBP	mmHg	15	98,8 ± 20,4	16	88,8 ± 9,4	<b>0,015</b>
HF	bpm	16	81,1 ± 16,0	16	73,7 ± 7,1	<u>0,093</u>
SaO <sub>2</sub>	%	14	93,6 ± 4,7	15	96,3 ± 3,2	<u>0,079</u>
SVO <sub>2</sub>	%	16	66,1 ± 6,5	14	69,0 ± 7,3	<u>0,053</u>
ZVD	mmHg	14	8,3 ± 4,4	14	6,5 ± 3,9	<u>0,060</u>
sPAP	mmHg	16	61,6 ± 11,4	16	57,9 ± 20,4	0,177
dPAP	mmHg	16	26,4 ± 6,6	16	22,4 ± 8,8	<u>0,069</u>
mPAP	mmHg	16	41,2 ± 7,0	16	35,8 ± 12,5	0,270
PCWP	mmHg	16	10,3 ± 3,2	16	11,3 ± 6,7	<u>0,064</u>
TPG	mmHg	16	30,9 ± 6,5	16	24,6 ± 10,8	<b>0,039</b>
DPG	mmHg	16	16,1 ± 6,2	16	11,2 ± 7,0	0,532
HZV	l/min	16	5,2 ± 1,4	16	5,7 ± 1,5	<b>0,011</b>
HI	l/min/m <sup>2</sup>	16	2,7 ± 0,7	16	3,1 ± 0,9	<b>0,021</b>
PVR	WU	16	6,7 ± 3,2	16	4,6 ± 2,4	<u>0,082</u>
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	16	1015,7 ± 403,0	16	716,8 ± 392,9	<u>0,057</u>
PP	mmHg	16	35,3 ± 11,0	16	35,4 ± 13,8	<b>0,014</b>
SVI	ml/m <sup>2</sup>	16	34,4 ± 9,4	16	41,7 ± 11,2	<b>0,012</b>
PAC	ml/mmHg	16	2,1 ± 1,0	16	2,7 ± 1,9	0,941
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	14	1427,4 ± 466,4	14	1330,8 ± 470,2	<b>0,007</b>
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	14	2720,8 ± 717,0	14	2493,0 ± 844,0	0,122

Im Vergleich zum ersten Rechtsherzkatheter sank der mittlere systemarterielle Druck beim zweiten RHK signifikant ( $p = 0,015$ ). Eine tendenzielle Besserung bei  $p < 0,1$  zeigten die Herzfrequenz, die arterielle Sauerstoffsättigung, die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, der zentrale Venendruck, der diastolische pulmonalarterielle Druck und der pulmonale Gefäßwiderstand(-index). Der transpulmonale Druckgradient, das Herzzeitvolumen, der Herzindex, die pulmonalarterielle Druckamplitude, der Schlagvolumenindex sowie der systemische Gefäßwiderstand besserten sich signifikant.

### 3.2.10 Überleben der Vasoressponder

Von 28 Vasoresspondern sind im Beobachtungszeitraum sieben Patienten (25 %) im durchschnittlichen Alter von 80 Jahren verstorben. Darunter waren fünf Frauen. Sie starben im mittleren Alter von  $80 \pm 6$  Jahren. Von den männlichen Vasoresspondern waren zwei (20 %) nicht mehr am Leben (Tod mit  $80 \pm 1,4$  Jahren). Zwei Patienten fielen in die Kategorie „Lost to Follow-Up“. Im Folgenden veranschaulichen Überlebenskurven nach Kaplan-Meier die Überlebensraten.



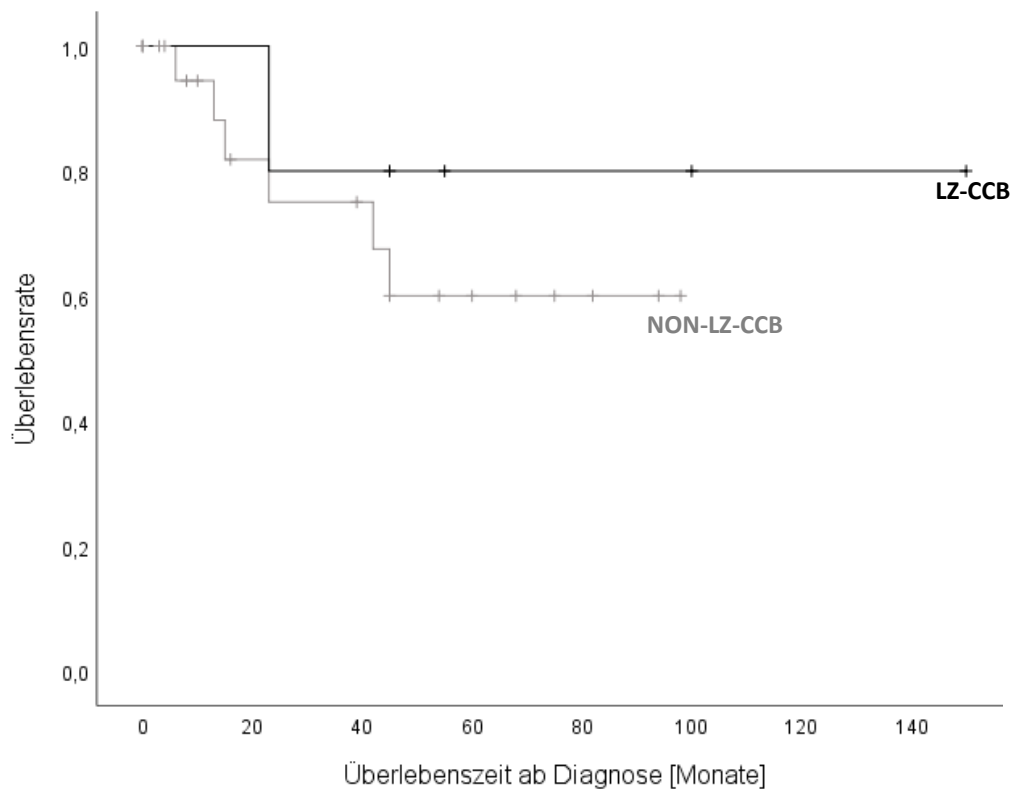
**Abbildung 9: Überleben der Vasoressponder: Patienten mit IHD-PAH vs. Patienten mit NON-IHD-PAH**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Diagnosestellung in Monaten. Log-Rank = 0,686.

$N(\text{IHD-PAH}) = 20$ .  $N(\text{NON-IHD-PAH}) = 8$ . IHD-PAH = idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie.

Abbildung 9 zeigt die Überlebenskurve der vasoressponsiven IHD-PAH- und NON-IHD-PAH-Patienten. Sechs der 20 IHD-PAH-Patienten (30 %) und einer von acht NON-IHD-PAH-Patienten (12,5 %) verstarben im Beobachtungszeitraum. Nach einem Jahr lebten noch 94,1 % der IHD-PAH-Patienten und 80 % der NON-IHD-PAH-Patienten. Der Unterschied war nicht signifikant (Log-Rank = 0,686).

In Abbildung 10 ist das Überleben der Vasoresponder mit und ohne Langzeit-CCB-Therapie als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Von fünf Patienten, die langfristig einen Kalziumkanalantagonisten einnahmen, starb im Studienzeitraum einer (20 %), während sechs der 23 Patienten ohne LZ-CCB-Therapie starben (26,1 %). Zwei Jahre nach Diagnosestellung lebten 80 % der LZ-CCB-Patienten und 75 % der NON-LZ-CCB-Patienten. Es fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil für LZ-CCB-Patienten.



**Abbildung 10: Überleben der Vasoresponder: Langzeitkalziumkanalblocker-Therapie versus NON-Langzeitkalziumkanalblocker-Therapie**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Diagnosestellung in Monaten. LZ-CCB = Langzeiteinnahme von Kalziumkanalantagonisten. N(LZ-CCB) = 5, N(NON-LZ-CCB) = 23. Log-Rank = 0,434.

### 3.3 IHD-PAH vs. NON-IHD-PAH bei Patienten mit Vasoreagibilitätstest

In den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, nur von Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder medikamenten- oder toxininduzierter pulmonaler arterieller Hypertonie (IHD-PAH-Patienten) einen Vasoreagibilitätstest durchzuführen [8]. In vorliegender Studienpopulation erhielten jedoch auch Patienten anderer PH-Gruppen einen Vasoreagibilitätstest. 127 der 266 vasoresponsiven Patienten fielen in die IHD-Kategorie (47,7 %). Bei 139 Patienten (52,3 %) lag dagegen keine klassische Indikation vor. Diese Patienten wurden im Folgenden als NON-IHD-PAH-Patienten bezeichnet.

Im IHD-Kollektiv wiesen 20 der 127 Patienten (15,7 %) einen positiven Vasoreagibilitätstest auf. Wohingegen sich nur acht der 139 NON-IHD-PAH-Patienten (5,8 %) als vasoresponsiv herausstellten. Weitere Informationen über die beiden Gruppen findet man in Tabelle 17.

**Tabelle 17: Charakterisierung der IHD-PAH- und NON-IHD-PAH-Patienten mit Vasoreagibilitätstest**

Angabe der Parameter als absoluten und relativen Wert (Prozent, N = 28) oder als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). BMI = Body-Mass-Index, IHD-PAH = idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte pulmonaler arterielle Hypertonie, Max = Maximum, Min = Minimum.

	IHD-PAH	NON-IHD-PAH	Prozent
Patientenanzahl	127	139	47,7/ 52,3
Vasoresponder	20	8	15,7/ 5,8
Rechtsherzkatheter pro Patient	2,0 ± 1,1	1,9 ± 1,3	
Zweiter Vasoreagibilitätstest	11	6	8,7/ 4,3
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	69,2 ± 12,6 (Min: 16; Max: 89)	67 ± 12,2 (Min: 22; Max: 88)	
Verhältnis weiblich/ männlich	82/45	89/50	64,6/35,4   64/36
Größe w/m in m	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	
Gewicht w/m in kg	77,5 ± 20,7	78,3 ± 20	
BMI w/m in kg/m <sup>2</sup>	28,1 ± 5,7	28,4 ± 6,1	
KOF w/m in m <sup>2</sup>	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,3	
WHO-Funktionsklasse I/II/III/IV (initial)	1/22/95/7 (n=125)	1/26/93/14 (n=134)	1/17/75/6   1/19/67/10
Status: lebt	61	66	48/47,5
Status: gestorben	59	42	46,5/30,2
Status: Lost to follow-up	7	31	5,5/22,3
Alter bei Tod (in Jahren)	74,8 ± 10,2 (Min: 31; Max: 88)	72,6 ± 9,5 (Min: 51; Max: 93)	

### 3.3.1 Hämodynamik: IHD-PAH

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden vasoresponsive und non-vasoresponsive Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonaler arterieller Hypertonie hinsichtlich der Anthropometrie und Hämodynamik miteinander verglichen. In Bezug auf Größe, Gewicht, BMI und Körperoberfläche zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die hämodynamischen Parameter vor Durchführung des Vasoreagibilitätstest wichen kaum voneinander ab. Nach dem Vasoreagibilitätstest zeigten sich bei den vasoresponsiven Patienten Werte, die signifikant niedriger waren. Dazu zählte der zentrale Venendruck, der pulmonalarterielle Druck, der transpulmonale Druckgradient, der pulmonale Gefäßwiderstandsindex sowie die pulmonalarterielle Druckamplitude.

**Tabelle 18: Anthropometrie und Hämodynamik vasoresponsiver und non-vasoresponsiver IHD-PAH-Patienten**

Angabe der Werte vor (prä-VRT) und nach Vasoreagibilitätstest (post-VRT) als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Angabe von Anzahl (n) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. N(vasoresponsiv) = 20; n(non-vasoresponsiv) = 107.

Parameter	Einheit	vasoresponsiv		non-vasoresponsiv		p
		n	MW±SD	n	MW±SD	
Größe	m	20	1,7±0,1	100	1,7±0,1	0,838
Gewicht	kg	20	77,5±20,7	100	78,3±20	0,873
BMI	kg/m <sup>2</sup>	20	28,1±5,7	100	28,4±6,1	0,839
KOF	m <sup>2</sup>	20	1,9±0,3	100	1,9±0,3	0,85
PRÄ-VRT						
sBP	mmHg	19	150,7±26,8	106	140±23	<u>0,07</u>
dBP	mmHg	19	79,1±16,7	106	77,9±16,3	0,784
mBP	mmHg	19	101,2±20	106	97,5±18,9	0,438
HF	bpm	20	81,4±15,4	105	75,4±13,7	<u>0,083</u>
SaO <sub>2</sub>	%	18	92,9±4,6	105	94,1±4,6	0,299
SVO <sub>2</sub>	%	20	66,3±6,3	103	65,3±7,9	0,59
ZVD	mmHg	18	8,1±4,6	107	10,3±5,4	0,103
sPAP	mmHg	20	65,9±14,1	107	65,8±19,9	0,98
dPAP	mmHg	20	25,3±8,4	107	27,1±7,9	0,333
mPAP	mmHg	20	41,4±6,6	107	42±10,9	0,706
PCWP	mmHg	20	8,8±4,4	106	9,9±4,5	0,291
TPG	mmHg	20	32,6±7,9	106	32±11,9	0,82
DPG	mmHg	20	16,5±7,7	106	17,1±9,2	0,773
HZV	l/min	20	4,8±1,1	106	4,7±1,3	0,754



Parameter	Einheit	vasoresponsiv		non-vasoresponsiv		p
		n	MW±SD	n	MW±SD	
HI	l/min/m <sup>2</sup>	20	2,7±0,7	106	2,6±0,6	0,461
PVR	WU	20	7,3±3	106	7,3±3,7	0,993
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	20	1079,4±428,1	99	1102,2±565,5	0,865
PP	mmHg	20	40,6±15	107	38,6±15,3	0,594
SVI	ml/m <sup>2</sup>	19	33,9±8,7	103	34,5±9,3	0,782
PAC	ml/mmHg	20	1,7±0,8	104	2,1±1,4	0,281
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	19	1512,4±359,4	106	1566,1±445,2	0,621
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	19	2845,6±817,8	99	2890,7±810,7	0,825
POST-VRT						
sBP	mmHg	7	136,3±33,6	25	132,8±19,3	0,724
dBp	mmHg	7	79±15,1	25	71,4±10,1	0,126
mBP	mmHg	7	92,6±18,3	25	87±11	0,317
HF	bpm	4	82,8±15,5	10	69,8±14,7	0,168
SaO <sub>2</sub>	%	3	93,3±2,1	8	86,5±9,1	0,243
ZVD	mmHg	3	3,7±2,5	7	8,4±2,5	<b>0,025</b>
sPAP	mmHg	18	42,4±14,6	105	58,2±18	<b>0,001</b>
dPAP	mmHg	18	17,3±5,7	105	24,2±7,5	<b>&lt; 0,001</b>
mPAP	mmHg	20	27,5±7,2	107	37,7±10,5	<b>&lt; 0,001</b>
PCWP	mmHg	13	6,5±4,5	43	9,7±5,5	<u>0,059</u>
TPG	mmHg	13	22±7,8	42	28±9,8	<b>0,048</b>
DPG	mmHg	12	11,7±6,4	42	13,8±7,7	0,386
HZV	l/min	15	4,6±1	50	5±1,5	0,374
HI	l/min/m <sup>2</sup>	15	2,5±0,4	51	2,6±0,6	0,56
PVR	WU	14	5,2±1,9	47	7±4	0,11
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	14	762,6±262,7	42	1060,7±526,1	<b>0,008</b>
PP	mmHg	18	25,1±12	105	33,9±13,7	<b>0,012</b>
SVI	ml/m <sup>2</sup>	4	33,5±8,3	10	34,5±8	0,829
PAC	ml/mmHg	4	2,4±1,1	9	1,7±0,9	0,282
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	12	1532±308,9	42	1404,8±502,3	0,41
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	12	2900,4±653,1	38	2546,2±765,1	0,155

### 3.3.2 Hämodynamik: NON-IHD-PAH

In Tabelle 19 sind anthropometrische und hämodynamische Parameter der Rechtsherzkatheter von Patienten mit nicht idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonaler arterieller Hypertonie, die in die Gruppen *vasoresponsiv* und *non-vasoresponsiv* unterteilt wurden, dargestellt.

Vasoresponder wiesen einen höheren BMI auf, was sich jedoch als nicht-signifikant herausstellte. Auch die übrigen anthropometrischen Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen. Zwischen den beiden Gruppen fanden sich für die hämodynamischen Parameter vor dem Vasoreagibilitätstest keine signifikanten Unterschiede. Nach dem Vasoreagibilitätstest lag der systolische, diastolische und mittlere pulmonaler arterielle Druck bei den positiven VRT-Patienten bei signifikanten bis höchstsignifikanten Unterschieden, was jedoch im Zusammenhang mit der Gruppeneinteilung steht. Für den transpulmonalen Druckgradienten konnte man signifikant niedrigere Werte bei vasoresponsiven Patienten feststellen.

**Tabelle 19: Anthropometrie und Hämodynamik vasoresponsiver und non-vasoresponsiver NON-IHD-PAH-Patienten**

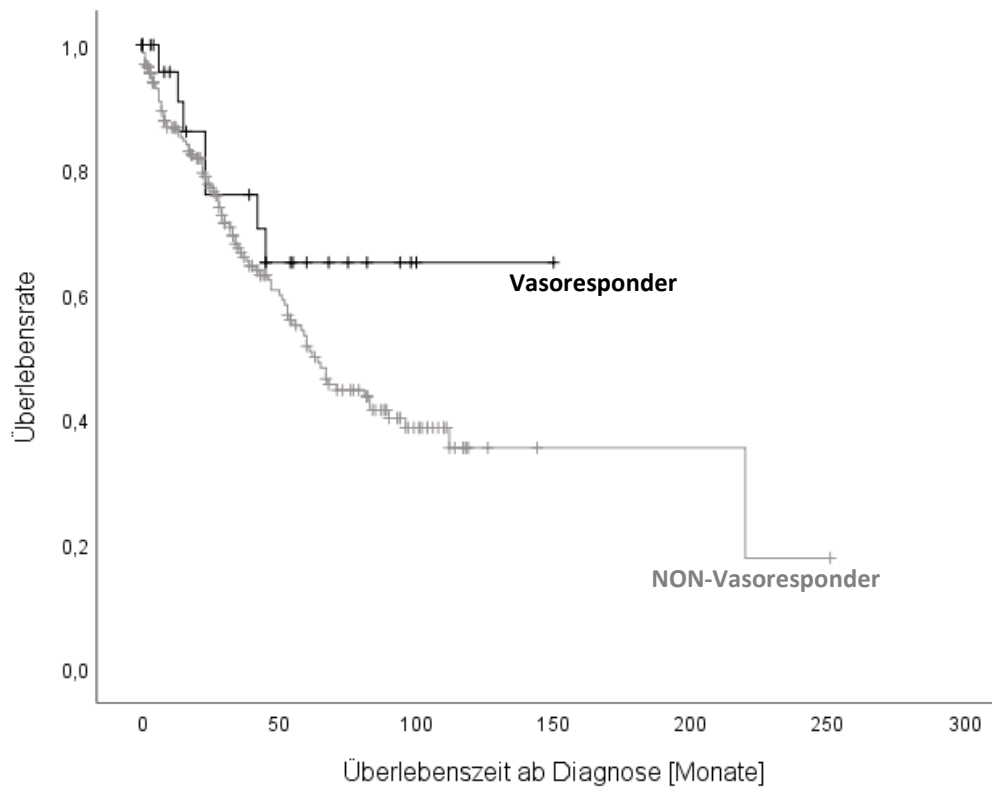
Angabe der Werte vor (prä-VRT) und nach Vasoreagibilitätstest (post-VRT) als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Angabe von Anzahl (n) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. N(vasoresponsiv) = 8; n(non-vasoresponsiv) = 131.

Parameter	Einheit	vasoresponsiv		non-vasoresponsiv		p
		n	MW±SD	n	MW±SD	
Größe	m	7	1,7±0,1	119	1,7±0,1	0,378
Gewicht	kg	7	92±34,2	119	80,2±22,9	0,202
BMI	kg/m <sup>2</sup>	7	32±11,8	119	28,8±7,1	0,266
KOF	m <sup>2</sup>	7	2,1±0,4	119	1,9±0,3	0,218
PRÄ-VRT						
sBP	mmHg	8	140,6±33,1	128	136,9±22,7	0,759
dBP	mmHg	8	82,1±16,5	128	77,9±13	0,385
mBP	mmHg	8	98,4±21,2	128	95,5±16,4	0,641
HF	bpm	6	76,2±8,9	123	79,2±14	0,605
SaO <sub>2</sub>	%	8	92,8±5,1	128	92,4±5,4	0,857
SVO <sub>2</sub>	%	8	68,9±6	125	64,2±9,4	0,168
ZVD	mmHg	8	7,5±3,3	131	9,8±5,4	0,231
sPAP	mmHg	8	66,9±10,4	131	67,5±18,1	0,881
dPAP	mmHg	8	27,5±6,8	131	28,4±8,6	0,761

Parameter	Einheit	vasoresponsiv		non-vasoresponsiv		p
		n	MW±SD	n	MW±SD	
mPAP	mmHg	8	42,4±5,8	131	43,1±10,5	0,858
PCWP	mmHg	8	8,6±3,4	129	9,9±5,8	0,547
TPG	mmHg	8	33,8±5,4	129	33,3±10,4	0,904
DPG	mmHg	8	18,9±5,5	129	18,6±8,3	0,93
HZV	l/min	8	4,9±1,4	131	5,1±1,5	0,747
HI	l/min/m <sup>2</sup>	8	2,4±0,4	131	2,7±0,7	0,218
PVR	WU	8	7,6±3,1	129	7±2,9	0,613
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	7	1100,7±291,5	117	1054,4±391,9	0,759
PP	mmHg	8	39,4±11,6	131	39±15	0,952
SVI	ml/m <sup>2</sup>	6	33,1±9,7	123	35,4±9,7	0,571
PAC	ml/mmHg	6	2,2±1,4	123	2,1±1,2	0,841
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	8	1565±626,8	130	1470,7±486,4	0,601
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	7	2814,9±743,5	119	2722,4±810,1	0,769
POST-VRT						
sBP	mmHg			33	130,1±17,6	
dBp	mmHg			33	75,7±12,3	
mBP	mmHg			33	89,4±13,9	
HF	bpm			16	80±9,4	
SaO <sub>2</sub>	%	1	90	14	92,4±5,8	0,693
SVO <sub>2</sub>	%			2	56±1,4	
ZVD	mmHg			11	8,6±3,4	
sPAP	mmHg	8	50,4±7,7	127	61±16,9	<b>0,005</b>
dPAP	mmHg	8	18,6±4,9	127	25,5±7,9	<b>0,016</b>
mPAP	mmHg	8	29,9±4,8	131	39,1±9,7	<b>&lt; 0,001</b>
PCWP	mmHg	4	7±7,7	57	8,8±6,4	0,587
TPG	mmHg	4	21±9,3	57	29,7±8,2	<b>0,046</b>
DPG	mmHg	4	9,8±10,4	56	15±8,1	0,228
HZV	l/min	7	5,4±1,6	77	5,2±1,5	0,672
HI	l/min/m <sup>2</sup>	7	2,6±0,5	76	2,8±0,7	0,66
PVR	WU	7	4,5±2,4	70	6,2±2,5	<u>0,093</u>
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	7	685,3±266,1	66	935,4±346,8	<u>0,069</u>
PP	mmHg	8	31,8±9,6	127	35,5±14,8	0,485
SVI	ml/m <sup>2</sup>			15	34,4±8,8	
PAC	ml/mmHg			16	2±1	
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	2	874±357,8	64	1357,7±434,1	0,125
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	2	1786,1±111,8	59	2574,5±805,6	0,175

### 3.3.3 Überleben der Patienten mit Vasoreagibilitätstest

Anhand der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier ließ sich das Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten mit Vasoreagibilitätstest sowie der IHD-PAH- und NON-IHD-PAH-Patienten graphisch darstellen.

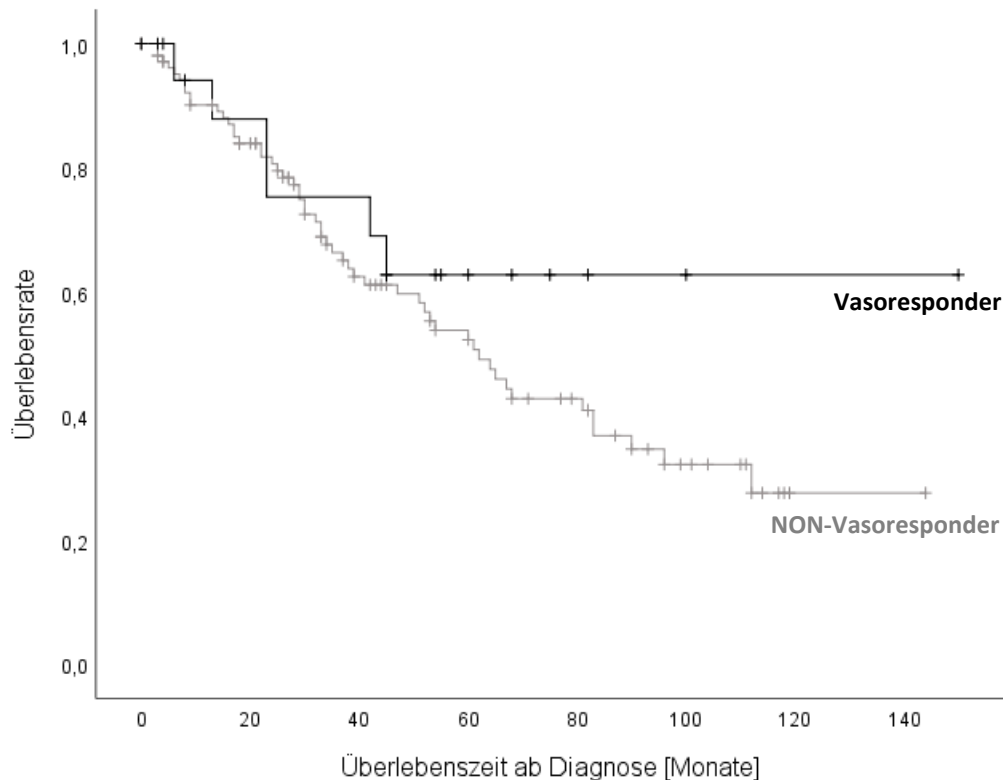


**Abbildung 11: Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten mit Vasoreagibilitätstest**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Diagnosestellung in Monaten. N(Vaso-responder) = 28. N(NON-Vaso-responder) = 238. Log-Rank = 0,176.

Abbildung 11 sind die Überlebensraten aller Patienten mit Vasoreagibilitätstest, aufgeteilt auf Vaso-responder und Non-Vaso-responder, zu entnehmen. Von den vasoresponsiven Patienten starben im Beobachtungszeitraum sieben der 28 Patienten (25 %). Demgegenüber verstarben im gleichen Zeitraum 94 der 238 non-vasoresponsiven Patienten (39,5 %). Bei den Vaso-respondern lebten nach sechs Monaten noch 95,7 % der Patienten, während bei den NON-Vaso-respondern 90,9 % lebten. Nach zwölf Monaten waren 90,0 % der Vaso-respondern und 86,2 % der NON-Vaso-responder am Leben. Drei Jahre nach Diagnosestellung lag der Unterschied bei 65,1

% (vasoresponsive Patienten) versus 60,7 % (non-vasoresponsive Patienten). Nach 10 Jahren ging die Überlebenswahrscheinlichkeit der NON-Vasoresponder auf 35,4 % zurück, wohingegen die Vasoresponder konstant bei 65,1 % lagen. Da im Beobachtungszeitraum weniger als 50 % der Patienten in den beiden Gruppen starben, kann keine mediane Überlebenszeit angegeben werden. Das Überleben unterschied sich nicht signifikant (Log-Rank = 0,176).

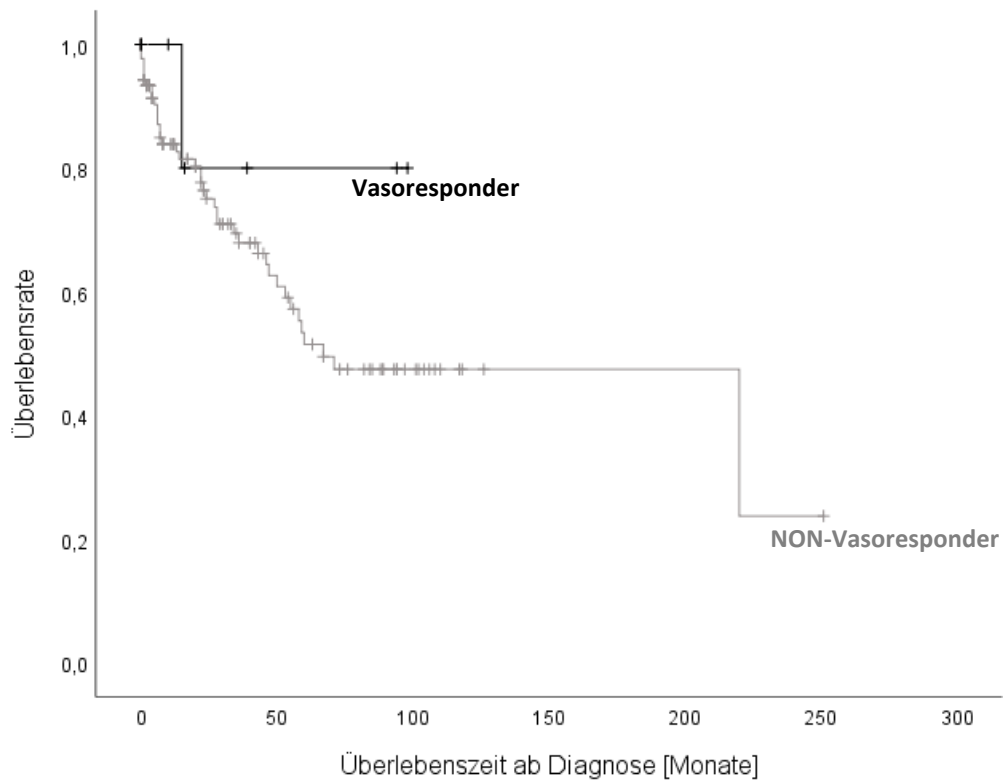


**Abbildung 12: Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven IHD-PAH-Patienten**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Diagnosestellung in Monaten. Log-Rank = 0,276. N(Vasoresponder) = 20. N(NON-Vasoresponder) = 107. IHD-PAH = idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie.

Abbildung 12 sind die Überlebensraten der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter PAH zu entnehmen. Unter den IHD-PAH-Patienten befanden sich 20 vasoresponsive Patienten, von denen sechs im Beobachtungszeitraum starben (30 %), und 107 non-vasoresponsive Patienten, von denen 53 starben (49,5 %). Sechs Monate nach Erstdiagnose lebten 94,1 % der Vasoresponder und 95,1 % der NON-Vasoresponder. Nach zwei Jahren waren 75,3 % der vasoresponsiven IHD-PAH-Patienten versus 80,6 % der non-vasoresponsiven IHD-

PAH-Patienten am Leben. 62,7 % der Vasoresponder und 59,7 % der NON-Vasoresponder lebten vier Jahre nach Diagnose. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht (Log-Rank = 0,276).

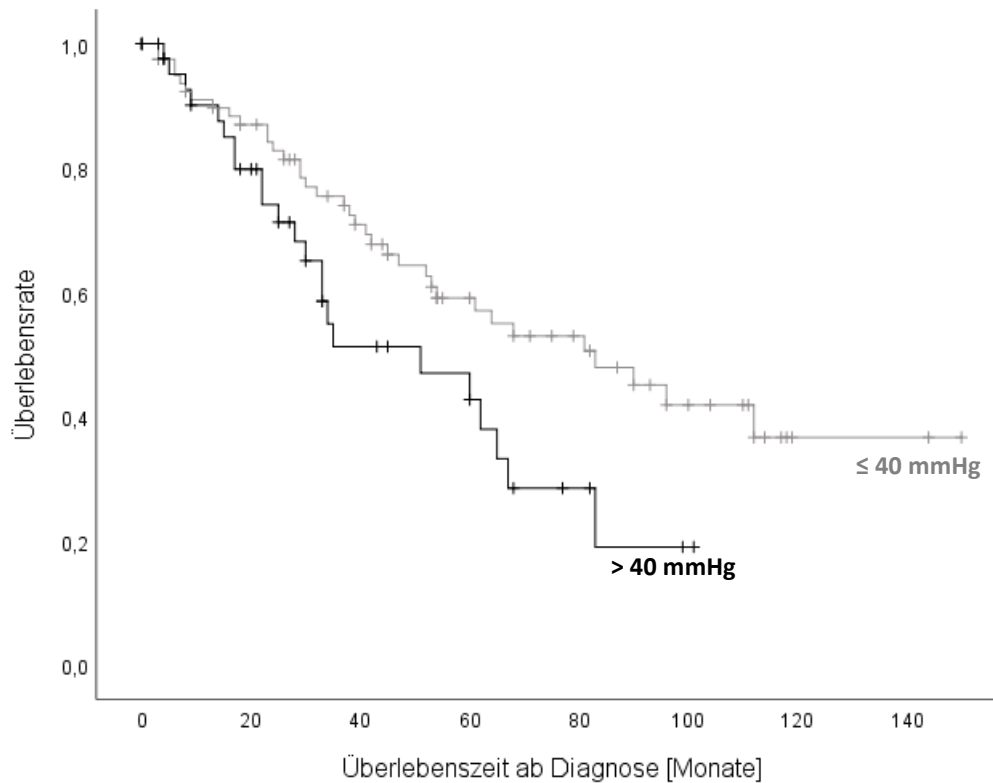


**Abbildung 13: Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven NON-IHD-PAH-Patienten**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Diagnosestellung in Monaten. Log-Rank = 0,350.

N(Vasoresponder) = 8. N(NON-Vasoresponder) = 131. IHD-PAH = idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie.

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Abbildung 13 veranschaulicht das Überleben der 139 vasoresponsiven und non-vasoresponsiven NON-IHD-PAH-Patienten. 41 der 131 NON-Vasoresponder (31,3 %) und einer der acht Vasoresponder (12,5 %) verstarben. Ein Jahr nach Diagnosestellung lebten 80 % der Vasoresponder und 82,7 % der NON-Vasoresponder. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden (Log-Rank = 0,350).

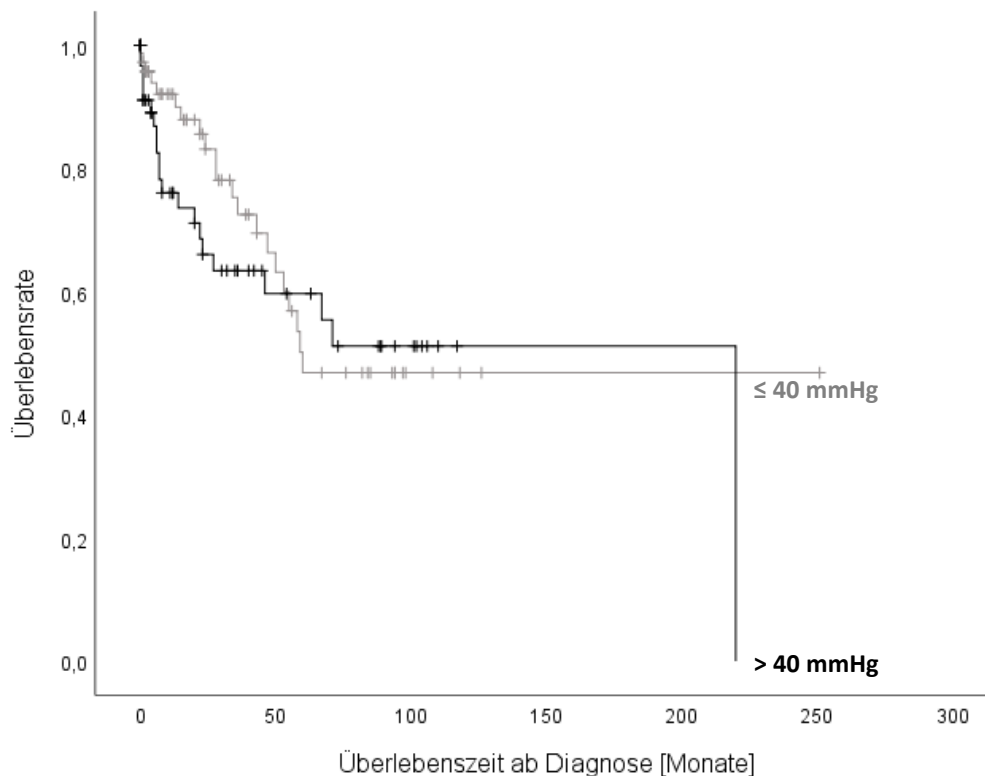


**Abbildung 14: Überleben der IHD-PAH-Patienten in Abhängigkeit des nach dem Vasoreagibilitätstest gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks: mPAP post-VRT  $\leq 40$  mmHg versus  $> 40$  mmHg**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Diagnosestellung in Monaten. Log-Rank = 0,032. N(mPAP post-VRT  $\leq 40$  mmHg) = 81. N(mPAP post-VRT  $> 40$  mmHg) = 46. IHD-PAH = idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie, mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck. VRT = Vasoreagibilitätstest.

Abbildung 14 stellt die Überlebensrate der 127 Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie dar, die je nach ihrem mittleren pulmonalarteriellen Druck nach dem Vasoreagibilitätstest ( $> 40$  mmHg oder  $\leq 40$  mmHg) in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Von den 81 Patienten mit einem mPAP  $\leq 40$  mmHg nach dem Vasoreagibilitätstest verstarben 36 (44,4 %) im genannten Zeitraum. 46 IHD-PAH-Patienten wiesen nach dem Vasoreagibilitätstest einen mPAP  $> 40$  mmHg auf; von diesen verstarben 23 (50 %). Nach sechs Monaten lebten 94,9 % der Patienten mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von  $\leq 40$  mmHg nach dem Vasoreagibilitätstest und 95,1 % der Patienten mit einem mPAP von  $> 40$  mmHg post-VRT. Zwei Jahre nach Erstdiagnose lag die Überlebensrate bei den Patienten mit einem mPAP von  $\leq 40$  mmHg nach dem Vasoreagibilitätstest bei 82,8 %, während sie in der anderen Gruppe bei 71,3 % lag. Nach fünf Jahren waren 57 % der Patienten

mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck  $\leq 40$  mmHg und 42,7 % derjenigen mit  $\text{mPAP} > 40$  post-VRT am Leben. Letztlich sah man, dass Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie mit einem  $\text{mPAP} \leq 40$  mmHg nach der Vasoreagibilitätstestung ein signifikant höheres Überleben aufweisen (Log-Rank = 0,032).



**Abbildung 15: Überleben der NON-IHD-PAH-Patienten in Abhängigkeit des nach dem Vasoreagibilitätstest gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks:  $\text{mPAP post-VRT} \leq 40$  mmHg versus  $> 40$  mmHg**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Diagnosestellung in Monaten. Log-Rank = 0,439.  $N(\text{mPAP post-VRT} \leq 40 \text{ mmHg}) = 79$ .  $N(\text{mPAP post-VRT} > 40 \text{ mmHg}) = 60$ . IHD-PAH = idiopathische, hereditäre, medikamenten- oder toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie,  $\text{mPAP}$  = mittlerer pulmonalarterieller Druck. VRT = Vasoreagibilitätstest.

Der Einfluss des mittleren pulmonalarteriellen Druckes  $>/ \leq 40$  mmHg im Rahmen der Vasoreagibilitätstestung auf das Überleben der NON-IHD-PAH-Patienten wurde anhand Abbildung 15 dargestellt. In der Zeitspanne starben 21 von 79 NON-IHD-PAH-Patienten (26,6 %), die nach dem Vasoreagibilitätstest einen mittleren pulmonalarteriellen Druck von  $\leq 40$  mmHg und 21 von 60 NON-IHD-PAH-Patienten (35 %), die post-VRT einen  $\text{mPAP}$



von > 40 mmHg aufwiesen. Sechs Monate nach Diagnose der pulmonalen Hypertonie lebten von den Patienten mit einem mPAP post-VRT von  $\leq 40$  mmHg 92,1 %, während in der Gruppe > 40 mmHg 82,5 % lebten. Nach einem Jahr lag die Überlebensrate bei den Patienten mit mPAP post-VRT  $\leq 40$  mmHg bei 90 % - bei den Patienten mit einem mPAP > 40 mmHg post-VRT bei 73,6 %. Nach drei Jahren waren 72,5 % der Patienten mit einem mPAP post-VRT von  $\leq 40$  mmHg versus 59,7 % der Patienten mit mPAP post-VRT > 40 mmHg am Leben. Nach fünf Jahren lebten mehr Patienten mit einem mPAP post-VRT > 40 mmHg als Patienten der anderen Gruppe (55,4 % versus 46,8 %). Man fand in dieser Population keinen signifikanten Unterschied, siehe Abbildung 15.

### 3.4 Vasoresponder vs. NON-Vasoresponder innerhalb der einzelnen PH-Gruppen

In vorliegender Arbeit wurde zudem untersucht, ob sich die hämodynamischen Parameter und Überlebenszeit zwischen vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten innerhalb der einzelnen PH-Gruppen unterscheiden.

#### 3.4.1 PH-Gruppe 1

In der Studienpopulation wiesen 152 von 266 Patienten (57,1 %) eine pulmonalarterielle Hypertonie (PH-Gruppe 1) auf. Bei 131 Patienten (86,2 %) fiel der Vasoreagibilitätstest negativ aus, während sich 21 Patienten als Vasoresponder erwiesen (13,8 %).

#### Hämodynamik

Tabelle 20 kann man die hämodynamischen Parameter der Patienten mit einer diagnostizierten pulmonalarteriellen Hypertonie entnehmen. Vergleich man die Hämodynamik der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven PAH-Patienten, so zeigte sich bezüglich des zentralen Venendrucks, des systolischen, diastolischen und mittleren pulmonalarterieller Drucks, des transpulmonalen Druckgradienten, des pulmonalen Gefäßwiderstandsindex und der pulmonalarteriellen Druckamplitude ein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 20: Vergleich der anthropometrischen und hämodynamischen Daten vasoresponsiver und non-vasoresponsiver PAH-Patienten**

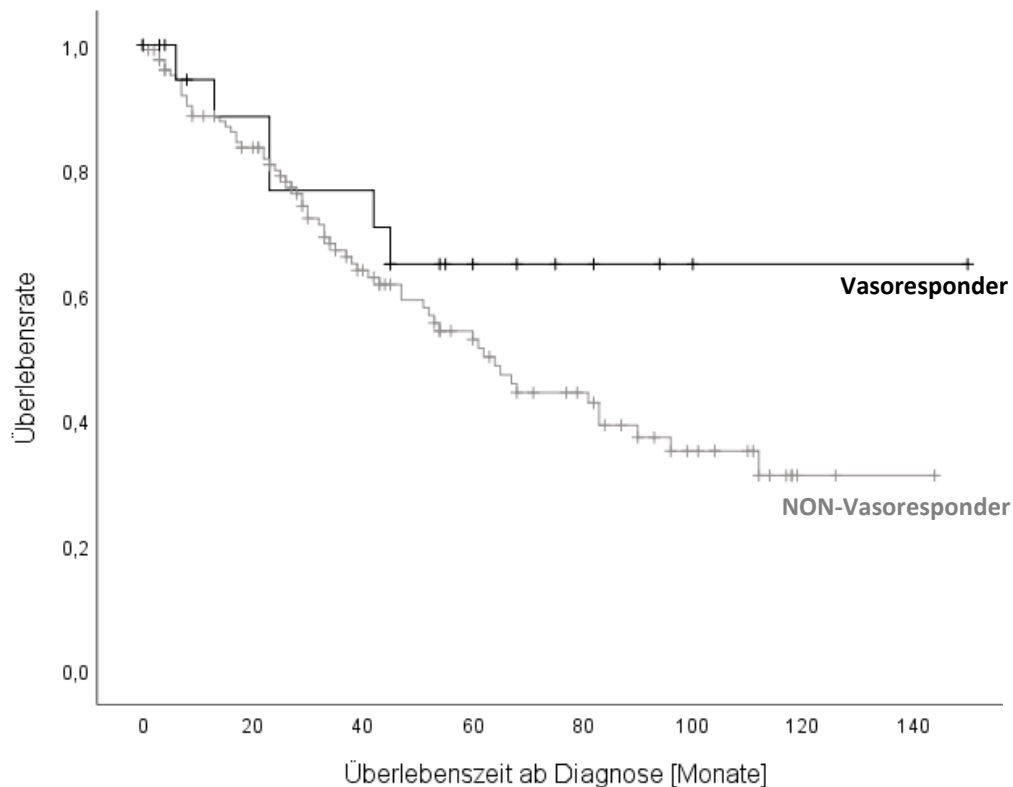
Vergleich von Anthropometrie und hämodynamischer Parameter vasoresponsiver und non-vasoresponsiver PAH-Patienten (n = 152). Angabe der Werte vor (prä-VRT) und nach Vasoreagibilitätstest (post-VRT) als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Angabe von Anzahl (n) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. N(vasoresponsiv) = 21; n(non-vasoresponsiv) = 131.

Gruppe 1		vasoresponsiv		non-vasoresponsiv		
Parameter	Einheit	n	MW ± SD	n	MW ± SD	p
Größe	m	21	1,7 ± 0,1	121	1,7 ± 0,1	0,954
Gewicht	kg	21	78,2 ± 20,4	121	77,7 ± 20,2	0,909
BMI	kg/m <sup>2</sup>	21	28,2 ± 5,5	121	28,2 ± 5,9	0,988
KOF	m <sup>2</sup>	21	1,9 ± 0,3	121	1,9 ± 0,3	0,911
PRÄ-VRT						
sBP	mmHg	20	149,5 ± 26,7	130	138,6 ± 22,5	<u>0,052</u>
dBP	mmHg	20	79,0 ± 16,3	130	77,8 ± 15,5	0,757

Gruppe 1		vasoresponsiv		non-vasoresponsiv		
Parameter	Einheit	n	MW ± SD	n	MW ± SD	p
mBP	mmHg	20	101,1 ± 19,5	130	96,6 ± 18,3	0,321
HF	bpm	21	80,8 ± 15,2	128	76,0 ± 14,2	0,160
SaO2	%	19	93,0 ± 4,5	129	94,1 ± 4,4	0,333
SVO2	%	21	66,6 ± 6,2	126	65,7 ± 8,1	0,633
ZVD	mmHg	19	8,3 ± 4,5	131	9,9 ± 5,4	0,207
sPAP	mmHg	21	65,3 ± 13,9	131	65,8 ± 19,5	0,887
dPAP	mmHg	21	25,8 ± 8,5	131	26,9 ± 7,7	0,529
mPAP	mmHg	21	41,5 ± 6,4	131	41,8 ± 10,8	0,863
PCWP	mmHg	21	8,8 ± 4,3	129	9,7 ± 4,5	0,423
TPG	mmHg	21	32,7 ± 7,7	129	32,1 ± 11,5	0,824
DPG	mmHg	21	17,0 ± 7,8	129	17,2 ± 8,8	0,900
HZV	l/min	21	4,9 ± 1,1	130	4,8 ± 1,4	0,752
HI	l/min/m <sup>2</sup>	21	2,7 ± 0,6	130	2,6 ± 0,7	0,611
PVR	WU	21	7,2 ± 3,0	129	7,2 ± 3,5	0,963
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	21	1075,3 ± 417,6	119	1095,8 ± 536,1	0,868
PP	mmHg	21	39,6 ± 15,4	131	38,9 ± 15,2	0,853
SVI	ml/m <sup>2</sup>	20	34,3 ± 8,6	126	34,9 ± 9,6	0,787
PAC	ml/mmHg	21	1,9 ± 1,0	127	2,1 ± 1,3	0,540
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	20	1497,5 ± 356,1	130	1550,6 ± 454,6	0,619
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	20	2832,3 ± 798,2	120	2856,0 ± 820,1	0,904
POST-VRT						
sBP	mmHg	7	136,3 ± 33,6	30	131,6 ± 18,8	0,734
dBp	mmHg	7	79,0 ± 15,1	30	71,5 ± 10,0	0,115
mBP	mmHg	7	92,6 ± 18,3	30	86,6 ± 10,8	0,433
HF	bpm	4	82,8 ± 15,5	12	69,5 ± 13,3	0,119
SaO2	%	3	93,3 ± 2,1	9	87,3 ± 8,9	0,286
ZVD	mmHg	3	3,7 ± 2,5	8	7,9 ± 2,8	<b>0,049</b>
sPAP	mmHg	19	42,4 ± 14,2	128	58,4 ± 17,6	<b>&lt; 0,001</b>
dPAP	mmHg	19	17,7 ± 5,8	128	24,2 ± 7,1	<b>&lt; 0,001</b>
mPAP	mmHg	21	27,7 ± 7,0	131	37,8 ± 10,2	<b>&lt; 0,001</b>
PCWP	mmHg	13	6,5 ± 4,5	51	9,1 ± 5,5	0,119
TPG	mmHg	13	22,0 ± 7,8	50	28,3 ± 9,3	<b>0,030</b>
DPG	mmHg	12	11,7 ± 6,4	50	14,5 ± 7,7	0,242
HZV	l/min	16	4,7 ± 1,0	63	5,1 ± 1,6	0,387
HI	l/min/m <sup>2</sup>	16	2,5 ± 0,4	64	2,7 ± 0,7	0,395
PVR	WU	15	5,1 ± 1,8	59	6,7 ± 3,8	0,109
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	15	760,5 ± 253,3	53	1020,2 ± 486,1	<b>0,008</b>
PP	mmHg	19	24,6 ± 11,9	128	34,2 ± 13,9	<b>0,005</b>
SVI	ml/m <sup>2</sup>	4	33,5 ± 8,3	12	35,1 ± 8,1	0,731
PAC	ml/mmHg	4	2,4 ± 1,1	11	1,9 ± 0,9	0,382
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	12	1532,0 ± 308,9	53	1357,9 ± 477,2	0,233
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	12	2900,4 ± 653,1	48	2488,0 ± 755,8	<u>0,088</u>

### 3.4.1.1 Überleben

In der PAH-Population lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung von 152 noch 74 Personen (48,7 %). 67 Patienten (44,1 %) waren verstorben und 11 Patienten wiesen keine Follow-Up Untersuchung auf (7,2 %). Die Patienten starben mit im Mittel  $74,4 \pm 10,2$  Jahren. Der jüngste Patient war 31, der älteste 88 Jahre alt.

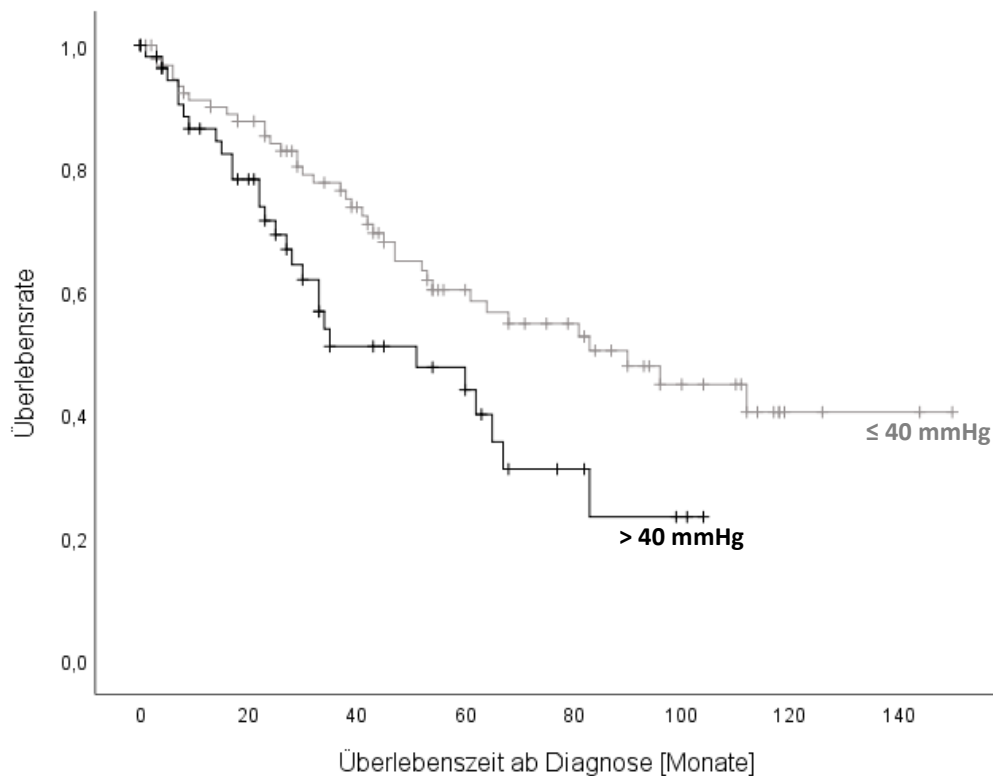


**Abbildung 16: Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven PAH-Patienten**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ab Diagnosestellung in Monaten. Log-Rank = 0,210.  
N(Vasoresponder) = 21. N(NON-Vasoresponder) = 131.

Abbildung 16 zeigt die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven PAH-Patienten (Gruppe 1). Unter den PAH-Patienten verstarben sechs der 21 vasoresponsiven (28,6 %) und 61 der 131 non-vasoresponsiven Patienten (46,6 %). Sechs Monate nach Erstdiagnose lebten in beiden Stichproben noch 94,4 % der Patienten. Nach zwölf Monaten lag die Überlebensrate bei den vasoresponsiven Patienten bei 88,5 % - bei den non-vasoresponsiven bei 87,8 %. 76,9 % der Vasorespondern und 80 % der NON-Vasoresponder lebten noch mindestens zwei Jahre nach der PH-Di-

agnose. Nach vier Jahren waren mehr vasoresponsive als non-vasoresponsive PAH-Patienten am Leben (64,9 % versus 59,2 %). Die Unterschiede der Überlebenszeit waren in diesem Fall nicht signifikant (Log-Rank = 0,210).



**Abbildung 17: Überleben der PAH-Patienten in Abhängigkeit des nach dem Vasoreagibilitätstest gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks: mPAP post-VRT  $\leq$  40 mmHg versus  $>$  40 mmHg**

Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier: Überleben der PAH-Patienten ab Diagnosestellung in Monaten bezüglich des mPAP-Wertes post-VRT. Log-Rank = 0,013.

$N(\text{mPAP post-VRT} \leq 40 \text{ mmHg}) = 95$ .  $N(\text{mPAP post-VRT} > 40 \text{ mmHg}) = 57$ . mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, post-VRT = nach Durchführung des Vasoreagibilitätstests.

Neben den IHD-PAH-Patienten untersuchte man auch für die Gesamt-Kohorte der PAH-Patienten, ob der mittlere pulmonalarterielle Druck nach dem Vasoreagibilitätstest einen Hinweis auf das Überleben gibt, was in Abbildung 17 dargestellt ist. 39 von 95 Patienten (41,1 %) mit einem mPAP post-VRT von  $\leq 40$  mmHg und 28 von 57 Patienten (49,1 %) mit mPAP nach dem Vasoreagibilitätstest  $> 40$  mmHg starben. Sechs Monate nach Erstdiagnose war das Überleben in den beiden Kohorten annähernd gleich (94,5 % bei  $\leq 40$  mmHg und 94,3 % bei  $> 40$  mmHg). Nach zwei Jahren wiesen Patienten mit einem mPAP  $\leq 40$  mmHg nach dem Vasoreagibilitätstest eine höhere Lebensrate auf (84

% gegenüber 69,2 %), was sich auch zu späteren Zeitpunkten so nachvollziehen ließ. So lag nach sieben Jahren die Überlebensrate der PAH-Patienten mit  $mPAP \leq 40$  mmHg nach dem Vasoreagibilitätstest bei 44,8 %, während sie bei PAH-Patienten mit einem nach Vasoreagibilitätstest gemessenen  $mPAP > 40$  mmHg bei 23,3 % lag. Die Überlebensrate der Patienten mit einem nach dem Vasoreagibilitätstest gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck  $\leq 40$  mmHg zeigte sich hochsignifikant höher (Log-Rank = 0,013).

#### 3.4.2 PH-Gruppe 2-4

In den PH-Gruppen 2-5 wiesen jeweils nur wenige Prozent der getesteten Patienten einen positiven Vasoreagibilitätstest auf (Gruppe 2: einer von acht Patienten (12,5 %), Gruppe 3: zwei von 38 Patienten (5,3 %), Gruppe 4: einer von 21 Patienten (4,8 %), Gruppe 5: keiner der zwei Patienten (0 %)). Daher war aufgrund der niedrigen Fallzahlen eine Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf anthropometrische und hämodynamische Daten sowie dem Überleben nicht sinnvoll.

### 3.5 Komplexe pulmonale Hypertonie

Lagen bei PH-Patienten mehrere Ursachen einer pulmonalen Hypertonie vor, wurden sie als Patienten mit komplexer pulmonaler Hypertonie klassifiziert. 90 Patienten des gesamten Patientenkollektivs (8,2 %) fielen darunter. Von diesen erhielten 29 Patienten einen Vasoreagibilitätstest (32,3 %). Betrachtete man alle Patienten mit Vasoreagibilitätstest (n = 266), so machte die Gruppe 10,9 % aus.

#### 3.5.1 Patientenkollektiv

65 der 90 Patienten mit einer komplexen PH zeigten als Teilursache eine Lungenerkrankung (72,2 %). 27 Patienten (30 %) wiesen eine alveoläre Hypoventilation auf; darunter befanden sich 20 Personen (74 %) mit einem Obesitas-Hypoventilationssyndrom. Zwanzigmal fand man eine COPD, siebenmal eine Lungenfibrose, zweimal eine kombinierte obstruktive und restriktive Lungenerkrankung und neunmal ein obstruktives Schlafapnoesyndrom.

Von 90 Patienten mit einer komplexen PH wiesen 57 Patienten (63,3 %) eine pulmonalerterielle Hypertonie auf. Davon litten 50 Patienten an einer IPAH (55,6 %), fünf Patienten an einer PAH bei Bindegewebserkrankung (5,6 %) und zwei Patienten (2,2 %) an einer PAH bei angeborenem Vorhofseptumdefekt. Es ist anzumerken, dass bei diesen Patienten zudem eine weitere Ursache vorlag und keine atypische PAH diagnostiziert werden konnte. Bei 33 Patienten (36,7 %) lag keine PAH vor.

57,8 % der Patienten wiesen eine Linksherzerkrankung auf. Am häufigsten lag eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion vor, die man bei 33 Patienten fand. 36,7 % zeigten eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Vier Personen wurden unter anderem der Gruppe 5 eingeordnet. Zweimal handelte es sich um eine Sarkoidose, weitere zweimal um eine hämatologische Erkrankung. Weitere Daten sind Tabelle 21 zu entnehmen.

**Tabelle 21: Klinische Charakterisierung der Patienten mit komplexer PH**

Verteilung der Patienten auf die verschiedenen PH-Gruppen (n = 90). Alle Patienten wurden mindestens zwei Gruppen zugeordnet. Angaben in absoluter (n) und relativer (%) Häufigkeit, bezogen auf 90 Patienten. Chron. = chronisch, LV = linksventrikulär, obstr. = obstruktiv, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie.

Ätiologie	n(Gruppe)	%	n(Subgruppe)	%
<b>Gruppe 1 - PAH</b>	<b>57</b>	<b>63,3</b>		
1.1. idiopathisch			50	55,6
1.4.1. Bindegewebserkrankung			5	5,6
1.4.4. angeborener Herzfehler			2	2,2
<b>Gruppe 2</b>	<b>52</b>	<b>57,8</b>		
2.1. LV- systolische Dysfunktion			2	2,2
2.2. LV-diastolische Dysfunktion			33	36,7
2.3. Herzklappenerkrankung			17	18,9
<b>Gruppe 3</b>	<b>65</b>	<b>72,2</b>		
3.1. chron. obstr. Lungenerkrankung			20	22,2
3.2. interstitielle Lungenerkrankung			7	7,8
3.3. Lungenfibrose u. -emphysem			2	2,2
3.4. obstr. Schlafapnoe-Syndrom			9	10
3.5. alveoläre Hypoventilation			27	30
<b>Gruppe 4</b>	<b>33</b>	<b>36,7</b>		
4.1. chronisch thromboembolisch			33	36,7
<b>Gruppe 5</b>	<b>4</b>	<b>4,4</b>		
5.1. hämatologische Erkrankung			2	2,2
5.2. systemische Erkrankung			2	2,2



### 3.5.2 Hämodynamik und Überleben

Im Vergleich vasoresponsiver und non-vasoresponsiver Patienten mit komplexer PH fanden sich bis auf den mittleren pulmonalarteriellen Druck keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hämodynamik (siehe Tabelle 22). Aufgrund der geringen Anzahl an Vasorespondern verzichtete man zur Demonstration des Überlebens auf die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve. Das Überleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten mit komplexer PH (Log-Rank = 0,390).

**Tabelle 22: Vergleich der anthropometrischen und hämodynamischen Daten vasoresponsiver und non-vasoresponsiver Patienten mit komplexer PH**

Angabe der Werte vor (prä-VRT) und nach Vasoreagibilitätstest (post-VRT) als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD). Angabe von Anzahl (n) und p-Wert (p). P-Werte mit Nachweis signifikanter Unterschiede – fettgedruckt. P-Werte mit im Trend nachweisbaren Unterschieden – unterstrichen. N(vasoresponsiv) = 3; n(non-vasoresponsiv) = 26.

Komplexe PH		vasoresponsiv		non-vasoresponsiv		
Parameter	Einheit	n	MW±SD	n	MW±SD	p
Größe	m	3	1,7±0,0	24	1,7±0,1	0,202
Gewicht	kg	3	98,7±54,0	24	83,5±26,7	0,415
BMI	kg/m <sup>2</sup>	3	33,4±19,2	24	30,0±8,8	0,792
KOF	m <sup>2</sup>	3	2,1±0,6	24	1,9±0,3	0,404
PRÄ-VRT						
sBP	mmHg	3	132,7±45,5	26	148,7±19,9	0,605
dBP	mmHg	3	81,0±20,9	26	81,3±11,1	0,967
mBP	mmHg	3	92,0±26,9	26	101,5±15,3	0,350
HF	bpm	1	65,0±	25	79,9±15,1	0,341
SaO <sub>2</sub>	%	3	90,0±5,0	24	92,6±6,7	0,522
SVO <sub>2</sub>	%	3	69,2±6,7	26	65,6±8,2	0,469
ZVD	mmHg	3	8,7±1,5	26	10,4±5,2	0,569
sPAP	mmHg	3	72,3±3,5	26	73,7±18,3	0,903
dPAP	mmHg	3	27,7±4,7	26	29,5±8,1	0,701
mPAP	mmHg	3	42,0±2,6	26	46,3±10,4	0,488
PCWP	mmHg	3	9,3±1,5	26	9,9±5,4	0,854
TPG	mmHg	3	32,7±4,0	26	36,4±10,9	0,569
DPG	mmHg	3	18,3±5,8	26	19,6±8,6	0,805
HZV	l/min	3	5,2±1,6	26	5,1±1,4	0,929
HI	l/min/m <sup>2</sup>	3	2,5±0,2	26	2,7±0,7	0,259
PVR	WU	3	6,8±2,4	26	7,5±2,5	0,648
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	3	1074,8±144,9	24	1191,1±399,6	0,627
PP	mmHg	3	44,7±8,1	26	44,1±15,5	0,953
SVI	ml/m <sup>2</sup>	1	41,8	25	34,3±8,7	0,405

Komplexe PH		vasoresponsiv		non-vasoresponsiv		
Parameter	Einheit	n	MW±SD	n	MW±SD	p
PAC	ml/mmHg	1	2,3	25	1,7±0,8	0,447
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	3	1312,7±588,8	26	1546,0±466,4	0,429
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	3	2640,4±976,1	24	2924,8±779,5	0,565
POST-VRT						
sBP	mmHg	0		6	148,0±15,0	
dBP	mmHg	0		6	84,2±7,1	
mBP	mmHg	0		6	99,2±9,3	
HF	bpm	0		2	80,5±0,7	
SaO <sub>2</sub>	%	1	90,0	2	89,5±3,5	0,927
ZVD	mmHg	0		2	8,0±0,0	
sPAP	mmHg	3	53,7±5,1	23	66,7±18,1	0,232
dPAP	mmHg	3	17,7±3,5	23	26,4±7,5	<u>0,061</u>
mPAP	mmHg	3	30,3±1,5	26	41,5±10,1	<b>&lt; 0,001</b>
PCWP	mmHg	3	7,7±9,3	9	9,1±7,2	0,782
TPG	mmHg	3	22,7±10,7	9	34,4±9,9	0,109
DPG	mmHg	3	10,0±12,8	8	16,8±7,9	0,307
HZV	l/min	3	5,5±1,6	16	5,0±1,8	0,684
HI	l/min/m <sup>2</sup>	3	2,6±0,2	16	2,7±1,0	0,888
PVR	WU	3	4,7±2,9	14	6,9±2,3	0,162
PVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	3	705,5±330,1	14	1027,5±353,9	0,170
PP	mmHg	3	36,0±8,5	23	40,3±15,2	0,639
SVI	ml/m <sup>2</sup>	0		2	32,9±13,9	
PAC	ml/mmHg	0		2	1,3±0,2	
SVR	dyn·sec·cm <sup>-5</sup>	2	874,0±357,8	11	1497,5±541,6	0,152
SVRI	dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup>	2	1786,1±111,8	11	2824,8±997,8	0,183

### 3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Zeitraum von 2008 bis einschließlich 2018 erhielten 266 Patienten an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin des Klinikums Würzburg Mitte gGmbH – Standort Missioklinik im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung einen Vasoreagibilitätstest.

Bei 28 der 266 Patienten (10,5 %) erwies sich der Vasoreagibilitätstest als positiv. Darunter befanden sich 19 Patienten mit einer idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (67,9 %), ein Patient mit einer arzneimittelinduzierten PAH und ein weiterer mit einer assoziierten PAH bei portaler Hypertension (jeweils 3,6 %), ein Patient mit einer Herzklappenerkrankung, zwei Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung (7,1 %), ein CTEPH-Patient und drei Patienten mit einer komplexen PH (10,7 %). Die anthropometrischen und hämodynamischen Parameter der Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie (IHD-PAH) sowie der Patienten mit nicht idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie (NON-IHD-PAH) unterschieden sich vor Durchführung des Vasoreagibilitätstests nicht signifikant. Nach dem Vasoreagibilitätstest zeigte sich der systemische Gefäßwiderstand und Gefäßwiderstandsindex bei den NON-IHD-PAH-Patienten signifikant geringer. 27 der 28 vasoresponsiven Patienten (96,4 %) erhielten eine medikamentöse Therapie gegen die Erkrankung. Lediglich sieben der 20 IHD-PAH-Patienten (35 %) wurde initial ein Kalziumkanalantagonist verordnet. Fünf Vasoresponder wurden längerfristig mit einem Kalziumkanalantagonisten therapiert (18,5 %), wovon es sich dreimal um eine Monotherapie handelte (60 %). Nur zwei Patienten zählten mit Einschränkung zur neu eingeführten klinischen Klassifikation der Langzeit-Vasoresponder unter Kalziumkanalblocker-Therapie. Bei 95,7 % (n = 22) wurde der Phosphodiesterase-5 Inhibitor Sildenafil eingesetzt. 46,4 % (n = 13) nahmen einen Endothelin-Rezeptor Antagonisten ein. Iloprost p. i. erhielten fünf Vasoresponder (17,9 %), Selexipag zwei Patienten (7,1 %) und Riociguat vier Patienten (14,3 %). Unverträglichkeiten zeigten sich bei sechs Patienten (27,3 %) für Sildenafil, bei jeweils einem Patienten

für Bosentan (25 %) respektive Macitentan (12,5 %). Bei zwei Patienten für Iloprost p. i. (40 %) und bei jeweils einem für Selexipag und Riociguat.

Unter Betrachtung der funktionellen Parameter zeigte sich, dass bei den Vasorespondern die zurückgelegte Strecke im 6-Minutengehtest zwölf Monate nach Erstuntersuchung im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung signifikant länger war. Auch die WHO-Funktionsklasse besserte sich im Verlauf signifikant. Bei den echokardiographischen Parametern sah man einen signifikanten Rückgang des rechtsventrikulären Durchmessers sowie des rechtsventrikulären Druckgradienten und des systolischen pulmonalarteriellen Drucks ein Jahr nach Diagnosestellung und Beginn der medikamentösen Therapie. Für die TAPSE wies man im Verlauf eine Verbesserung im Trend nach.

Verglich man die funktionellen Parameter zwischen vasoresponsiven IHD-PAH- und NON-IHD-PAH-Patienten, fiel auf, dass die Werte der Borg-Skala bei den Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie initial tendenziell niedriger waren und die Diffusionskapazität der Lunge bei den IHD-PAH-Patienten nach zwölf Monaten tendenziell höher war. Signifikant niedrigere Werte fand man bei den IHD-PAH-Patienten für den zu Beginn echokardiographisch gemessenen rechtsventrikulären Druckgradienten. Der mittels Echokardiographie ermittelte systolische pulmonalarterielle Druck war bei den Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie tendenziell niedriger. Dafür sank nach einem Jahr der rechtsventrikuläre Druckgradient sowie der echokardiographisch ermittelte systolische pulmonalarterielle Druck bei den NON-IHD-PAH-Patienten signifikant stärker als bei den IHD-PAH-Patienten.

16 Vasoresponder (57,1 %) erhielten im Verlauf eine zweite Rechtsherzkatheteruntersuchung. Dabei zeigte sich eine deutliche Besserung der hämodynamischen Parameter. Es stellte sich ein signifikanter Rückgang für sBP, mPAP, TPG, DPG, PVR und PVRI dar. Das Schlagvolumen nahm signifikant zu. Zudem konnte man bei einigen Werten eine Besserungstendenz beobachten (dBp, mBP, HF, SaO<sub>2</sub>, ZVD, dPAP, HZV und HI).

Es ergaben sich keine signifikanten Überlebensvorteile zwischen Vasorespondern und NON-Vasorespondern, zwischen vasoresponsiven NON-IHD-PAH Patienten und vasoresponsiven IHD-PAH-Patienten sowie zwischen CCB-Patienten und NON-CCB-Patienten.

Verglich man vasoresponsive und non-vasoresponsive IHD-PAH-Patienten miteinander, zeigte sich nach dem Vasoreagibilitätstest ein signifikant niedrigerer zentraler Venendruck, pulmonalarterieller Druck, transpulmonaler Druckgradient, pulmonaler Gefäßwiderstandsindex und eine signifikant niedrigere pulmonalarterielle Druckamplitude bei den Vasorespondern.

Auch bei den NON-IHD-PAH-Patienten fand man bei den vasoresponsiven Patienten nach dem Vasoreagibilitätstest signifikante Abfälle für sPAP, dPAP, mPAP und TPG. Sowohl vasoresponsive IHD-PAH- als auch vasoresponsive NON-IHD-PAH-Patienten wiesen gegenüber den NON-Vasorespondern kein signifikant längeres Überleben nach Diagnosestellung auf. Es zeigte sich jedoch, dass IHD-PAH-Patienten mit einem mPAP  $\leq$  40 mmHg nach der Vasoreagibilitätstestung ein signifikant höheres Überleben aufweisen (Log-Rank = 0,032) als IHD-PAH-Patienten mit einem mPAP  $>$  40 mmHg. Das heißt, dass Patienten, die formal nicht vasoresponsiv sind und lediglich einen mPAP  $\leq$  40 mmHg nach der Vasoreagibilitätstestung aufwiesen (unabhängig vom mPAP vor dem Vasoreagibilitätstest oder vom Herzzeitvolumen) signifikant länger überlebten.

Auch interessierte, ob es innerhalb der fünf klinischen Klassifikationen Unterschiede zwischen Vasorespondern und NON-Vasorespondern gibt. In der PH-Gruppe 1 lag zwischen den bereits erwähnten Gruppen neben dem pulmonalarteriellen Druck ein signifikanter Unterschied für den ZVD, TPG, PVRI und PP vor. Ein Überlebensunterschied zeigte sich unter den Gruppen nicht. Auch PAH-Patienten mit einem nach dem Vasoreagibilitätstest gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck von  $\leq$  40 mmHg lebten signifikant länger ( $p = 0,013$ ). Da sich in den PH-Gruppen 2-5 nur sehr wenige Vasoresponder befanden, hatte der Vergleich der Hämodynamik und des Überlebens keine Aussagekraft.

Bei 29 von 266 Patienten mit Vasoreagibilitätstest (10,9 %) lag eine komplexe pulmonale Hypertonie vor. Davon erwiesen sich drei als Vasoresponder (10,3 %), die nicht mit Kalziumantagonisten behandelt wurden. Es fanden sich zwischen den Vasorespondern und NON-Vasorespondern mit komplexer pulmonaler Hypertonie keine relevanten Unterschiede bezüglich der Hämodynamik und des Überlebens nach Diagnosestellung.

## 4 Diskussion

Im Rahmen vorliegender retrospektiver Studie wurden Vasoreagibilitätstests analysiert, die im Zeitraum von 2008 bis 2018 an der Medizinischen Klinik des Klinikums Würzburg Mitte gGmbH – Standort Missioklinik durchgeführt wurden. Dabei wurden Informationen über Häufigkeit, anthropometrische und hämodynamische Daten, klinische Klassifikation, medikamentöse Therapie, funktionelle Parameter im Verlauf und zum Überleben der Vasoresponder gesammelt. Das Augenmerk lag hierbei insbesondere darauf, welche vasoresponsiven Patienten zur neuen Gruppe der Langzeit-CCB-Responder gehören und ob das Konzept der wiederholten Vasoreagibilitätstestungen in diesem Kollektiv umgesetzt wird.

Nicht nur Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie (IHD-PAH-Patienten), wie es in der ESC/ERS-Leitlinie von 2015 empfohlen wird, erhielten einen Vasoreagibilitätstest. Auch bei Patienten, die nicht dieser Gruppe angehörten, wurde ein Test durchgeführt. In einem weiteren Schritt wurde daher untersucht, ob sich Vasoresponder und NON-Vasoresponder in den Gruppen IHD-PAH und NON-IHD-PAH bezüglich Hämodynamik und Überleben voneinander unterscheiden. Man analysierte darüber hinaus, ob es signifikante Abweichungen zwischen den Vasorespondern und NON-Vasoresponder innerhalb der verschiedenen PH-Gruppen und der Gruppe der komplexen pulmonalen Hypertonie gab.

### 4.1 Patientenkohorte

Da es sich bei vorliegender Arbeit um Daten aus den Jahren 2008 bis 2018 handelte, wurde die zu dieser Zeit gültige Definition verwendet [8]. Somit galten mittlere pulmonalarterielle Drücke von  $\geq 25$  mmHg für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie. 1101 von 1702 Patienten erfüllten dieses Kriterium (64,7 %). Gemäß der Definition von Ende 2018, nach der bereits bei einem mPAP von 21 mmHg eine PH vorliegt, wenn es sich um eine präkapilläre PH handelt und der Gefäßwiderstand größer oder gleich drei Wood Einheiten beträgt, hätten zusätzlich 152 von 1702 Patienten (8,9 %) die Diagnose erhalten [9].

Die Verteilung der 1101 PH-Patienten auf die einzelnen PH-Gruppen wich von den Angaben in der Literatur ab [28]. Mit 65 % kommt die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung ätiologisch am häufigsten vor; in vorliegender Studie war dies nur bei 16,2 % der Patienten der Fall. Die meisten Patienten, die in der vorliegenden Studie analysiert wurden, wiesen eine pulmonalarterielle Hypertonie auf (34,2 %). In der Normalbevölkerung fallen nur circa 3 % in diese Gruppe. Am zweithäufigsten leiden PH-Patienten an einer pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen und Hypoxie (30 %). Im Beobachtungszeitraum wiesen 19,6 % der Studienpatienten diese Diagnose auf. Während in der Gesamtpopulation 2 % der pulmonalen Hypertonien durch chronisch-thromboembolische Obstruktionen verursacht werden, wiesen 14,4 % der Studienteilnehmer diese Form der PH gemäß der Nizza-Klassifikation auf. Diese Divergenz ist darauf zurückzuführen, dass vor allem Patienten mit PAH und CTEPH an spezialisierte PH-Zentren vorgestellt werden, da für sie eine medikamentöse oder interventionelle Therapie in Frage kommt [70]. Da es sich nicht um zufällig ausgewählte Patienten mit pulmonaler Hypertonie handelte, sondern Patienten eines PH-Expertenzentrums in die Studie involviert wurden, war von Beginn an ein Selektionsbias vorhanden, was bei der Beurteilung der Ergebnisse beachtet werden muss.

Ein Patient wies eine pulmonale venookklusive Erkrankung auf, was 0,3 % aller IPAH-Patienten entsprach. Dahingegen liegt die geschätzte Prävalenz in der Bevölkerung bei 5 – 20 % der IPAH-Patienten [43]. Da die Abgrenzung zu einer IPAH mitunter sehr schwierig ist und die Prävalenz sehr niedrig, handelt es sich um eine unterdiagnostizierte Erkrankung [98]. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass nicht alle PVOD-Patienten entdeckt wurden, da die Diagnose einer PVOD in der Regel erst post mortem oder nach einer Lungentransplantation gestellt werden kann [39].

Da 90 der 1101 PH-Patienten (8,2 %) mehr als einer der fünf Hauptgruppen der Nizza-Klassifikation zugeordnet werden konnten, definierte man eine neue Gruppe namens komplexer pulmonaler Hypertonie.



Oftmals konnten Patienten mehreren Subgruppen der fünf Hauptgruppen PH-Klassifikation zugeordnet werden. Dieser Umstand zeigte sich in den PH-Gruppen 2 und 3. Insgesamt waren es 50 von 1101 PH-Patienten (4,5 %), die mehr als einer Subgruppe zugeordnet wurden. So wiesen Erkrankte neben einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion auch eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion oder eine Herzklappenerkrankung auf. Außerdem litten Patienten mit COPD häufig zusätzlich an einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, einer alveolären Hypoventilation oder beidem. Diese Gegebenheit wurde bisher nicht in den Leitlinien beschrieben, ist aber aufgrund der häufigen Multimorbidität der Patienten naheliegend und sollte in kommenden Klassifikationssystemen beachtet werden. Zudem wäre eine Analyse der Prognose sowie funktionellen Daten dieser Patienten interessant, um herauszufinden, ob sie aufgrund der Multimorbidität möglicherweise einen schlechteren Verlauf aufweisen.

Eine übersichtliche Auflistung bezüglich der Häufigkeiten ist Tabelle 5 des Kapitels 3.1.1 zu entnehmen.

## 4.2 Gründe für die Durchführung der Vasoreagibilitätstests

Im Erhebungszeitraum wurde bei 266 von 1101 Patienten (24,2 %) im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt. Obwohl die aktuellen Leitlinien empfehlen, lediglich Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalerarterieller Hypertonie aufgrund der besseren Prognose und speziellen Therapiemaßnahmen auf Vasoreagibilität zu testen, fielen 52,3 % der Patienten nicht in diese Kategorie, siehe Kapitel 3.4 [10]. Patienten aller fünf PH-Gruppen erhielten Vasoreagibilitätstestungen. Neben IPAH-Patienten wurden vor allem Patienten mit einer PH infolge einer Lungenerkrankung oder Hypoxie (17,6 %) auf Vasoreagibilität getestet. Warum auch NON-IHD-PAH Patienten einen VRT erhielten, könnte daran liegen, dass vor Durchführung des Tests nicht immer klar ist, welcher klinischen Klassifikation der jeweilige Patient zuzuordnen ist. Im Alltag ist es nicht selten schwierig zu entscheiden, ob ein Patient alleine eine pulmonale Hypertonie in Folge einer Linksherzerkrankung oder in Folge einer Lungenerkrankung aufweist oder ob es sich um eine pulmonalerarterielle Hypertonie mit einer pulmonalen oder kardialen Komorbidität handelt. Spricht ein Patient gut auf die Gabe von Vasodilatoren an, so könnte dies möglicherweise ein Hinweis darauf sein, dass es sich um eine PAH handeln könnte. Auch bei erhöhtem pulmonalem Gefäßwiderstand ( $PVR \geq 3$  WU) sollte man an eine PAH denken. Beispielsweise erfüllen ältere Patienten mit klinisch vermuteter IPAH aufgrund eines erhöhten PCWP häufig nicht die hämodynamischen Kriterien für eine IPAH [99]. Ein Vasoreagibilitätstest könnte hier ebenso Hinweise darauf geben, ob eine vaskuläre Erkrankung (PAH mit linkskardialer Komorbidität) vorliegt oder ob es sich um eine reine linkskardial induzierte PH handelt. Hinzu kommt, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung bezüglich der Gabe von Kalziumkanalantagonisten im klinischen Alltag der Vasoreagibilitätstest entgegen den Empfehlungen häufig genutzt wird, um bei diagnostischen Unsicherheiten eine genaue Einordnung in die Nizza-Klassifikation zu gewährleisten. Ein Hinweis darauf ist, dass sich unter den 139 NON-IHD-PAH-Patienten mit Vasoreagibilitätstest 29 Patienten mit komplexer PH befanden (20,9 %). Es sind weitere Studien erforderlich, um die richtige diagnostische Strategie sowie die Sicherheit und

Wirksamkeit von pulmonalen Vasodilatoren bei Patienten mit noch ungeklärter Genese der pulmonalen Hypertonie zu erarbeiten.

Ferner stellte man fest, dass nicht bei allen IHD-PAH-Patienten ein Vasoreagibilitätstest veranlasst wurde. So erhielten lediglich 41,8 % der Patienten mit IPAH einen VRT. Darüber hinaus lagen nur bei drei der vier Patienten mit DPAH (75 %) VRT-Ergebnisse vor. Der Patient mit HPAH erhielt den Test.

Weiterhin konnten 16 Patienten (6,0 %), die einen Vasoreagibilitätstest erhielten, keiner PH-Gruppe zugeordnet werden, da entweder keine Informationen vorlagen oder die Einteilung nicht abschließend geklärt werden konnte.

29 der 266 getesteten Patienten wiesen eine komplexe PH auf (10,9 %). Diese Gruppe ist weder Teil der aktuellen klinischen Klassifikation noch wurde bisher in Leitlinien darauf eingegangen [10]. Sie wird jedoch genutzt, wenn die Erkrankung nicht auf eine einzige Ätiologie zurückzuführen ist und wird im klinischen Alltag häufig verwendet.

Teilweise war nicht nachvollziehbar, warum ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt wurde. Möglicherweise wurde er teils durchgeführt, um bei Vasoreaktivität eventuell einen Hinweis für eine vaskulopathische Komponente (PAH) zu erhalten. Zudem wurde bei manchen vasoresponsiven Patienten nicht auf das Ergebnis eingegangen oder es wurden keine therapeutischen Konsequenzen gezogen.

Vor allem bei Patienten im höheren Lebensalter wurde ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt. 44,7 % der getesteten Patienten waren zwischen 70 und 79 Jahre alt. Aufgrund des demographischen Wandels wird immer häufiger bei älteren Patienten eine IPAH diagnostiziert. Leiden sie bereits an (häufig mit dem Alter vergesellschafteten) kardiovaskulären Komorbidität, so bezeichnet man die PAH als atypisch [53]. Da sie eine IPAH aufweisen, ist ein Vasoreagibilitätstest indiziert. Laut Literatur kommt die IHD-PAH, der Form der PAH, bei der ein Vasoreagibilitätstest empfohlen wird [8], häufig bei jungen Frauen oder Frauen im mittleren Alter vor [36]. Diese Angaben beruhen am ehesten darauf, dass früher bei älteren Patienten selten eine pulmonalarterielle Hypertonie genau abgeklärt wurde.

Obwohl bei NON-IHD-PAH nach den aktualisierten Empfehlungen kein Vasoreagibilitätstest empfohlen wird, wurde er bei 139 NON-IHD-PAH-Patienten durchgeführt, was zu falschen Ergebnissen führen kann [57]. Laut Badesch et al. kommt bei NON-IHD-PAH-Patienten ein positives Testergebnis selten vor. Darüber hinaus sei es unwahrscheinlich, dass ein positiver Test bei einem NON-PAH-Patienten die Wahl der Therapie beeinflusse [100].

Andererseits könnten die NON-IHD-Vasoresponder einer falschen PH-Gruppe zugeordnet worden sein und eigentlich eine IPAH, eine atypische IPAH oder eine PAH als Teil einer komplexen PH aufweisen. Die Studie zeigt, dass im Rahmen der Diagnostik die korrekte Zuordnung in die Nizza-Klassifikation essentiell ist. Es zeigt sich überdies, dass vor dem Hintergrund des demographischen Wandels mit häufig älteren Patienten mit mehr Komorbiditäten aufgrund der inzwischen höheren Aufmerksamkeit gegenüber der Erkrankung der PH mit konsekutiv häufigeren Vorstellungen von älteren Patienten mit Begleiterkrankungen zur PH-Diagnostik eine Eingruppierung gemäß der Nizza-Klassifikation schwierig ist. Darüber hinaus sollte darauf geachtet werden, die klinische Klassifizierung eines PH-Patienten stets zu reevaluieren und gegebenenfalls anzupassen. Ein weiterer Punkt, der miteinfließt, ist das Studiendesign. Bei einer retrospektiven Studie kann nie ausgeschlossen werden, dass bereits bei der Datenerfassung Fehler passierten und beispielsweise eine nicht korrekte Diagnose vergeben worden ist [101].

Darüber hinaus wird bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie vor herzchirurgischen Eingriffen ein Vasoreagibilitätstest empfohlen, um zu klären, ob die pulmonale Hypertonie fixiert ist oder nicht, da bei NON-Respondern die perioperative Letalität erhöht ist.

## 4.3 Vasoresponsive Patienten

### 4.3.1 Patientenkollektiv

Unter den 28 Vasorespondern befanden sich 18 Frauen (64,3 %) und 10 Männer (35,7 %). Der Überhang an weiblichen Vasorespondern entspricht den Angaben der Literatur [31]. Sowohl die weiblichen als auch die männlichen Patienten wiesen einen erhöhten BMI auf. Der durchschnittliche BMI der Frauen lag im Bereich des Übergewichts, der BMI der Männer im Adipositas I-Bereich. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 26, der älteste 87 Jahre alt. 60,7 % der Vasoresponder waren bei Erstdiagnose im Alter von 70 bis 79. Daraus lässt sich schließen, dass sich Vasoresponder in allen Altersklassen finden, die meisten jedoch bei Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenen Alter sind. Patienten mit LZ-CCB-Therapie waren entweder sehr jung (< 30 Jahre) oder im fortgeschrittenen Alter von 70 – 79 Jahren, als die Erkrankung diagnostiziert wurde. Dies zeigt, dass nicht nur junge, sondern auch ältere Patienten von einer CCB-Therapie zu profitieren scheinen, solange sie Vasoresponder sind. Da man früher ältere Patienten sehr selten auf PAH untersuchte, wurde in der Literatur bisher kaum auf ältere Vasoresponder unter CCB-Langzeit-Therapie eingegangen [36].

Bei Erstdiagnose wiesen die meisten Vasoresponder (78,6 %) eine WHO-Funktionsklasse III auf, was für ein bereits fortgeschrittenes Stadium mit Symptomen bei geringer Belastung steht. Dies bedeutet eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, sodass es wichtig ist, diese Patienten herauszufiltern, um ihnen eine adäquate Therapie zukommen zu lassen, die einen Rückgang der WHO-Funktionsklasse ermöglichen kann.

### 4.3.2 Klinische Klassifikation der Vasoresponder

28 von 266 Patienten (10,5 %) wiesen einen positiven Vasoreagibilitätstest auf. 20 Vasoresponder fielen in die Kategorie der IHD-PAH (71,4 %). Davon wiesen 19 Patienten eine IPAH auf, was 15,4 % der 123 getesteten IPAH-Patienten entsprach. Dies liegt in etwa in der gleichen Größenordnung wie in der Literatur angegeben. Laut Tonelli et al.

zeigen 5 – 15 % der Patienten mit idiopathischer PAH einen positiven Vasoreagibilitätstest [58]. Ein Patient litt an einer medikamenten-induzierten PAH, die auf eine Anagrelidinnahme zurückzuführen war. Acht Vaso-responder waren NON-IHD-PAH-Patienten (28,6 %): jeweils ein Patient wies eine PAH bei portaler Hypertension beziehungsweise bei Herzklappenerkrankung und zwei Patienten wiesen eine PH bei idiopathischer Lung-fibrose auf. Ein weiterer Vaso-responder litt an einer CTEPH, drei an einer komplexen PH. Dies ist bemerkenswert, da bisher keine Publikationen über vaso-responsive NON-IHD-PAH-Patienten existieren.

Interessant war, dass sich in der CTEPH-Gruppe lediglich ein Patient als vaso-responsiv erwies. Dies steht im Gegensatz zu einer retrospektiven Studie aus China, bei der beobachtet wurde, dass es unter PAH- und CTEPH-Patienten ähnlich viele Vaso-responder gebe [102].

Die Anzahl der vaso-responsiven Patienten war unter folgenden Aspekten zu beurteilen: Nur 123 der 294 IPAH Patienten (41,8 %) erhielten einen Vasoreagibilitätstest, auch wenn der Test bei allen IPAH-Patienten indiziert gewesen wäre. Von den vier Patienten mit toxin- oder medikamenteninduzierter PAH erhielten drei (75 %) einen VRT. Möglicherweise wurden durch die fehlende Testung potentielle Vaso-responder nicht identifiziert.

#### 4.3.3 Hämodynamik der Vaso-responder

Hämodynamisch zeigte sich bei den vaso-responsiven NON-IHD-PAH-Patienten im Gegensatz zu den IHD-PAH-Patienten post-VRT sowohl ein signifikant niedriger systemischer Gefäßwiderstand als auch ein signifikant niedriger systemischer Gefäßwiderstandsindex. Ansonsten fand man keine signifikanten Unterschiede. Dies zeigt, dass vaso-responsive Patienten mit einer NON-IHD-PAH ein ähnliches hämodynamisches Profil wie IHD-PAH-Patienten aufweisen. Die vergleichbare Hämodynamik weist womöglich darauf hin, dass auch bei Patienten mit NON-IHD-PAH Gefäßphänomene eine Rolle spie-

len könnten. Dies müsste an einer größeren Fallzahl anamnestisch systematisch analysiert werden. Gemäß Montani et al. weisen NON-IHD-PAH-Patienten sehr selten eine Response auf [57].

In einer Studie von Simmoneau et al. wiesen sowohl IPAH als auch Patienten mit einer Anorektika-assoziierten PAH ähnliche hämodynamische Parameter auf, wobei in der IPAH-Gruppe signifikant häufiger ein vasoresponsiver Test auftrat [103]. Im Betrachtungszeitraum erhielten vier Patienten mit medikamenten-induzierter PAH eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, von denen drei zusätzlich auf Vasoreagibilität getestet wurden. Drei der vier Patienten litten an einer Anorektika-assoziierten PAH, während ein Patient aufgrund einer Anagrelid-Einnahme eine PAH entwickelte. Nur dieser Patient wies einen positiven VRT auf. Kein Patient mit Anorektika-assoziiierter PAH war Vaso-responder, was sich mit den Ergebnissen der Studie von Simmoneau et al. deckt.

#### 4.3.4 Medikamentöse Therapie der Vaso-responder

27 der 28 vaso-responsiven Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie (96,4 %). Ein Patient erhielt aufgrund einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz mit Cleftbildung im vorderen Mitralklappensegel einen operativen Eingriff. Im Vorfeld wurde bei diesem Patienten ein Vasoreagibilitätstest durchgeführt, da es in der Herzchirurgie üblich ist, vor Eingriffen bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie zu prüfen, ob eine Vasoresponse vorliegt.

Kalziumkanalantagonisten fanden bei acht der 27 (29,6 %) vaso-responsiven Patienten unter medikamentöser Therapie Anwendung; sieben von ihnen wiesen eine IPAH auf, wohingegen ein Patient an einer Gruppe 3-PH litt. Bei ihm begann man im direkten Zusammenhang mit dem positivem Vasoreagibilitätstest mit der Gabe eines Kalziumkanalblockers. Es könnte sein, dass bei diesem Patienten aufgrund des positiven Vasoreagibilitätstests und der CCB-Therapie eine atypische IPAH beziehungsweise komplexe PH vorlag, jedoch nicht diagnostiziert wurde. Die klinische Klassifikation hätte reevaluiert werden müssen. Fünf der acht Patienten (62,5 %) nahmen längerfristig Kalziumkanalblocker ein; drei davon als Monotherapie (40 %). Nur ein Patient zählt zur 2018 neu eingeführten

Kategorie der Langzeit-Vasoresponder (Gruppe 1.8.), da ein erneuter Rechtsherzkatheter die hämodynamische Besserung bestätigte und zudem die WHO-Funktionsklasse von III auf II sank.

In der Literatur wird beschrieben, dass circa 50 % der vasoresponsiven Patienten von einer CCB-Therapie langfristig profitieren [58]. In vorliegender Studie war dies nur bei fünf der 28 Patienten (17,9 %) der Fall. 14 Patienten (51,9 %) nahmen mehr als ein Medikament ein, obwohl bei Vasorespondern solange eine Monotherapie empfohlen wird, wie eine vollständige Vasoresponsivität im Langzeitverlauf nachweisbar bleibt [55]. Zwei CCB-Patienten nahmen zusätzlich einen Phosphodiesterase-5-Hemmer ein. Ein weiterer Patient erhielt neben dem CCB sowohl einen Phosphodiesterase-5-Hemmer als auch einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Diese Form der Therapie ist in der Praxis nicht gänzlich unbekannt, jedoch liegen keine Daten diesbezüglich vor. Die erweiterte medikamentöse Therapie von Vasorespondern scheint von Bedeutung zu sein, da in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, dass eine CCB-Monotherapie bei einigen vasoresponsiven Patienten nicht ausreichend war oder nicht vertragen wurde. Initial begann man bei acht von 28 Vasorespondern (28,6 %) eine Kalziumkanalblocker-Therapie, die bei sieben (87,5 %) als alleinige Therapie durchgeführt wurde. Von initial sieben Patienten unter Kalziumkanalblocker-Monotherapie blieben im Verlauf jedoch lediglich drei übrig (42,9 %). Bei einem Patienten kam es zu einer Unverträglichkeit, bei einem anderen zu einer Symptomverschlechterung, sodass der CCB nach kurzer Zeit abgesetzt wurde. Bei zwei Patienten wurde die Therapie im Verlauf erweitert. In größer angelegten Studien sollte die medikamentöse Therapie von vasoresponsiven Patienten analysiert werden, um die Form der Medikation bei Vasorespondern gegebenenfalls anzupassen.

12 der 19 vasoresponsiven IPAH-Patienten (63,2 %) erhielten keine CCB-Therapie. Gründe hierfür waren unter anderem Nebenerkrankungen wie eine Herzinsuffizienz, eine schwere arterielle Hypotonie oder eine bestehende Betablocker-Therapie, die eine Kontraindikation für eine CCB-Therapie darstellt. Die Indikation der CCB-Therapie sollte gut überlegt sein, da gemäß dem PAH-Register der USA eine unangemessene Behandlung mit Kalziumkanalblockern häufig ist und verhindert werden sollte [38].



Dass alle Patienten außer einem eine gezielte medikamentöse PAH-Behandlung erhielten, gibt einen Hinweis darauf, dass Vasoresponder, unabhängig der PH-Gruppe, von einer medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie profitieren. Normalerweise erhalten Patienten der PH-Gruppen 2-5 keine PH-Medikamente. Es könnte in weiteren Studien untersucht werden, ob Patienten mit positivem VRT anderer PH-Gruppen von einer gezielten Therapie profitieren könnten. Ein Vasoreagibilitätstest könnte helfen, die Patienten herauszufiltern, die unter einer medikamentösen Therapie einen Nutzen davontragen. Es ist allerdings die Frage, ob es sich dann um die Identifikation von Vasorespondern der Gruppen 2-5 handelt oder um Vasoresponder unter Patienten mit atypischer IPAH oder komplexer PH.

#### 4.3.5 Funktionelle und echokardiographische Parameter der Vasoresponder

Patienten mit pulmonalarterieller oder schwerer pulmonaler Hypertonie empfiehlt man, regelmäßige Verlaufskontrollen an spezialisierten Zentren für pulmonale Hypertonie wahrzunehmen, um den Verlauf der Erkrankung beurteilen und die Therapie gegebenenfalls anpassen zu können [104]. Die an das PH-Zentrum der Missioklinik Würzburg angebotenen Patienten stellen sich in der Regel alle drei bis sechs Monate zum Follow-Up vor. Um Aussagen über den Krankheitsverlauf treffen zu können, wurden für die vorliegende Arbeit ausgewählte funktionelle Parameter gesammelt, die bei den Patienten initial (zum Zeitpunkt der ersten Rechtsherzkatheteruntersuchung), nach sechs und nach zwölf Monaten erhoben wurden. Dabei wurden Abweichungen von bis zu drei Monaten toleriert. Aufgrund der retrospektiven Auswertung fehlten teilweise Angaben, da insbesondere die stabilen Patienten teilweise Kontrollen in größeren Intervallen hatten oder die Termine nicht wahrnahmen.

Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion wurde die Entwicklung der echokardiographischen Parameter wie dem rechtsventrikulären Durchmesser, der rechtsatrialen Fläche, dem systolisch pulmonalarteriellen Druck sowie der TAPSE im Verlauf beobachtet. Der Laborparameter NT-proBNP wurde bestimmt, um die Schwere der Rechtsherzinsuffizienz zu ermitteln. Darüber hinaus wurde sowohl die 6-Minutengehstrecke, der Borg-

Index nach Belastung als auch die WHO-Funktionsklasse recherchiert. Zur Überprüfung der Diffusionskapazität der Lunge diente die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO), die Informationen über den Gasaustausch in der Lunge lieferte.

Innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung konnte eine signifikante Zunahme des zurückgelegten Weges im 6-Minuten-Gehtest verzeichnet werden. So stieg die Distanz im Mittel um 27,7 % an. Dies spricht dafür, dass sich die Ausdauer und Kondition der Vaso-responder unter medikamentöser Therapie verbesserte.

Initial lag der Wert der Borg-Skala im Median bei fünf von zehn Punkten. Im Verlauf verbesserte sich die subjektiv empfundene Luftnot nur leicht. Der Unterschied war nicht signifikant. Da es sich um einen subjektiv erhobenen Wert handelte, der von vielen verschiedenen Parametern beeinflusst werden kann, gestaltet sich eine Interpretation schwierig.

Der Herzinsuffizienzparameter NT-proBNP lag initial bei 21 von 24 Vasorespondern (87,5 %) bei pathologischen Werten über 125 ng/L. In der sechsmonatigen laboranalytischen Kontrolle wiesen noch 16 von 20 PH-Patienten (80 %) einen erhöhten Wert auf. Nach zwölf Monaten stellte man bei 15 von 19 Personen (78,9 %) Werte über 125 ng/L fest. Vergleich man die Werte der Patienten, bei denen bei jeder der Untersuchungen der Marker bestimmt wurde, so zeigte sich ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Abfall des NT-proBNP, was bei Vasorespondern auf eine Besserung der Herzinsuffizienz durch die medikamentöse Therapie hindeutete.

Mittels Echokardiographie wurde die rechte Herzhälfte auf Rechtsherzbelastungszeichen geprüft. 12 von 25 vasoresponsiven Patienten (48 %) wiesen initial einen erhöhten rechtsventrikulären Durchmesser  $\geq 42$  mm auf. Nach sechs Monaten hatten acht von 17 (47 %) und nach zwölf Monaten noch acht von 18 Patienten (44,4 %) einen vergrößerten rechten Ventrikel. Die Regression der Rechtsherzdilatation stellte sich im Vergleich der initialen und Zwölf-Monatskontrolle als signifikant heraus ( $p = 0,032$ ).

Bei Diagnosestellung fand sich bei 15 von 28 Vasorespondern (53,6 %) eine vergrößerte Fläche des rechten Vorhofs, nach sechs Monaten bei elf von 22 Patienten (50 %) und nach zwölf Monaten wurde bei neun von 21 Untersuchten (42,9 %) eine rechtsatriale

Fläche von mehr als 18 cm<sup>2</sup> gemessen. Dennoch lag keine signifikante Größenabnahme des rechten Vorhofs vor.

Jeweils über 90 % der Patienten wiesen bei allen drei Echokardiographie-Untersuchungen deutlich erhöhte Werte für den rechtsventrikulären Druckgradienten und den systolischen pulmonalarteriellen Druck auf. Zu Beginn lag der Druck bei allen 25 Patienten bei über 30 mmHg. Innerhalb eines Jahres fiel der rechtsventrikuläre Druckgradient und der systolische pulmonalarterielle Druck auf signifikant niedrigere Werte, was für eine geringere Krankheitsaktivität spricht.

Mittels Echokardiographie wurde nach sechs Monaten ein tendenzieller Anstieg ( $p = 0,067$ ) der „*tricuspid annular plane systolic excursion*“ festgestellt. Bei allen drei Untersuchungszeitpunkten war die TAPSE bei über 90 % der Patienten im Normalbereich, was auf eine gute rechtsventrikuläre Funktion hinweist [30].

Betrachtete man die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, so hatten bei allen drei Kontrollen circa 25 % der Untersuchten eine DLCO von über 80 % während circa 75 % der Patienten unterhalb der Normgrenze lagen. Die einzelnen Untersuchungen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Lungenfunktion blieb auf einem niedrigen Niveau stabil. Verglich man die Patienten, bei denen bei allen Kontrollen die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität gemessen wurde, so erkannte man eine minimal verminderte Kapazität ein Jahr nach Diagnosestellung. Dies lässt vermuten, dass sich die Diffusionskapazität der Lunge unter Therapie eher langsam erholt.

#### 4.3.6 Zweiter Vasoreagibilitätstest der Vasoresponder

Seit der sechsten Weltkonferenz wird empfohlen, bei Vasorespondern jährlich einen Vasoreagibilitätstest durchzuführen, um die Patienten zu identifizieren, die weiterhin von einer Kalziumkanalblocker-Monotherapie profitieren. Als Langzeit-Kalziumkanal-Responder gelten Patienten, die unter Therapie eine WHO-Funktionsklasse I oder II aufweisen und bei denen es sich nach einem Jahr unter CCB-Monotherapie ein hämodynamisch stabiler oder verbesserter Vasoreagibilitätstest dokumentieren lässt [10].

Zwar wurde bei 16 der 28 Vasoresponder (57,1 %) im Analysezeitraum eine erneute Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, aber lediglich drei der 28 vasoresponsiven Patienten (10,7 %) erhielten im Verlauf einen zweiten Vasoreagibilitätstest. Der mittlere pulmonalarterielle Druck in Ruhe verschlechterte sich und stieg von durchschnittlich  $48 \pm 3$  mmHg auf  $52,7 \pm 7,6$  mmHg an. Das Herzzeitvolumen erhöhte sich von  $4,4 \pm 1,5$  auf  $5,6 \pm 1,3$  l/min, was jedoch nicht signifikant war ( $p = 0,384$ ). Lediglich der pulmonale Gefäßwiderstandsindex fiel signifikant auf niedrigere Werte ( $p = 0,035$ ). Bei keinem der Patienten erwies sich der zweite Vasoreagibilitätstest als positiv.

Die geringe Anzahl an Wiederholungstests zeigt, dass die Umsetzung des Konzeptes jährlicher Vasoreagibilitätstests bei Vasorespondern noch nicht umgesetzt ist. Dies ist verständlich, da die Zeitspanne, in der die Daten analysiert wurden, vor Bekanntwerden der neuen Empfehlungen lag. Nichtsdestotrotz sollten Testwiederholungen bei IHD-PAH-Patienten in Zukunft Standard sein. Nur so kann der Verlauf der Erkrankung objektiviert werden und die Indikation einer Kalziumkanalblocker-Therapie jährlich überprüft werden.

Zudem stellte sich die Frage, ob die wenigen Wiederholungstests aus einem anderen Grund durchgeführt wurden, als die Langzeit-CCB-Response zu prüfen. Es könnte beispielsweise sein, dass die Indikation für einen Vasoreagibilitätstest aufgrund einer klinischen Symptomverschlechterung oder zur erneuten Überprüfung der korrekten Klassifizierung der PH gestellt wurde.

#### 4.3.7 Hämodynamische Parameter der Vasoresponder im Verlauf

Eine erneute Rechtsherzkatheteruntersuchung ohne Vasoreagibilitätstest wurde bei 16 der 28 Vasoresponder (57,1 %) durchgeführt, obwohl sie bei allen indiziert gewesen wäre, um den Verlauf der Hämodynamik beurteilen zu können [10]. Hierbei fand sich eine signifikante Besserung des transpulmonalen Druckgradienten, des Herzzeitvolumens, des Herzindex', der pulmonalarteriellen Druckamplitude, des Schlagvolumenindex' sowie des systemischen Gefäßwiderstands. All diese Parameter sprechen für einen positiven Krankheitsverlauf.

#### 4.3.8 Überleben der Vasoresponder

In vorliegender Studie konnte bei vasoresponsiven Patienten im Vergleich zu non-vasoresponsiven Patienten kein signifikant längeres Überleben gezeigt werden (Log-Rank = 0,176). Dies steht im Gegensatz zur Literatur, die besagt, dass Vasoresponder eine bessere Prognose aufweisen [64]. Jedoch ist anzumerken, dass es sich in vorliegender Arbeit um eine kleine Population an Vasorespondern handelte (n = 28), die mit vielen NON-Vasorespondern verglichen wurde (n = 238). Zudem sieht man anhand der Kaplan-Meier-Kurve, dass die beiden Überlebenskurven 50 Monate nach Diagnosestellung stark divergieren. So bleibt die Überlebensrate bei den vasoreaktiven Patienten stabil bei über 60 %, während sie bei den NON-Vasoresponder im Verlauf bis auf unter 20 % abnimmt.

Die Annahme, dass IHD-PAH-Vasoresponder einen Überlebensvorteil gegenüber NON-IHD-PAH-Vasoresponder aufweisen, konnte nicht belegt werden. Dies könnte daran liegen, dass neben IPAH-Patienten, die laut der Literatur eine bessere Prognose aufweisen, zusätzlich Patienten mit hereditärer und toxininduzierter PAH Teil des IHD-PAH-Kollektivs waren [64].

Patienten unter CCB-Therapie lebten nicht signifikant länger als diejenigen ohne Kalziumkanalblocker-Therapie. Dieses Ergebnis zeigt, dass das Überleben der Vasoresponder womöglich nicht von der Therapie abhängt. Egal ob Vasoresponder eine CCB-Therapie oder eine andere medikamentösen PAH-Therapie erhielten, änderte dies nichts an der Überlebenszeit. Trotz des kleinen Kollektivs an Vasorespondern gibt es Anzeichen darauf, dass nicht die Art der Therapie, sondern die medikamentöse Therapie an sich ausschlaggebend für die Prognose ist.

#### 4.4 IHD-PAH vs. NON-IHD-PAH bei Patienten mit Vasoreagibilitätstest

Verglich man die beiden Gruppen IHD-PAH und NON-IHD-PAH untereinander, so fiel auf, dass unter den Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalerterieller Hypertonie mehr Vasoresponder waren (15,7 %). In der NON-IHD-PAH-Gruppe fiel der Vasoreagibilitätstest erwartungsgemäß bei lediglich 5,8 % der Patienten positiv aus (siehe Kapitel 3.3).

#### 4.4.1 Hämodynamik

In beiden Patientenkollektiven zeigten sich bezüglich des systolischen, diastolischen und mittleren pulmonalarteriellen Drucks nach dem Vasoreagibilitätstest signifikante Unterschiede zwischen den vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten, was jedoch vor allem auf die Voreinteilung der Gruppen zurückzuführen ist. Schließlich ist das Absinken des mittleren pulmonalarteriellen Drucks ein Diagnosekriterium der Vasoreagibilität. Hervorzuheben ist dennoch, dass in der IHD-PAH-Gruppe bei den vasoresponsiven Patienten die Werte hoch- bis höchstsignifikant niedriger waren. In der NON-IHD-PAH-Gruppe fiel der pulmonalarterielle Druck bei den Vasorespondern zwar auch signifikant ab, jedoch nicht im gleichen Ausmaß wie bei den IHD-PAH-Patienten. Daraus lässt sich folgern, dass IHD-PAH-Patienten möglicherweise stärker auf Vasodilatoren als NON-IHD-PAH-Patienten reagieren. Auch der transpulmonale Druckgradient ergab bei beiden Gruppen nach dem Vasoreagibilitätstest signifikant niedrigere Werte für die Vasoponder.

Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Vasorespondern und NON-Vasorespondern zeigten sich nur in der IHD-PAH-Population. Vasoresponsive Patienten wiesen einen signifikant geringeren zentralen Venendruck auf, hatten einen signifikant niedrigeren pulmonalen Gefäßwiderstandsindex und eine signifikant kleinere pulmonalarterielle Druckamplitude. Diese Unterschiede zeigten sich bei den NON-IHD-PAH-Patienten nicht. Man konnte lediglich eine Tendenz für einen geringeren pulmonalen Gefäßwiderstand(-sindex) post-VRT bei den Vasorespondern beobachten.

#### 4.4.2 Überleben

Bei den Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied zwischen den vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten, jedoch bildete sich vier Jahre nach Diagnosestellung ein Trend heraus. Bis dahin überlappten sich die Überlebenskurven weitgehend, danach kam es bei den nicht vasoresponsiven Patienten zu einem fortschreitenden Abfall der Überlebensrate, während die Kurve der vasoresponsiven IHD-

PAH-Patienten annähernd stabil blieb. Dies gibt Hinweise darauf, dass Vasoresponder der IHD-PAH-Gruppe vor allem im Verlauf der Erkrankung einen Überlebensvorteil aufweisen.

Auch bei den NON-IHD-PAH-Patienten sah man einen Trend dafür, dass Vasoresponder im Vergleich zu NON-Vasorespondern im Verlauf länger überleben. Aufgrund der geringen Fallzahlen ließen sich hier jedoch keine signifikanten Ergebnisse erzielen.

Eine signifikant höhere Überlebensrate fand sich für IHD-PAH-Patienten, die post-VRT einen mittleren pulmonalarteriellen Druck (isoliert betrachtet) von  $\leq 40$  mmHg aufwiesen (Log-Rank = 0,032). Zu beachten gilt, dass hierbei weder der Vorwert des mittleren pulmonalarteriellen Drucks noch das Herzzeitvolumen eine Rolle spielten. Dies bestätigt die Kriterien, die einen positiven Vasoreagibilitätstest definieren.

## 4.5 Vasoresponder vs. NON-Vasoresponder innerhalb der einzelnen PH-Gruppen

### 4.5.1 PH-Gruppe 1

In vorliegender Arbeit wurde außerdem untersucht, ob sich die Überlebensrate von Vasorespondern und NON-Vasorespondern innerhalb der PAH-Gruppe unterscheidet.

Betrachtete man die Überlebenskurve von PAH-Patienten, wiesen vasoresponsive gegenüber non-vasoresponsiven Personen eine höhere Überlebensrate nach Diagnosestellung auf. Aufgrund der geringen Anzahl an Vasorespondern war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ( $p = 0,210$ ). Man konnte zeigen, dass bei PAH-Patienten ein mittlerer pulmonalarterieller Druck von kleiner oder gleich 40 mmHg nach Vasoreagibilitätstest mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert war ( $p = 0,013$ ).

In einer 2014 erschienenen Studie, die bereits im Kapitel 1.3.1 beschrieben wurde, zeigte sich, dass Patienten mit einem Absinken des mPAP um mindestens 10 mmHg auf Werte  $> 40$  mmHg nicht länger überlebten [65]. Dazu passen die Ergebnisse vorliegender Studie, bei der IHD-PAH- und PAH-Patienten (egal um wie viel der mPAP sank) mit einem mPAP von  $\leq 40$  mmHg post-VRT eine höhere Überlebensrate aufweisen.

### 4.5.2 PH-Gruppe 2-4

Aufgrund der geringen Anzahl vasoresponsiver Patienten in den PH-Gruppen 2 bis 4, führte die Untersuchung der Daten zu nicht aussagekräftigen Ergebnissen. Daher entschloss man sich, auf die Darstellung und insbesondere Bewertung der anthropometrischen und hämodynamischen Parameter zu verzichten.

Da sich in den PH-Gruppen 2-4 nur vereinzelt vasoresponsive Patienten befanden, konnte man bezüglich des Überlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten nachweisen.

Man konnte letztlich nicht zeigen, dass sich in den PH-Gruppen 2-4 die Überlebenszeit signifikant unterscheidet. Jedoch ist zu beachten, dass die Fallzahlen sehr gering waren



und sich daher signifikante Unterschiede bezüglich der Hämodynamik und des Überlebens eventuell nicht demaskierten. Um dies zu überprüfen, wäre es von Bedeutung, in größer angelegten, multizentrischen Studien die Hämodynamik vasoresponsiver und non-vasoresponsiver Patienten der unterschiedlichen PH-Gruppen zu vergleichen.

#### 4.6 Komplexe pulmonale Hypertonie

Man fand heraus, dass manche Patienten bezüglich der klinischen Klassifikation mehreren PH-Gruppen zuzuordnen waren. War dies der Fall, so sprach man von einer komplexen pulmonalen Hypertonie. Diese Einteilung wird im klinischen Setting bereits verwendet, hielt bisher jedoch in keiner Leitlinie Einzug. Insgesamt wies jeder zehnte Patient mit Vasoreagibilitätstest dieses Phänomen auf. Von den 28 Vasorespondern lag bei 10,7 % eine komplexe pulmonale Hypertonie vor. Die große Anzahl an Patienten mit komplexer pulmonaler Hypertonie zeigt auf, dass es sich nicht um Ausnahmen handelt. Aufgrund der häufigen Multimorbidität von Patienten wird es in Zukunft sicherlich mehr Erkrankte mit komplexer PH geben, sodass begonnen werden sollte, diese Patientengruppe genauer zu analysieren. Kommen mehrere Faktoren als Auslöser infrage, wird die Therapie zunehmend komplizierter und umfassender. Zudem ist das Wissen über alle Mitursachen der PH von großer Bedeutung, um einen Therapieerfolg zu erreichen. Auch bleibt zu prüfen, ob eine Therapie einer PH-Form bei unterschiedlichen nebeneinander bestehenden Ursachen überhaupt oder gleich effektiv wie bei monokausaler Verursachung der PH ist. Insofern ist eine systematische Analyse des Phänomens „komplexe pulmonale Hypertonie“ wünschenswert. Auf der Basis eingehender Analysen wäre zunächst festzulegen, ob der Begriff gerechtfertigt ist, um ihn dann gegebenenfalls in einem weiteren Schritt verbindlich zu definieren.

Bei den Patienten mit komplexer PH wiesen 63,3 % eine pulmonalarterielle Hypertonie als Teilkomponente auf. 57,8 % litten an einer PH infolge einer Herzerkrankung. Bei den meisten (72,7 %) lag eine PH bei Lungenerkrankung oder Hypoxie vor. 36,7 % hatten unter anderem eine chronisch thromboembolische PH und 4,4 % eine hämatologische oder systemische Erkrankung. Bei 14,4 % fand sich eine kombiniert prä- und postkapilläre PH.

Die komplexe PH ist mitunter schwierig von der atypischen PAH abzugrenzen. Patienten mit atypischer PAH weisen zusätzlich zur hämodynamisch diagnostizierten pulmonalarteriellen Hypertonie relevante Komorbiditäten oder Risikofaktoren auf. Jedoch fungieren die Begleiterkrankungen nicht als Ursache der PAH sondern treten zusätzlich auf. Demgegenüber handelt es sich bei der komplexen pulmonalen Hypertonie um mindestens zwei Faktoren, die ursächlich für die Entstehung der pulmonalen Hypertonie angenommen werden. Zudem muss bei der komplexen PH hämodynamisch nicht zwingend eine PAH vorliegen, auch wenn dies oft der Fall ist. Die Unterscheidung zwischen einer atypischen PAH und einer komplexen PH ist herausfordernd und sollte dem Experten obliegen. Bei starker Ausprägung einer Begleiterkrankung ist es bisweilen möglich, dass eine initial atypische PAH zu einer komplexen PH werden kann.

Hämodynamisch war der mittlere pulmonalarterielle Druck nach dem Vasoreagibilitätstest höchstsignifikant niedriger als vor dem Test. Für den diastolischen pulmonalarteriellen Druck zeigte sich nach dem Test tendenziell niedrigere Werte. Die weiteren hämodynamischen Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bei Beendigung der Datenerhebung waren noch alle vasoresponsiven Patienten mit komplexer PH am Leben, während circa jeder Dritte non-vasoresponsive Patient mit komplexer PH bereits verstorben war. Dieser Effekt erwies sich als nicht signifikant, jedoch gibt er Hinweise darauf, dass unter den Patienten mit komplexer PH Vaso-responder womöglich eine bessere Überlebensprognose aufweisen. Ein Vasoreagibilitätstest wäre als differentialdiagnostisches Instrument und auch als prognostisches Tool daher sinnvoll. Ob auch diese Patienten von einer CCB-Therapie profitieren könnten, ist fraglich. Keiner der Vaso-responder in dieser Gruppe wurde mit Kalziumantagonisten therapiert. Um dies herauszufinden, müssten weitergehende umfassende Studien durchgeführt werden.

#### 4.7 Zweiter Vasoreagibilitätstest

Nur 17 von 266 Patienten (6,4 %) erhielten im Verlauf einen zweiten Vasoreagibilitätstest. Darunter fielen drei Vaso-responder. Auffallend war, dass keiner der Vaso-responder

erneut vasoresponsiv getestet wurde. Auch Patienten, die beim ersten VRT keine Response zeigten, wurden erneut getestet, was wiederum negativ ausfiel. Daraus lässt sich schließen, dass ein negativer Test ausreicht, um eine Response auszuschließen. Zu kritisieren ist, dass nur 14,3 % der Vasoresponder eine Verlaufskontrolle des VRT erhielten. Gemäß der aktuellen Leitlinie sollte bei jedem Vasoresponder der Vasoreagibilitätstest wiederholt werden [8]. Zudem gilt zu beachten, dass jede Rechtsherzkatheteruntersuchung inklusive Vasoreagibilitätstest mit Komplikationen vergesellschaftet ist und dass bei Vasorespondern ohne CCB-Therapie ein erneuter Test gegebenenfalls als redundant gesehen wurde.

## 5 Zusammenfassung

Es war ein wichtiger Meilenstein in der Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie, als 1992 herausgefunden wurde, dass gewisse Patienten von einer Langzeittherapie mit Kalziumkanalantagonisten profitieren und eine deutlich erhöhte Lebenserwartung aufweisen [64]. Erst seit 2018 wurde in der klinischen Klassifikation der Begriff „Langzeit-Vasoresponder“ verankert und Kriterien für diesen Begriff präzisiert [10]. Die vorliegende Arbeit sollte analysieren, wie häufig Patienten mit vasoresponsiver pulmonaler Hypertonie in einem monozentrischen Kollektiv vorkommen und wie oft Vasoreagibilitätstests im Alltag sowohl bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer und medikamentös- und toxinvermittelter PH als auch in anderen PH-Gruppen durchgeführt werden. Ferner sollte betrachtet werden, wie häufig die geforderten Wiederholungstestungen bei vasoresponsiven Patienten umgesetzt werden und wie sich das Überleben von Patienten mit und ohne Vasoreagibilität darstellt. Hierfür wurden Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit Vasoreagibilitätstestungen der Jahre 2008 bis 2018 analysiert, die an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin des Klinikums Würzburg Mitte gGmbH - Standort Missioklinik durchgeführt wurden.

In diesem Zeitraum wurden 266 von 1101 Patienten mit pulmonaler Hypertonie (24,2 %) mit Rechtsherzkatheteruntersuchung auf Vasoreagibilität getestet, von denen sich 28 (10,5 %) als Vasoresponder erwiesen. Bei acht vasoresponsiven Patienten (28,6 %) lag eine klinische Klassifikation vor, bei der gemäß der aktuellen Leitlinie kein Vasoreagibilitätstest indiziert gewesen wäre. 27 der 28 (96,4 %) Vasoresponder erhielten eine für pulmonalarterielle Hypertonie spezifische medikamentöse Therapie, wobei nur fünf der 27 Patienten (18,5 %) Kalziumkanalblocker über einen längeren Zeitraum einnahmen. Davon wurde bei lediglich drei Patienten (60 %) eine Kalziumkanalblocker-Monotherapie durchgeführt. Zwei dieser drei Patienten konnten der neuen Subgruppe „Langzeit-Vasoresponder“ zugeordnet werden. Dies jedoch mit Einschränkungen, da zum einen die erneute Rechtsherzkatheteruntersuchung ohne Vasoreagibilitätstest stattfand und zum anderen keine jährlichen Kontrollen durchgeführt wurden.

Obwohl seit der sechsten Weltkonferenz bei vasoresponsiven Patienten ein jährlicher Vasoreagibilitätstest zur besseren Therapiereevaluation empfohlen wird, zeigen die Ergebnisse vorliegender Studie, dass selten Wiederholungstests durchgeführt werden. Das neue Konzept zum Management der Patienten mit Langzeitresponse unter Kalziumkanalantagonisten ist noch nicht umgesetzt. Bisher wurden erneute Vasoreagibilitätstests nicht programmiert geplant, sondern im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen häufig aufgrund des Verdachts einer klinischen Verschlechterung angeordnet. Insbesondere Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie sollten regelmäßig alle zwölf Monate eine geplante Rechtsherzkatheteruntersuchung mit integriertem Vasoreagibilitätstest erhalten. Dies gilt vor allem für Patienten unter Kalziumkanalblocker-Monotherapie. Nur so lässt sich der Krankheitsverlauf dokumentieren und die Indikation zu einer Kalziumkanalblockertherapie bestätigen, neu stellen oder beenden. Dadurch wäre eine optimale medikamentöse Therapie von vasoresponsiven Patienten gewährleistet.

Bezugnehmend auf die Überlebensrate wiesen vasoresponsive Patienten keinen signifikanten Vorteil gegenüber non-vasoresponsiven Patienten auf. In der Gruppe der IHD-PAH-Patienten und NON-IHD-PAH-Patienten (Patienten mit und ohne idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie), wie auch in den verschiedenen Gruppen der pulmonalen Hypertonie war der Überlebensunterschied zwischen Vasorespondern und NON-Vasorespondern nicht signifikant. Patienten unter Langzeiteinnahme von Kalziumkanalantagonisten überlebten ebenfalls nicht signifikant länger. Hierbei ist einzuwenden, dass sich die Studie auf geringe Fallzahlen beruft, sodass sich etwaige signifikante Unterschiede nicht demaskierten. Man fand jedoch heraus, dass Patienten mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von  $\leq 40$  mmHg nach dem Vasoreagibilitätstest sowohl in der IHD-PAH- als auch der PAH-Population eine signifikant höhere Überlebensrate aufwiesen.

Der Begriff der komplexen pulmonalen Hypertonie wird im klinischen Setting bereits verwendet, stützt sich jedoch auf keine Leitlinie oder Empfehlung und ist bislang nicht verbindlich definiert. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass die bisher bekannte Nizza-Klassifikation nicht ausreichend ist. Manche Patienten kann man nicht einer einzigen

Gruppe zuordnen. Sie weisen mehrere Ursachen für die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie auf. Patienten mit komplexer pulmonaler Hypertonie sind häufig sehr krank und multimorbide und bedürfen einer besonders ausführlichen Diagnostik sowie umfassenden Therapie. Um diesen Patienten gerecht zu werden und eine angemessene Behandlung garantieren zu können, sind weitergehende multizentrische prospektive Studien nötig. Nur so lässt sich das Phänomen der „komplexen PH“ hinreichend charakterisieren und nur so versteht man die Zusammenhänge besser und erreicht in Zukunft ein besseres Krankheitsmanagement solcher Patienten.

Obgleich es sich um eine kleine Patientenpopulation handelt, ist es wichtig, vaso-responsive Patienten zu identifizieren, damit ihnen eine bestmögliche Therapie gewährleistet werden kann. So ist es wichtig, zukünftig alle Patienten mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie, sofern keine Kontraindikation vorliegt, auf Vasoreagibilität zu testen, damit kein Vaso-responder, der von einer Kalziumkanalblocker-Monotherapie profitieren könnte, übersehen wird. Zudem sollte daran gedacht werden, Vasoreagibilitätstests in regelmäßigen Abständen durchzuführen, um die Therapie zu reevaluieren und um Langzeit-Responder unter Kalziumkanalblockertherapie zu identifizieren. Weiter sollte die Einordnung in die klinische Klassifikation sorgfältig erfolgen und regelmäßig überprüft werden.

Es ist davon auszugehen, dass in den kommenden Jahren weitere wichtige Details in Bezug auf Langzeit-Vaso-responder und auf komplexe pulmonale Hypertonie veröffentlicht werden. Durch die neu gewonnenen Erkenntnisse wird die pulmonale Hypertonie Schritt für Schritt besser verstanden und gezielt behandelt werden können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Romberg von, E., *Über Sklerose der Lungenarterie*. Dtsch Arch Klin Med, 1891. **48**: p. 197-206.
2. Eisenmenger, V., *Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewand des Herzens*. Z Klin Med, 1897. **32**: p. 1-28.
3. Arrillaga, F.C., *Sclérose de l'artère pulmonaire (cardiaques noirs)*. Bull Mem Soc Méd Hop Paris, 1924. **48**: p. 292-303.
4. Wood, P., *Pulmonary Hypertension*. Br Med Bull, 1952. **8**(4): p. 348-353.
5. Wood, P., *Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor*. Br Heart J 1958. **20**: p. 557-570.
6. Fishman, A.P., *Primary pulmonary arterial hypertension: a look back*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 2S-4S.
7. Hoepfer, M.M., *[Pulmonary hypertension - historical development, current therapy and perspectives]*. Pneumologie, 2010. **64**(9): p. 577-82.
8. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2016. **37**(1): p. 67-119.
9. Galie, N., et al., *An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*. Eur Respir J, 2019. **53**(1).
10. Simonneau, G., et al., *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2019. **53**(1).
11. Kovacs, G., et al., *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review*. Eur Respir J, 2009. **34**(4): p. 888-94.
12. Kovacs, G., et al., *Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272S**: p. 11-19.
13. Rabinovitch, M., et al., *Pulmonary artery endothelial abnormalities in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension. A correlation of light with scanning electron microscopy and transmission electron microscopy*. Lab Invest, 1986. **55**(6): p. 632-53.
14. Rosenkranz, S., et al., *Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(S 01): p. S48-S56.
15. Wilkens, H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272S**: p. 69-78.
16. Wilkens, H., et al., *Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(S 01): p. S62-S69.
17. Rabinovitch, M., *Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension*. J Clin Invest, 2012. **122**(12): p. 4306-13.
18. Prins, K.W., et al., *Repurposing Medications for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: What's Old Is New Again*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(1): p. e011343.
19. Kim, J.D., et al., *Epigenetic modulation as a therapeutic approach for pulmonary arterial hypertension*. Exp Mol Med, 2015. **47**: p. e175.

20. Zhou, G., T. Chen, and J.U. Raj, *MicroRNAs in Pulmonary Arterial Hypertension*. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2015. **52**(2): p. 139-151.
21. Kumar, R., et al., *The Causal Role of IL-4 and IL-13 in Schistosoma mansoni Pulmonary Hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2015. **192**(8): p. 998-1008.
22. Price, L.C., et al., *Inflammation in pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2012. **141**(1): p. 210-221.
23. Soon, E., et al., *Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2010. **122**(9): p. 920-7.
24. van Uden, D., K. Boomars, and M. Kool, *Dendritic Cell Subsets and Effector Function in Idiopathic and Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 11.
25. Olschewski, A., et al., *Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272S**: p. 4-10.
26. Frost, A., et al., *Diagnosis of pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2019. **53**(1).
27. Kovacs, G., et al., *Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016*. Dtsch med Wochenschr, 2016. **141**: p. S10-S18.
28. Herold, G. and Mitarbeiter, *Innere Medizin 2019*. 2018: Herold, Gerd. 408-412.
29. Gahl, K. and K. Holldack, *Auskultation und Perkussion: Inspektion und Palpation*. 2009: Thieme, 15. Auflage. 119-154.
30. Held, M., *Fortbildung: Echokardiographie bei pulmonaler Hypertonie*. 2019.
31. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. Ann Intern Med, 1987. **107**(2): p. 216-23.
32. Held, M., et al., *[Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(33): p. 1647-52.
33. Armstrong, I., et al., *The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients*. BMC Pulm Med, 2019. **19**(1): p. 67.
34. Humbert, M., et al., *Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival*. Arthritis & Rheumatism, 2011. **63**(11): p. 3522-3530.
35. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D34-41.
36. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(9): p. 1023-30.
37. Deng, Z., 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**(3): p. 737-44.
38. Thenappan, T., et al., *A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006*. Eur Respir J, 2007. **30**(6): p. 1103-10.
39. Wagenvoort, C.A. and N. Wagenvoort, *The pathology of pulmonary veno-occlusive disease*. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. , 1974. **364**(1): p. 69-79.
40. Pietra, G.G., et al., *Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 25S-32S.
41. Runo, J.R., et al., *Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(6): p. 889-94.
42. Eyries, M., et al., *EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension*. Nat Genet, 2014. **46**(1): p. 65-9.



43. Montani, D., et al., *Pulmonary veno-occlusive disease*. Eur Respir J, 2016. **47**(5): p. 1518-34.
44. Burstin, L., *Determination of pressure in the pulmonary artery by external graphic recordings*. Br Heart J, 1967. **29**(3): p. 396-404.
45. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.
46. Chambers, J.B. and W. Eckrich, Ed, *Echokardiographie: Klinischer Atlas*. 1996: Deutscher Ärzte-Verlag. 261.
47. Yock, P.G. and R.L. Popp, *Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation*. Circulation, 1984. **70**(4): p. 657-62.
48. Kaul, S., et al., *Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography*. Am Heart J, 1984. **107**(3): p. 526-31.
49. Bossone, E., et al., *The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension*. Chest, 2002. **121**(2): p. 513-8.
50. Forßmann, W., *Die Sondierung des rechten Herzens*. Klin Wochenschr, 1929. **8**(45): p. 2085-2087.
51. West, J.B., *The beginnings of cardiac catheterization and the resulting impact on pulmonary medicine*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017. **313**(4): p. L651-L658.
52. Leuchte, H.H., et al., *Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018. **272S**: p. 20-29.
53. Opitz, C.F., et al., *Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 2016. **68**(4): p. 368-378.
54. Callan, P. and A.L. Clark, *Right heart catheterisation: indications and interpretation*. Heart, 2016. **102**(2): p. 147-57.
55. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.
56. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Respir J, 2015. **46**(4): p. 903-75.
57. Montani, D., et al., *Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension*. European Heart Journal, 2010. **31**(15): p. 1898-1907.
58. Tonelli, A.R., H. Alnuaimat, and K. Mubarak, *Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension*. Respir Med, 2010. **104**(4): p. 481-96.
59. Partanen, J., M.S. Nieminen, and K. Luomanmäki, *Death in a Patient with Primary Pulmonary Hypertension after 20 mg of Nifedipine*. N Engl J Med, 1993. **329**(11): p. 812-3.
60. Sitbon, O., et al., *Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 1998. **12**(2): p. 265-70.
61. Ricciardi, M.J., et al., *Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **32**(4): p. 1068-1073.

62. Oliveira, E.C., et al., *Testing pulmonary vasoreactivity*. J Bras Pneumol., 2008. **34**(10): p. 838-44.
63. Costa, E.L., et al., *Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria*. Vascul Pharmacol, 2005. **43**(3): p. 143-7.
64. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. N Eng J Med, 1992. **327**(2): p. 76-81.
65. Halliday, S.J., et al., *Prognostic value of acute vasodilator response in pulmonary arterial hypertension: beyond the "classic" responders*. J Heart Lung Transplant, 2015. **34**(3): p. 312-8.
66. Hemnes, A.R., et al., *Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2015. **131**(4): p. 401-9; discussion 409.
67. Hemnes, A.R., et al., *Critical Genomic Networks and Vasoreactive Variants in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016. **194**(4): p. 464-475.
68. Aktories, K.H., et al., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*. Vol. 11. Auflage. 2013: Urban & Fischer/ Elsevier. 446-469.
69. Hoeper, M.M., et al., *Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. Int J Cardiol, 2018.
70. Galie, N., et al., *Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2019. **53**(1).
71. Galie, N., et al., *Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med, 2015. **373**(9): p. 834-44.
72. Kasper, D.L., et al., *Harrisons Innere Medizin, 2. Band*. 2016: ABW Wissenschaftsverlag; Thieme; 19. Auflage. 2020-2025.
73. Graefe, K.-H. and e. al., *Duale Reihe Pharmakologie*. 2016: Georg Thieme Verlag, 2. Auflage, E-Book. 181-187.
74. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Eng J Med, 2005. **354**(22): p. 2400-1.
75. Hoeper, M.M., et al., *Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(S 01): p. S33-S41.
76. Galie, N., et al., *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2894-903.
77. Ghofrani, H.A., et al., *Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2013. **369**(4): p. 330-40.
78. Barst, R.J., et al., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 296-301.
79. Simonneau, G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(6): p. 800-4.
80. Ewert, R., et al., *A case series of patients with severe pulmonary hypertension receiving an implantable pump for intravenous prostanoid therapy*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**: p. 1196–1198.
81. Hoeper, M.M., et al., *Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2006. **28**(4): p. 691-4.
82. McLaughlin, V.V., et al., *Randomized Study of Adding Inhaled Iloprost to Existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2006. **174**(11): p. 1257-1263.

83. Sitbon, O., et al., *Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*. N Engl J Med, 2015. **373**(26): p. 2522-33.
84. Rubin, L.J., et al., *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Eng J Med, 2002. **346**(12).
85. Galie, N., et al., *Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9630): p. 2093-100.
86. Galie, N., et al., *Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2*. Circulation, 2008. **117**(23): p. 3010-9.
87. Paul, G.A., et al., *Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **60**(1): p. 107-12.
88. McLaughlin, V., et al., *Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2015. **46**(2): p. 405-13.
89. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2009. **30**(20): p. 2493-537.
90. Galie, N., et al., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. **25**(24): p. 2243-78.
91. Laboratories, A.C.o.P.S.f.C.P.F., *ATS Statement: guidelines for the sixminute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2002(166): p. 111-117.
92. Guyatt, G.H., et al., *The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure*. Can Med Assoc J, 1985. **132**(8): p. 919-923.
93. Ries, A.L., *Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale*. COPD, 2005. **2**(1): p. 105-10.
94. Maries, L. and I. Manitiu, *Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP)*. Cardiovasc J Afr, 2013. **24**(7): p. 286-9.
95. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(3): p. 233-70.
96. Quanjer, P.H., et al., *Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society*. Eur Respir J Suppl, 1993. **16**: p. 5-40.
97. Rosenkranz, S., et al., *[Right heart catheterization in pulmonary hypertension]*. Dtsch Med Wochenschr, 2011. **136**(50): p. 2601-16; quiz 2617-20.
98. Kroegel, C. and U. Costabel, *Klinische Pneumologie - Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. 2014: Thieme Verlag. 601-604
99. Shapiro, B.P., M.D. McGoon, and M.M. Redfield, *Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients*. Chest, 2007. **131**(1): p. 94-100.
100. Badesch, D.B., et al., *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2007. **131**(6): p. 1917-28.
101. Sessler, D.I. and P.B. Imrey, *Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error*. Anesth Analg, 2015. **121**(4): p. 1034-42.

102. Xu, Q.X., et al., *Clinical Study of Acute Vasoreactivity Testing in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. *Chin Med J (Engl)*, 2017. **130**(4): p. 382-391.
103. Simonneau, G., et al., *Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives*. *Chest*, 1998. **114**: p. 195S-199S.
104. Grunig, E., et al., *General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018*. *Int J Cardiol*, 2018. **272S**: p. 30-36.

## Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
6-MWD	6-Minuten-Gehtest
APAH	Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie
BMI	Body-Mass-Index
BMPR2	Bone-morphogenetic-protein-receptor-type-2
bpm	Beats per minute
CCB	Kalziumkanalblocker
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
chron.	chronisch
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTD-PAH	PAH bei Bindegewebserkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CW	Continuous-wave
dBp	Diastolischer arterieller Blutdruck
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge – gemessen mit Kohlenmonoxid
DPAH	Medikamenten-/ toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie
dPAP	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
DPG	Diastolischer pulmonaler Druckgradient
dyn	Dynamis; 1 dyn = 10 µN = 10 <sup>-5</sup> (kg·m)/s <sup>2</sup>
EKG	Elektrokardiogramm
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
Fc	Funktionsklasse
GTP	Guanosintriphosphat
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz

HI	Herzindex
HIV	Humanes-Immundefizienz-Virus
HZV	Herzeitvolumen
HPAH	Hereditäre pulmonalerterielle Hypertonie
HR-CT	Hochauflösende Computertomographie
HZV	Herzeitvolumen
I/ S	Ist/ Soll
IHD-PAH	Idiopathische, hereditäre und medikamenten- oder toxininduzierte pulmonalerterielle Hypertonie
IPAH	Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LFU	Lost to follow-up
LV	linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LZ	Langzeit-
m	männlich
Max	Maximum
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mBP	Mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeterquecksilbersäule
Mo.	Monat
mPAP	Mittlerer pulmonalerterieller Druck
MW	Mittelwert

N	Stichprobe
ng	nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales Ende des brain natriuretic peptid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
obstr.	obstruktiv
p.i.	per inhalationem
PAC	Pulmonalarterielle Compliance
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PCA	Prostacyclin-Analoga
PCRA	Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten
PCWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PDE	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PH	Pulmonale Hypertonie
post-VRT	Nach Vasoreagibilitätstest
PP	Pulmonalarterielle Blutdruckamplitude
prä-VRT	vor Vasoreagibilitätstest
PVOD	Pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
PVRI	Pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
RA	Rechtsatrial
RHK	Rechtsherzkatheter
RNA	Ribonukleinsäure
RV	Rechtsventrikulär
s.c.	subkutan
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
sBP	Systolischer arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
sGC	Stimulator der löslichen Guanylatcyclyase

sPAP	Systolischer pulmonalerarterieller Druck
SVI	Schlagvolumenindex
SvO <sub>2</sub>	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
SVRI	Systemischer Gefäßwiderstandsindex
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TPG	Transpulmonaler Druckgradient
TRV	Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit
vasoresp.	vasoresponsiv
VR	Vasoresponder
VRT	Vasoreagibilitätstest
vs.	versus
V'O <sub>2</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
w	weiblich
WHO	World-Health Organisation
WU	Wood Einheit
ZVD	Zentraler Venendruck



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Patientenselektion .....	30
Abbildung 2: Durchgeführte Rechtsherzkatheteruntersuchungen.....	38
Abbildung 3: Darstellung der Anzahl der Patienten bezogen auf die PH-Gruppen gemäß der Nizza-Klassifikation sowie der komplexen PH mit mehreren möglichen PH-Ursachen und der nicht zuzuordnenden unklaren Patienten .....	43
Abbildung 4: PH-Gruppe gemäß Nizza-Klassifikation der Patienten mit Vasoreagibilitätstest .....	45
Abbildung 5: Darstellung der vasoresponsiven Patienten nach Zuordnung zur PH-Gruppe gemäß der Nizza-Klassifikation.....	47
Abbildung 6: Darstellung der zur Anwendung gekommenen Medikation nach Substanzklasse bei den vasoresponsiven Patienten .....	52
Abbildung 7: Graphische Darstellung der funktionellen Parameter der Vasoresponder im Verlauf (a-e).....	62
Abbildung 8: Graphische Darstellung der echokardiographischen Parameter der Vasoresponder im Verlauf (a-e) .....	63
Abbildung 9: Überleben der Vasoresponder: Patienten mit IHD-PAH vs. Patienten mit NON-IHD-PAH .....	69
Abbildung 10: Überleben der Vasoresponder: Langzeitkalziumkanalblocker-Therapie versus NON- Langzeitkalziumkanalblocker-Therapie.....	70
Abbildung 11: Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven Patienten mit Vasoreagibilitätstest .....	76
Abbildung 12: Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven IHD-PAH-Patienten .....	77
Abbildung 13: Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven NON-IHD-PAH-Patienten .....	78
Abbildung 14: Überleben der IHD-PAH-Patienten in Abhängigkeit des nach dem Vasoreagibilitätstest gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks: mPAP post-VRT ≤ 40 mmHg versus > 40 mmHg.....	79

Abbildung 15: Überleben der NON-IHD-PAH-Patienten in Abhängigkeit des nach dem Vasoreagibilitätstest gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks: mPAP post-VRT $\leq$ 40 mmHg versus $>$ 40 mmHg.....	80
Abbildung 16: Überleben der vasoresponsiven und non-vasoresponsiven PAH-Patienten .....	84
Abbildung 17: Überleben der PAH-Patienten in Abhängigkeit des nach dem Vasoreagibilitätstest gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks: mPAP post-VRT $\leq$ 40 mmHg versus $>$ 40 mmHg.....	85

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie .....	6
Tabelle 2: Aktualisierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie .....	10
Tabelle 3: Erklärung hämodynamischer Parameter .....	18
Tabelle 4: Charakterisierung der Patienten mit Vasoreagibilitätstest .....	39
Tabelle 5: Darstellung der Zahlen der analysierten Patienten bezogen auf die PH-Gruppen gemäß der Nizza-Klassifikation sowie der komplexen PH mit mehreren möglichen PH-Ursachen und der nicht zuzuordnenden unklaren Patienten .....	41
Tabelle 6: Charakterisierung der Vasoresponder .....	46
Tabelle 7: Hämodynamische Parameter der vasoresponsiven Patienten .....	48
Tabelle 8: Vergleich der anthropometrischen und hämodynamischen Parameter der Vasoresponder mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter PAH mit den Vasorespondern mit nicht idiopathischer, hereditärer, medikamenten- oder toxininduzierter pulmonalarterieller Hypertonie .....	49
Tabelle 9: Medikamentöse Therapie der Vasoresponder .....	54
Tabelle 10: Charakterisierung der Patienten mit Langzeit-Kalziumkanalblocker-Therapie .....	56
Tabelle 11: Funktionelle und echokardiographische Parameter der Vasoresponder im Verlauf .....	60
Tabelle 12: Signifikanzwerte der funktionellen und echokardiographischen Parameter der Vasoresponder im Verlauf .....	60
Tabelle 13: Häufigkeit pathologischer Werte ausgewählter echokardiographischer und funktioneller Parameter der Vasoresponder im Verlauf .....	61
Tabelle 14: Funktionelle und echokardiographische Parameter im Verlauf bei IHD-PAH-Patienten und NON-IHD-PAH-Patienten im Vergleich .....	64
Tabelle 15: Veränderung der funktionellen und echokardiographischen Parameter im Verlauf (Therapieansprechen) bei IHD-PAH-Patienten und NON-IHD-PAH-Patienten im Vergleich .....	65
Tabelle 16: Vergleich hämodynamischer Parameter des ersten und zweiten Rechtsherzkatheters von Vasorespondern .....	67

Tabelle 17: Charakterisierung der IHD-PAH- und NON-IHD-PAH-Patienten mit Vasoreagibilitätstest.....	71
Tabelle 18: Anthropometrie und Hämodynamik vasoresponsiver und non-vasoresponsiver IHD-PAH-Patienten.....	72
Tabelle 19: Anthropometrie und Hämodynamik vasoresponsiver und non-vasoresponsiver NON-IHD-PAH-Patienten.....	74
Tabelle 20: Vergleich der anthropometrischen und hämodynamischen Daten vasoresponsiver und non-vasoresponsiver PAH-Patienten.....	82
Tabelle 21: Klinische Charakterisierung der Patienten mit komplexer PH.....	88
Tabelle 22: Vergleich der anthropometrischen und hämodynamischen Daten vasoresponsiver und non- vasoresponsiver Patienten mit komplexer PH.....	89

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held für die Überlassung des interessanten Themas und die kompetente Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

Herzlichen Dank an das Team der PH-Ambulanz der Missioklinik Würzburg, das mir bei Fragen freundlich und hilfsbereit weiterhalf. Insbesondere geht mein Dank an Frau Sieglinde Wächter, der damaligen Pflegeleitung der PH-Ambulanz, die mir stets einen Arbeitsplatz organisierte und mir bei der Suche nach Akten aus dem Archiv behilflich war. Darüber hinaus danke ich Frau Dr. Gudrun Hübner, die mir Daten über PAH-Patienten zum Abgleich überließ.

Ich danke zudem meinen Eltern, die mich in meinem Vorhaben unterstützten, mir positiv zusprachen und mir während des Studiums oftmals den Rücken freihielten. Vielen Dank, dass ihr mir mit Rat und Tat beiseite standet. Auch danke ich meiner Schwester und meinen Freunden, die auf der ganzen Welt verteilt leben, dass sie stets ein offenes Ohr für mich haben und immer für mich da sind.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

Name: Stefanie Hartmann

## Berufliche Tätigkeiten

---

Seit 03/21 **Assistenzärztin** der Inneren Medizin, Spital Walenstadt

03/16 – 10/19 **Studentische Hilfskraft**  
Hausärztliche Gemeinschaftspraxis Wolfenbüttel

**Studentische Hilfskraft, Universität Würzburg**

04/16 – 02/18 Biochemietutorien, Prüfungsvorbereitung

10/15 – 02/16 Kurs zur makroskopischen Anatomie

## Persönlicher Werdegang

---

01/21 **Approbation** als Ärztin in der Schweiz

12/20 **Approbation** als Ärztin in Deutschland

10/19 – 10/20 **Praktisches Jahr**, Wahlfach Augenheilkunde

04/14 – 11/20 **Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

Studium der Humanmedizin

02/18 – 07/18 **Università Degli Studi Firenze, Scuola di Scienze della Salute Umana**

Auslandssemester in Florenz, Italien - *ErasmusPLUS Stipendium*

06/13 **Gymnasium Dorfen**

Allgemeine Hochschulreife