

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Langzeittherapie mit Bosentan bei Patienten mit
Eisenmenger-Syndrom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Luchner

aus Frankfurt a.M.

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abstract	7
Deutsche Version.....	7
English version	8
1. Einleitung.....	10
1.1 Die pulmonalarterielle Hypertonie und das Eisenmenger-Syndrom.....	10
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Pathophysiologie	11
1.4 Symptomatik.....	14
1.5 Diagnostik.....	15
1.6 Therapie.....	16
1.6.1 Allgemeine Maßnahmen	16
1.6.2 Spezifische Therapie	17
1.6.3 Endothelinrezeptorantagonisten	18
1.7 Zielsetzung	20
2. Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign	22
2.1.1 Die Studie HP.3.2.....	22
2.2 Patientenkollektiv.....	24
2.3 Datenerhebung	25
2.4 Statistische Auswertung.....	26
2.4.1 Primäre Endpunkte	26
2.4.2 Sekundäre Endpunkte	27
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Anamnestische Daten.....	29
3.2 Klinischer Status vor Beginn der Bosentantherapie	30
3.3 Beobachtungszeitraum	30
3.4 Behandlungszeitraum	31
3.5 Überleben	33
3.6 Klinische Zustandsverschlechterung	35
3.7 Belastbarkeit.....	36
3.7.1 6-MGS und Veränderung der 6-MGS im Vergleich zum Studienstart	36

3.7.2 Abfall der transkutanen SatO ₂ während 6-MGT	40
3.7.3 NYHA-Stadium	40
3.8 Transkutane SatO ₂ in Ruhe als Maß der Zyanose und Hinweis auf die Shuntflussmenge	42
3.9 Pro-BNP als Maß der Rechtsherzbelastung	44
3.10 Leberenzyme als Maß der Sicherheit	45
4. Diskussion	45
4.1 Beobachtungs- und Behandlungszeiträume	45
4.2 Anamnestische Daten und klinischer Zustand vor Beginn der Bosentantherapie.....	46
4.3 Überleben	47
4.4 Klinische Zustandsverschlechterung	50
4.5 Belastbarkeit.....	53
4.5.1 6-MGS und Veränderung der 6-MGS im Vergleich zum Studienstart	53
4.5.2 Abfall der transkutanen SatO ₂ während 6-MGT	55
4.5.3 NYHA-Stadium	55
4.6 Transkutane SatO ₂ in Ruhe	57
4.7 Pro-BNP.....	57
4.8 Leberenzyme	58
4.9 Limitationen	58
4.10 Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis.....	62
Eidesstattliche Versicherung.....	75
Tabellarischer Lebenslauf	76
Danksagung	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beobachtungszeit aller 55 Patienten	29
Abbildung 2: Behandlungszeit mit spezifischer Medikation der 50 Patienten der Langzeitstudie	31
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve	33
Abbildung 4: Analyse der Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung ...	34
Abbildung 5: Vergleich der 6-MGS vor Beginn der Bosentantherapie und nach 6 Monaten.....	36
Abbildung 6: Vergleich der 6-MGS vor Beginn der Bosentantherapie und in den	

verschiedenen Behandlungszeiträumen.....	37
Abbildung 7: Vergleich der transkutanen SatO ₂ vor Beginn der Bosentantherapie und nach 6 Monaten.....	41
Abbildung 8: Vergleich der medianen transkutanen SatO ₂ vor Beginn der Bosentantherapie und in den verschiedenen Behandlungszeiträumen	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektive	23
Tabelle 2: Hauptdiagnosen	28
Tabelle 3: Klinischer Status bei Studienbeginn (6-MGS und transkutane SatO ₂).....	28
Tabelle 4: Klinischer Status bei Studienbeginn (NYHA-Stadium).....	29
Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit einem Wechsel bzw. Abbruch der spezifischen Therapie	31
Tabelle 6: Sterbetafel	33
Tabelle 7: Tafel zur klinischen Zustandsverschlechterung	34
Tabelle 8: Mediane der 6-MGS und Signifikanz der Veränderung in den verschiedenen Behandlungszeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn.....	36
Tabelle 9: Mediane Veränderung der 6-MGS, Prozentsätze der Patienten mit einer längeren 6-MGS im Vergleich zum Studienstart und Signifikanz der Veränderung in den verschiedenen Behandlungszeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn	37
Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Veränderung des NYHA-Stadiums in den verschiedenen Behandlungszeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn.....	39
Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit den verschiedenen NYHA-Stadien in den verschiedenen Behandlungszeiträumen	39
Tabelle 12: Mediane der transkutanen SatO ₂ in Ruhe und Signifikanz der Veränderung in den verschiedenen Behandlungszeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn	41
Tabelle 13: Überlebensraten der verschiedenen Studien im Vergleich	46

Abkürzungsverzeichnis

6-MGS	6-Minuten-Gehstrecke
6-MGT	6-Minuten-Gehtest
AHF	Angeborener Herzfehler
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASD	Vorhofseptumdefekt
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BZR	Behandlungszeitraum
BZR 1	Behandlungszeitraum zwischen 0,5 und 1,99 Jahren
BZR 2	Behandlungszeitraum zwischen zwei und 2,99 Jahren
BZR 3	Behandlungszeitraum zwischen drei und 3,99 Jahren
BZR 4	Behandlungszeitraum zwischen vier und 4,99 Jahren
BZR 5	Behandlungszeitraum zwischen fünf und 5,99 Jahren
BZR 6	Behandlungszeitraum zwischen sechs und 6,99 Jahren
BZR 7	Behandlungszeitraum zwischen sieben und 7,99 Jahren
BZR 8	Behandlungszeitraum zwischen acht und 8,99 Jahren
BZR 9	Behandlungszeitraum zwischen neun und 9,99 Jahren
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Confidence intervall bzw. Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DILV	Double inlet left ventricle bzw. linker Doppeleinstromventrikel
DORV	Double outlet right ventricle bzw. rechter Doppelausstromventrikel
ES	Eisenmenger-Syndrom
ET	Endothelin
FGF	Fibroblast-Growth-Factor bzw. Fibroblasten-Wachstumsfaktor
HLTX	Herz-Lungen-Transplantation
IQR	Interquartile range bzw. Interquartilsabstand
KN-AHF	Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler
mPAP	Mittlerer pulmonaler arterieller Druck

MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure bzw. pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PDE	Phosphodiesterase
PDGF	Platelet-Derived Growth-Factor
PH	Pulmonale Hypertension
Pro-BNP	Brain-type natriuretisches Peptid
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
PVRI	Auf die Körperoberfläche bezogener Pulmonalvaskulärer Widerstand
Q _p :Q _s	Pulmonal-systemisches Perfusionsverhältnis
R _p	Pulmonalarterieller Gefäßwiderstand
R _p :R _s	Pulmonal-systemisches Widerstandsverhältnis
R _s	Systemarterieller Gefäßwiderstand
SatO ₂	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SVD	Sinus-venosus-Defekt
TAC	Truncus arteriosus communis
TGF-β	Transforming-growth-factor-β
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abstract

Deutsche Version

Einleitung: In der vorliegenden Studie wird die Überlebenszeit und die Zeit der klinischen Stabilität sowie deren Einflussfaktoren unter einer Langzeittherapie mit Bosentan von bis zu zehn Jahren bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom (ES) untersucht. Außerdem wird die langfristige Wirkung der Bosentantherapie auf Belastbarkeit, Zyanose und Rechtsherzbelastung untersucht.

Methoden: Grundlage dieser Arbeit ist die prospektive Studie HP 3.2, die unter der Koordination des Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler die Wirksamkeit einer sechsmonatigen Therapie mit Bosentan bei Patienten mit ES untersuchte. In dieser Arbeit werden die Daten der Studie HP 3.2 sowie der retrospektiv erhobenen Langzeitdaten derselben Patienten statistisch analysiert.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der 55 ES-Patienten (29 Frauen und 26 Männer) der Studie HP 3.2 betrug 31,73 +/- 10,2 Jahre. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 5,44 Jahren (Interquartilsabstand (IQR): 2,32-7,81 Jahre) und einer medianen Behandlungszeit mit Bosentan von 4,92 Jahren (IQR: 1,27-6,91 Jahre) lebten noch 60 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Tod betrug 6,69 Jahre (IQR: 4,44-7,88 Jahre), jene bis zur ersten klinischen Zustandsverschlechterung 4,68 Jahre (IQR: 2,22-7,10 Jahre). Eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max) während den ersten sechs Monaten einer Bosentantherapie hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p = 0,02$) ebenso wie die Höhe des Pro-BNP bei Studienstart ($p = 0,01$). Die Länge der Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung wurde durch den Pro-BNP-Wert ($p = 0,01$) bei Studienstart signifikant beeinflusst.

Während einer Behandlungszeit mit Bosentan von sechs Monaten verbesserten sich die mediane 6-MGS von 390 m auf 440 m ($p < 0,001$), die NYHA-Klasse um ein Stadium ($p < 0,01$) und das Pro-BNP von 395 pg/ml auf 301 pg/ml ($p = 0,045$). Die transkutane $SatO_2$ in Ruhe und der Abfall derselben während 6-Minuten-Gehtest veränderten sich nicht signifikant.

Während den ersten drei Jahren der Langzeittherapie zeigte sich stets eine statistisch signifikant längere mediane 6-MGS im Vergleich zu den Ausgangswerten (von 390 m

bis zu 437,5 m im Median). Im weiteren zeitlichen Verlauf von bis zu zehn Jahren glich sich die 6-MGS wieder den Ausgangswerten an.

Schlußfolgerung: Über eine außergewöhnlich lange Beobachtungszeit konnten die Höhe des Pro-BNP-Wertes vor Beginn der Bosentantherapie sowie die Verbesserung des VO₂max-Wertes in den ersten Monaten einer spezifischen Therapie als Prädiktoren für die Überlebenszeit bei ES-Patienten bestimmt werden. Die Höhe des Pro-BNP-Wertes sowie die 6-MGS vor Beginn der Therapie stellten außerdem Einflussgrößen für die Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung dar. Eine signifikant bessere Belastbarkeit unter Bosentantherapie konnte über die ersten drei Behandlungsjahre nachgewiesen werden.

English version

Introduction: The objective of this study is to examine the long-term effect of a therapy with Bosentan on clinical stability and mortality and its predictors in patients with Eisenmenger's syndrome over a period up to ten years. Additionally, exercise capacity, cyanosis and right-heart failure are analyzed over the time.

Methods: This work is based on the prospective study HP 3.2 under the coordination of the Kompetenznetz für angeborene Herzfehler examining the efficacy of a Bosentan therapy over six months in patients with ES. In the present study data from the study HP 3.2 and retrospective acquired long-term data from the same patients are analysed.

Results: The 55 patients with ES (29 women and 26 men) from the study HP 3.2 were 31,73 +/- 10,2 years old. The median follow-up was 5,44 years (interquartile range (IQR): 2,32-7,82 years), the median time of therapy with Bosentan was 4,92 years (IQR: 1,27-6,91 years). 60 % of ES patients survived during the follow-up period. The median follow-up time until death was 6,69 years (IQR: 4,44-7,88 years), the median follow-up until the first deterioration of clinical status was 4,68 years (IQR: 2,22-7,1 years). An improvement of the maximum oxygen uptake (VO₂max) during the first six months of therapy (p = 0,02) and the pro-BNP at baseline (p = 0,01) had a significant influence on the survival time. Additionally, the pro-BNP (p = 0,01) at baseline were predictors for the time to clinical worsening.

During the first six months, the 6-MWD increased from 390 m to 440 m ($p < 0,001$), the functional class improved about one stadium ($p < 0,01$) and the pro-BNP increased from 395 pg/ml to 301 pg/ml ($p = 0,045$). The transcutaneous SatO₂ during 6-MWD testing and at rest remained stable.

For the first three years of long-term follow-up, the median 6-MWD remained significantly higher than baseline values (from 390 m up to 437,5 m) , after that seemed to return to baseline levels.

Discussion: For the patients examined in this study during the extraordinary long period of follow-up, therapy with Bosentan was supportive for a long-term stability of clinical status, exercise capacity and right-heart failure. Nevertheless, mortality remained high with 40% during the study period. To have a concluding appraisal, studies with similar follow-up and higher case numbers should be performed.

1. Einleitung

1.1 Die pulmonalarterielle Hypertonie und das Eisenmenger-Syndrom

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) stellt eine Unterform der pulmonalen Hypertonie (PH) dar und ist als präkapilläre PH mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von 25 mmHg und höher (Normwerte mPAP: 14 +/- 3 mmHg, physiologische Maximalwerte: ca. 20 mmHg [1]), einem pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PCWP) von maximal 15 mmHg und einem normalen oder reduzierten kardialen Auswurfvolumen definiert [2, 3]. Ätiologisch kann eine PAH idiopathisch, genetisch oder durch die Einnahme von Drogen oder Medikamenten bedingt sein. Des Weiteren führen verschiedene Grunderkrankungen zur Entwicklung einer PAH. Zu diesen Erkrankungen zählen das Sharp-Syndrom, die HIV-Infektion, die portale Hypertension, angeborene Herzfehler (AHF) und die Schistosomiasis [4].

Das Eisenmenger Syndrom (ES) wurde erstmals 1897 von Victor Eisenmenger beschrieben [5] und wird seit 1958 als PAH definiert, die sich aufgrund eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts entwickelt und die über einen erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) zu einer Umkehr des Shunts in einen Rechts-Links-/ oder bidirektionalen Shunt führt [6]. Zu den potentiell zugrundeliegenden angeborenen Shunt-Defekten zählen einfache prätrikuspide (z.B. Atriumseptumdefekt (ASD), einfache posttrikuspide (z.B. Ventrikelseptumdefekt (VSD), Persistierender Ductus arteriosus (PDA) sowie kombinierte und komplexe Shunt-Defekte (z.B. Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD), Transposition der großen Gefäße, univentrikuläre Herzen ohne Pulmonalstenose, Truncus arteriosus communis (TAC) [7]. Die durch einen solchen AHF entstehende PAH kann sich klinisch unterschiedlich schwer manifestieren. Das ES, welches durch eine Zyanose mit daraus resultierender Erythrozytose sowie Beteiligung multipler Organsysteme charakterisiert ist, stellt hierbei die schwerste Form dar [8].

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz von angeborenen Herzfehlern beträgt in Deutschland ca. 1,08% [9]. Durch die heutzutage weit fortgeschrittene Früherkennung und Therapie von

angeborenen Herzfehlern insbesondere in Europa und Nordamerika ist die Inzidenz des Eisenmenger-Syndroms in den letzten Jahrzehnten deutlich gesunken und wird für nordeuropäische Länder zwischen 2006 und 2012 mit 0,23 Fällen pro Millionen Einwohner pro Jahr angegeben, während sie 1977 noch 2,5 Fällen pro Millionen Einwohner pro Jahr entsprach [10], was mit den Angaben weiterer europäischer Studien vergleichbar ist [7, 8, 11]. In Schwerpunktkliniken wird die Prävalenz des Eisenmenger-Syndroms mit ca. 4% [12], die Häufigkeit des Entstehens einer PAH aufgrund eines angeborenen Herzfehlers mit 5-10 % angegeben [13,14].

Die bisherige Annahme, dass die Mortalität von Patienten mit ES im Vergleich zu Patienten mit anderen Formen einer PH relativ niedrig ist, wurde zuletzt in Frage gestellt [15, 16]. Im Vergleich zur gesunden Bevölkerung kann sicherlich von einer erheblich geringeren Lebenserwartung sowie erhöhten Morbidität und verringerten Lebensqualität ausgegangen werden [9, 17-21]. So entspricht die Lebenserwartung eines 40-jährigen Patienten mit ES derjenigen eines gesunden 70-Jährigen [22].

1.3 Pathophysiologie

Besteht eine ausreichend große, nicht-restriktive Kommunikation zwischen systemischem und pulmonalem Kreislauf, führt dies bei einem geringen pulmonalvaskulären Widerstand im Säuglingsalter zu einem Links-Rechts-Shunt mit daraus resultierender Volumenbelastung sowie, bei bestehender posttrikuspidaler, nicht-restriktiver Shuntverbindung, zusätzlicher Druckbelastung des Lungenkreislaufs. Der erhöhte Blutfluss durch die Lungenarterien und die Druckbelastung führen über eine starke Vasokonstriktion sowie einen obstruktiven Umbau von Lungengefäßen (Remodelling) zu einer PAH und letzten Endes zur irreversiblen Erhöhung des pulmonalvasculären Widerstandes (PVR) mit darauffolgender Umkehr des Shunts [23, 24].

Dabei wird die Vasokonstriktion und das Remodelling der Lungengefäße über ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Mechanismen vermittelt, bei denen die Endothelzellen der Lunge eine übergeordnete Rolle spielen [25] und die im Folgenden näher betrachtet werden sollen.

Der Begriff Remodelling umfasst verschiedene Prozesse und deren Zusammenwirken, die durch den vermehrten Blutfluss und -druck in den

Lungenarterien sowie verschiedene Botenstoffe getriggert werden. Morphologisch kommt es zum einen zur Ausbreitung von glatten Muskelzellen in kleine, periphere Lungenarterien, die physiologischerweise nicht-muskulär sind [26]. Zum anderen führt eine Hypertrophie aller drei Arterienwandschichten zu einer Verengung der Gefäße [27]. Außerdem spielt die Proliferation des Endothels, die zur Destruktion der Arteriolenwände beiträgt, eine Rolle. Weitere komplexe Läsionen, wie Gefäßaussackungen, die Entstehungsorte für Hämorrhagien und Fibrosen darstellen sowie Arteriitiden stellen zusätzliche Veränderungen der Arterienwände dar [28]. Des Weiteren kann eine Rarefizierung der Lungengefäße beobachtet werden [29].

Für die Vermittlung von Vasokonstriktion und -dilatation der Lungengefäße sind die Endothelzellen von zentraler Bedeutung, da sie über die Synthese und Freisetzung verschiedener Transmitter Einfluss auf den Muskeltonus der glatten Muskelzellen in den Lungenarterien nehmen. Hierbei sind die Signalwege über Prostacyclin, Stickstoffmonoxid (NO) und Endothelin-1 (ET-1) besonders hervorzuheben [30].

Bei Prostacyclin handelt es sich um einen Vasodilatator und Inhibitor der Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen und der Thrombozytenaggregation [31]. Sowohl der Plasmaspiegel von Prostacyclin als auch die Prostacyclin-Synthase in Endothelzellen sind bei Patienten mit PAH erniedrigt [32]. NO ist ein weiterer sehr potenter, von Endothelzellen synthetisierter Vasodilatator, der über die lösliche Guanylatcyclase und intrazelluläres cGMP direkt zur Relaxation von glatten Muskelzellen führt [33]. Hinzukommend ist die Synthese von NO bei Patienten mit PAH reduziert [34]. Außerdem führt eine Hypoxämie, wie sie bei Patienten mit ES besteht, über eine direkte Aktivierung von Kalziumkanälen zu einer Vasokonstriktion, während der Vasokonstriktion entgegenwirkende Kaliumkanäle bei Patienten mit PAH herunterreguliert sind [35].

Im Folgenden soll ausführlicher auf den Signalweg von ET-1 eingegangen werden, da dieser den Angriffspunkt einer Therapie mit Bosentan darstellt.

ET-1 wird zum Großteil in pulmonalen Endothelzellen synthetisiert, aber auch in Leukozyten, Makrophagen, Kardiomyozyten, glatten Muskelzellen und Mesangiumzellen [36]. Während in anderen Zellen auch ET-2 und ET-3 hergestellt werden, synthetisieren die Endothelzellen hauptsächlich ET-1, wobei unter anderem eine Hypoxie und Ischämie, Scherkräfte und die Einwirkung von Wachstumsfaktoren,

Zytokinen und Vasokonstriktoren zu den auslösenden Reizen für die Synthese zählen. Inhibiert wird die Synthese beispielsweise über Prostacyclin und NO [37]. ET-1 bindet an zwei verschiedene Rezeptoren, den ETA- und den ETb-Rezeptor, wobei die ETA-Rezeptoren auf glatten Muskelzellen und Kardiomyozyten, ETb-Rezeptoren auf glatten Muskelzellen und Endothelzellen zu finden sind [38]. Über intrazelluläre Signalwege kommt es durch die Bindung an beide Rezeptoren zu einer Aktivierung von Kalziumkanälen und hierüber zu einer starken Vasokonstriktion [39]. Die alleinige Wirkung von ET-1 auf ETb-Rezeptoren führt zur Freisetzung von NO und Prostacyclin und hierdurch zu einer Vasodilatation und Hemmung einer weiteren Freisetzung von ET-1. Währenddessen bewirkt die Bindung von ET-1 an beide Rezeptoren neben einem mitogenen Effekt auch die Bildung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie VEGF, FGF, TGF- β , PDGF und Epiregulin, welche wiederum die Neusynthese von ET-1 triggern [34, 36, 40]. Des Weiteren stimuliert ET-1 die Bildung von Extrazellulärmatrix und Fibronektin und bewirkt über Bindung an den ETb-Rezeptor eine Thrombozytenaggregation [37]. Außerdem konnte eine proinflammatorische und antiapoptotische Wirkung von ET-1 nachgewiesen werden [41, 42].

Insgesamt führt eine vermehrte Ausschüttung von ET-1 demnach zu einer Vasokonstriktion und einem Ungleichgewicht von Proliferation und Apoptose der Endothelzellen. Es stimuliert somit an mehreren Stellen den oben beschriebenen Umbau der Lungengefäße und begünstigt zusätzlich das Entstehen von Thromben und Arteriitiden. In verschiedensten Studien konnte ein erhöhter ET-1-Plasmaspiegel bei Patienten mit PAH sowohl mit als auch ohne zugrundeliegenden AHF gefunden werden [43-49].

Der durch einen Links-Rechts-Shunt bedingte erhöhte Blutfluss durch die Lunge und die Druckbelastung durch posttrikuspide Shunt-Defekte verursachen vermehrte Scherkräfte und eine Schädigung des Endothels mit Ausschüttung von ET-1. Dieses bewirkt eine Vasokonstriktion der Lungenarterien und begünstigt das Remodelling durch seine proinflammatorische, proliferative und prothrombotische Wirkung. Der hierdurch entstehende erhöhte PVR äußert sich über längere Zeiträume letztendlich in einer Umkehr der Blutflussrichtung durch den Shunt-Defekt [6]. Der so entstehende Rechts-Links-Shunt hat eine Hypoxämie zur Folge, welche weiterhin die Synthese von ET-1 fördert, Kalziumkanäle direkt aktiviert und außerdem über eine reflektorisch

vermehrte Erythropoetin-Synthese in den Nieren zu einer Erythrozytose und Hyperviskosität des Blutes führt. Der häufig gleichzeitig bestehende Eisenmangel bei betroffenen Patienten führt außerdem zur Bildung mikrozytärer und wenig deformierbarer Erythrozyten und begünstigt dadurch zusätzlich die Bildung von Thrombosen in den Lungengefäßen [37, 50-53].

1.4 Symptomatik

Die chronische Hypoxämie stellt bei Patienten mit ES ein zentrales Element der Symptomatik dar. Sie manifestiert sich äußerlich sichtbar in einer zentralen Zyanose, Uhrglasnägeln sowie Skoliosen und führt zu einer extrem eingeschränkten Belastbarkeit [54-56]. Im Vergleich zur Belastbarkeit von Patienten mit einer PAH aufgrund eines angeborenen Herzfehlers und von Patienten mit einer Herzinsuffizienz ohne zugrundeliegenden Herzfehler, ist die Belastbarkeit bei Patienten mit ES am schlechtesten [57]. Des Weiteren entstehen durch die chronische Hypoxämie eine Erythrozytose und Hyperviskosität des Blutes, die sich in Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Schwindel äußern [53, 58]. Es kommt zu Durchblutungsstörungen, die sich in zahlreichen Organsystemen bemerkbar machen und zu Sehstörungen, Parästhesien und renalen sowie hepatischen Funktionsstörungen führen [59]. Die Erythrozytose hat außerdem einen vermehrten Abbau von Erythrozyten und Hämoglobin zur Folge und kann hierüber zu einer Hyperurikämie mit ihren zahlreichen Symptomen und der Manifestation einer Gicht führen [60]. Zusätzlich besteht in häufigen Fällen eine Eisenmangelanämie [50, 53]. Die durch die vermehrte Blutbildung entstehende hypertrophe Osteoarthropathie äußert sich häufig in Knochenschmerzen [23]. Eine komplexe Hämostase-Störung als weitere Folge der Hypoxämie bedingt sowohl Blutungen als auch Thrombosen [12, 61-63]. Dies manifestiert sich beispielsweise in vermehrten gastrointestinalen Blutungen, Herzinfarkten und Hirnischämien. Hiermit verbundene Endokarditiden und Hirnabszesse beeinflussen zusätzlich den Krankheitsverlauf der Patienten [64]. Neben der Hämostasestörung führen die beschriebene Endotheldysfunktion und die verringerte Flussgeschwindigkeit zu Thrombosen in den Lungengefäßen. Lungeninfarkte und eventuelle Rupturen der Arterien und Arteriolen sind die Folge und führen zu häufigen Hämoptysen (ca. 20 % der Fälle sind betroffen) [35, 65].

Die durch den erhöhten PVR und hierdurch verminderten Lungenblutfluss bedingte Rechtsherzbelastung und -insuffizienz äußert sich wiederum in einer reduzierten Belastbarkeit, Synkopen, Herzversagen, Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod [65].

Insgesamt führen all die genannten Symptome zu häufigen Krankenhausaufenthalten und einer stark verminderten Lebensqualität bei Patienten mit ES [67, 68].

Die häufigsten Todesursachen bei ES-Patienten stellen die Herzinsuffizienz, Infektionen, der plötzliche Herztod, thromboembolische Ereignisse und Blutungen dar [69-71].

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik eines Eisenmenger-Syndroms erfordert, neben der körperlichen Untersuchung mit Messung der transkutanen Sauerstoffsättigung (SatO₂) und Einschätzung des NYHA-Stadiums, die Durchführung eines Echokardiogramms, um die Morphologie und Funktion des Herzens, Shuntflussmengen sowie Volumen- und Druckbelastungen der Ventrikel zu objektivieren. Andere nicht-invasive Maßnahmen für ähnliche diagnostische Fragestellungen sind die kardiale CT bzw. die kardiale MRT [54]. Des Weiteren ist die regelmäßige Durchführung von Elektrokardiogrammen sowie Röntgen-Thorax-Untersuchungen zur Diagnostik von Herzrhythmusstörungen und zur Einschätzung der Herzinsuffizienz indiziert [12].

Im Blut sollten Zellzahlen, Hämoglobin, Hämatokrit, Eisen und Ferritin sowie Nieren- und Leberparameter bestimmt werden, um Erythrozytose, Zyanose, Eisenmangel und Organmanifestationen zu quantifizieren [12]. Zusätzlich ist das Pro-BNP- (Normwert: < 100 pg/ml [72]) ein wichtiger Parameter für die Funktion des rechten Ventrikels und somit prognostisch bedeutsam [73, 74].

Des Weiteren ist eine Testung der Belastbarkeit unabdingbar, wobei der 6-Minuten-Gehtest (6-MGT) hierbei eine übergeordnete Rolle spielt. Er stellt eine anerkannte Methode zur Bestimmung der Belastbarkeit dar und wurde in vielen prospektiven Studien als primärer Endpunkt festgelegt, zusätzlich zum Abfall der transkutanen SatO₂ zwischen den Zeitpunkten vor und nach Belastung sowie der Bestimmung der Belastbarkeit mittels Spiroergometrie [12, 54, 75, 76].

Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung dient der Bestimmung der Druck- und Widerstandsverhältnisse in den Herzhöhlen und dem Lungenkreislauf (unter anderem Bestimmung des pulmonalarteriellen Drucks (systolisch, diastolisch und gemittelt) und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks) sowie der Shuntflussmenge und der pulmonalen Vasoreagibilität [12, 54, 77].

1.6 Therapie

1.6.1 Allgemeine Maßnahmen

Da die Behandlung des Eisenmenger-Syndroms mit seinen zahlreichen Folgeerkrankungen sehr komplex ist, ist eine Behandlung in einem spezialisierten Zentrum unbedingt zu empfehlen [78-81].

Die Schulung von Patienten und Aufklärung über Risiken sowie eine psychologische Begleitung stellen wichtige Aspekte der Behandlung dar. Während die Patienten von gemäßigter körperlicher Belastung profitieren, gilt es schwere Anstrengung zu vermeiden. Eine Dehydratation, nicht-kardiale Eingriffe und Anästhesien jeder Art, Pneumonien und Bronchitiden sowie das Aufhalten in großen Höhen gelten als risikoreiche Situationen, die verhindert werden sollten [57, 82-83]. Schwangerschaften sind bei Patientinnen mit ES mit einer hohen mütterlichen Mortalität (30-50 %) sowie mit kindlichen Komplikationen verbunden, weshalb Patientinnen im gebärfähigen Alter eine adäquate Kontrazeption angeboten werden sollte [83-85].

Bei Diagnose eines angeborenen Shunt-Defekts führt ein operativer Verschluss, wenn er früh genug erfolgt, zu normalen Druck- und Widerstandsverhältnissen in der Lunge, während es durch einen späteren Verschluss zwar zu einer Senkung des mPAP kommen kann, allerdings nicht wieder auf Normalwerte [86]. Bei schon bestehender Erhöhung des PVR kann eine Korrekturoperation zu einer Verschlechterung der Hämodynamik führen, die unter Umständen erst im Verlauf nach mehreren Jahren bemerkt wird [54, 78, 87, 88].

Vor Entwicklung spezifischer Medikamente bestand die symptomatische Therapie des Eisenmenger-Syndroms neben der medikamentösen Behandlung mit Antikoagulantien, Antiarrhythmika, Digoxin, β -Blockern, Diuretika und Kalziumkanalblockern aus regelmäßigen Aderlässen sowie einer dauerhaften

Sauerstoffgabe. Heutzutage werden diese Maßnahmen größtenteils kontrovers diskutiert, können aber je nach Risiko-Nutzen-Abwägungen und subjektivem Empfinden der Patienten teils weiterhin in Betracht gezogen werden [83].

Obgleich kein Nutzen einer nächtlichen Sauerstoffgabe für die Belastbarkeit und das Überleben von ES-Patienten gezeigt werden konnte, kann eine solche bei subjektiver Besserung des Befindens angezeigt sein [12, 83, 89].

Während Kalziumkanal- sowie β -Blocker bei Patienten mit PAH aufgrund des negativ-inotropen Effekts kontraindiziert sind, können β -Blocker bei ES-Patienten mit diastolischer Insuffizienz eingesetzt werden und ggf. sogar zur Verbesserung der Prognose beitragen [16]. Diuretika, insbesondere Aldosteronantagonisten, können zur symptomatischen Therapie des Eisenmenger-Syndroms zum Einsatz kommen [83]. Die Gabe von Antikoagulantien wird kontrovers diskutiert, da Patienten mit ES sowohl unter den Folgen einer vermehrten Thrombose- als auch einer hohen Blutungsneigung leiden. Deshalb sollte die Therapieentscheidung für jeden Patienten je nach Symptomkonstellation (Vorhofflimmern, Thrombosen oder Hämoptysen in der Vorgeschichte u.a.) einzeln gefällt werden [65].

Da die sekundäre Erythrozytose den Sauerstofftransport zum Gewebe verbessert, sind regelmäßige Aderlässe kontraindiziert. Der durch Aderlässe entstehende prognostisch ungünstige Eisenmangel, der die Symptome der Hyperviskosität noch verstärken kann, spricht gegen die regelmäßige Durchführung von Aderlässen. Bei Hämatokrit-Werten über 65% kann dennoch über einen Aderlass diskutiert werden [77, 90]. Die Therapie mit Eisen bei zyanotischen Patienten mit ES und Eisenmangel scheint hingegen sowohl die Lebensqualität als auch die Belastbarkeit zu verbessern [12, 91, 92]. Beim Versagen der medikamentösen Therapie gilt eine HLTX als letzte Therapieoption, wobei das Fehlen von Spenderorganen sowie die nach HLTX weiterhin reduzierte Lebenserwartung für Patienten mit ES auf die Wichtigkeit sonstiger Therapien hinweisen [93, 83, 94].

1.6.2 Spezifische Therapie

Angriffspunkt der spezifischen Therapie des Eisenmenger-Syndroms sind die dysfunktionalen Endothelzellen der Lunge, wobei die drei bisher erprobten Medikamentengruppen der Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer), der Prostanoiden und der ET-Rezeptorantagonisten die Signalwege über NO, Prostacyclin

und ET-1 modulieren [95].

Die PDE-5 ist Teil der intrazellulären Kaskade, die nach Rezeptorbindung von NO auf den Endothelzellen zu einer Vasodilatation führt [33]. In verschiedenen Studien konnte belegt werden, dass der orale PDE-5-Inhibitor Sildenafil eine Verbesserung der Belastbarkeit, der Lebensqualität, des Borg-Index, des NYHA-Stadiums und der hämodynamischen Parameter bei Patienten mit PAH und ES bewirkt, wurde belegt [96-99]. Auch der PDE-5-Hemmer Tadalafil scheint einen positiven Effekt auf Belastbarkeit und hämodynamische Parameter von Patienten mit ES zu haben [100]. Durch eine Therapie mit Prostacyclinderivaten am Beispiel einer kontinuierlichen intravenösen Therapie mit Epoprostenol konnte bei Patienten mit ES eine Steigerung der Belastbarkeit und Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse beobachtet werden [101-103], wobei das Risiko für Infektionen und Embolien aufgrund eines ständig liegenden Venenkatheters bei dieser Therapie bedacht werden sollte [54, 102].

1.6.3 Endothelinrezeptorantagonisten

Im Folgenden soll genauer auf die ET-Rezeptorantagonisten eingegangen werden. ET-1 nimmt neben seiner vasokonstriktorischen Wirkung auch durch proinflammatorische, proliferative und antiapoptotische Effekte Einfluss auf die Arterien des Lungenkreislaufs. Es scheint daher naheliegend, dass Medikamente, die diese Wirkung hemmen einen positiven Einfluss auf die Beschwerden von Patienten mit ES und das Fortschreiten der Erkrankung haben. ET-Rezeptorantagonisten können theoretisch über eine Vasodilatation der Lungengefäße zu einer gesteigerten Sauerstoffaufnahme beitragen und hierdurch zu einer verbesserten Belastbarkeit von Patienten mit PH bzw. PAH führen. Durch Rückgang der Hypoxämie soll ein weiterer Trigger für die Ausschüttung von ET-1 und anderen Vasokonstriktoren ausgeschaltet, die Erythrozytose gemindert und die Entstehung von Thromben und Infarkten in den Lungenarterien verhindert werden [77].

In Bezug auf die Verminderung der Zyanose durch Anwendung von ET-Rezeptorantagonisten bestehen Zweifel. Diese sind auf der Annahme begründet, dass ET-Rezeptorantagonisten auch auf die Gefäße des systemischen Kreislaufs einwirken und hier sogar eine stärkere Vasodilatation hervorrufen könnten, da die Gefäße des systemischen Kreislaufs bei Patienten mit PAH und ES nicht dieselbe irreversible

Schädigung aufweisen wie die Gefäße des Lungenkreislaufs. Dies würde sich in der Folge in einer Vergrößerung der Shuntflussmenge und hierdurch verstärkten Zyanose äußern. Während man bei einer Erweiterung der pulmonalarteriellen Gefäße und somit einer Verminderung des PVR von einer Erhöhung der SatO₂ ausgehen könnte, würde es also durch eine Erhöhung der Shuntflussmenge zu einer Verminderung derselben kommen. Die SatO₂ spielt demnach eine wichtige Rolle in der Beurteilung der Therapie mit ET-Rezeptorantagonisten [104].

Bosentan ist ein oraler ET-Rezeptorantagonist und der erste synthetisierte Stoff seiner Medikamentengruppe, der sowohl ETa- als ETb-Rezeptoren antagonisiert. Dosisabhängige und reversible Leberfunktionsstörungen (in ca. 10 % der Fälle), Anämie, Kopfschmerzen, Flush-Symptomatik, Ödeme, Hypotonie, Palpitationen, Juckreiz, Ermüdung, Dyspepsie, Mundtrockenheit, rektale Hämorrhagien und Störungen der Spermatogenese sind mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Bosentan. Außerdem sind Interaktionen mit anderen Medikamenten zu beachten, da Bosentan über verschiedene CYP-Enzyme in der Leber verstoffwechselt wird [77].

In verschiedenen randomisiert-kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Bosentan in Bezug auf Belastbarkeit, hämodynamische und echokardiographische Parameter, NYHA-Stadium und den klinischen Verlauf bei Patienten mit schwerer PAH, die entweder idiopathisch oder aufgrund eines Sharp-Syndroms entstanden ist, bewiesen werden [105-108]. Auch Patienten mit geringerer Ausprägung einer PAH scheinen von einer Therapie mit Bosentan im selben Maße zu profitieren [109].

Positive Effekte auf Belastbarkeit und Hämodynamik wurden auch in einigen Studien für Patienten mit ES festgestellt [110-113]. Die erste Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie (BREATHE-5) zu diesem Thema wurde 2006 unter Einschluss von 54 Patienten mit ES durchgeführt. Verlängerte 6-Minuten-Gehstrecken und verminderte Werte für den PVR und den PAP zeigten die Wirksamkeit in Bezug auf Belastbarkeit und Hämodynamik an, während eine gleichbleibende SatO₂ belegen konnte, dass, während einer Beobachtungszeit von 16 Wochen, keine bedeutende systemische Nachlastsenkung und Vergrößerung der Shuntflussmenge erfolgt war und die Sicherheit der Medikation schien gewährleistet [104]. Diese Ergebnisse führten zur Zulassung von Bosentan für Patienten mit ES durch die europäische Zulassungsbehörde. Eine Weiterführung der Studie im open-label Studiendesign war bestätigend für eine Behandlungsdauer von zehn Monaten

[114], wobei die Effekte von Bosentan für Patienten mit ASD und VSD gleichermaßen bestanden [115].

Die Studienlage über den Effekt einer mehrjährigen Bosentantherapie bei Patienten mit ES ist bis heute sehr heterogen. Einige Studien konnten eine verbesserte Belastbarkeit und positive Effekte auf die Hämodynamik bis zu einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren vermerken [110-121]. Mittlerweile konnten Therapieerfolge auch für Therapieintervalle bis zu 10 Jahren gezeigt werden [18, 75]. Andere Studien stellten einen Rückgang der anfänglichen Wirksamkeit fest. So konnten Apostolopoulou et al. in einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie mit 19 Patienten mit ES zwar eine anfängliche positive Entwicklung zeigen und NYHA-Klasse und subjektives Befinden blieben auch über zwei Jahre stabil gebessert, die Ergebnisse der Belastungstests (6-MGT mit Borg-Index-Angabe, Belastungszeit und SatO₂) gingen allerdings nach zwei Jahren auf ihr Ausgangsniveau zurück [122]. Eine weitere prospektive Studie von van Loon et al. ergab ebenfalls einen Rückgang der Verbesserung von NYHA-Stadium und 6-MGS nach einem Jahr Therapie mit Bosentan, während die transkutane SatO₂ gleichblieb [123]. Der zusätzliche Einsatz von Sildenafil nach anfänglichem Therapieversagen bei alleiniger Bosentangebe scheint außerdem einen positiven Effekt auf Belastbarkeit und Hämodynamik zu haben [75, 124, 125].

3-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit ES unter einer spezifischen Therapie werden in der aktuellen Literatur mit 85-92 % [66, 126, 127], 5-Jahres-Überlebensraten mit 75-87 % angegeben [18, 128, 129]. Dabei gibt es jetzt Hinweise auf einen positiven Einfluss von Bosentan auf die Überlebensrate von Patienten mit ES [18, 128, 130, 131].

1.7 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit wird die Effektivität und Sicherheit der Langzeittherapie mit dem dualen ET-Rezeptorantagonisten Bosentan bei Patienten mit ES untersucht werden.

Dafür sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie ist das Langzeitüberleben während einer medianen Beobachtungszeit von 5,44 Jahren von Patienten mit ES unter spezifischer Therapie mit Bosentan?

- 2) Wie lange lässt sich eine klinische Stabilität unter spezifischer Therapie mit Bosentan beobachten?
- 3) Welche Risikofaktoren für Versterben und klinische Zustandsverschlechterung bestehen? Hier sollen folgende Faktoren untersucht werden:
 - a) Alter
 - b) Komplexität des Herzfehlers
 - c) transkutane SatO₂ in Ruhe und Ausmaß des Abfalls der transkutanen SatO₂ bei Belastung vor Einleitung der Bosentantherapie
 - d) 6-MGS vor Einleitung der Bosentantherapie
 - e) Pro-BNP vor Einleitung der Bosentantherapie
 - f) Spiroergometriedaten (maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max), Atemeffizienz, maximaler Sauerstoffpuls) vor Einleitung einer Bosentantherapie
 - g) Initiales Ansprechen auf die Therapie (Veränderung der 6-MGS, Veränderung des Abfalls der transkutanen SatO₂ bei Belastung sowie Veränderung der Spiroergometriedaten innerhalb der ersten 6 Monate während einer Therapie mit Bosentan)
- 4) Ist die Langzeitbehandlung effektiv? Dies soll anhand der Entwicklung folgender Parameter über den Untersuchungszeitraum untersucht werden:
 - a) 6-MGS und Veränderung der 6-MGS in Bezug auf den Startzeitpunkt
 - b) NYHA-Stadium und Veränderung des NYHA-Stadiums in Bezug auf den Startzeitpunkt
 - c) transkutane SatO₂ in Ruhe und Ausmaß des Abfalls der transkutanen SatO₂ bei Belastung
 - d) Pro-BNP-Werte
- 5) Ist die Langzeittherapie mit Bosentan sicher? Neben den oben genannten Untersuchungen zur Mortalität und klinischen Stabilität soll das Auftreten von Leberwerterhöhungen unter Langzeittherapie mit Bosentan ausgewertet werden.

Alle genannten Fragestellungen werden mithilfe einer retrospektiven, multizentrischen Datenerhebung und -analyse bearbeitet und anschließend mit Daten ähnlicher Studien verglichen werden, um sie in Bezug auf den heutigen Wissens- und

Forschungsstand einzuordnen. Die Berechnung der Überlebensraten mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens ist mit einem prospektiven Ansatz vergleichbar, da alle hier untersuchten Patienten während der Studie HP 3.2 ihre Therapie mit Bosentan begannen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie HP 3.2 untersuchte zwischen 2004 und 2006 unter der Koordination des Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler (KN-AHF) die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Bosentan bei Patienten mit ES über einen Zeitraum von sechs Monaten. Die im Rahmen der Studie HP 3.2 erhobenen Daten wurden bis zum heutigen Zeitpunkt nicht vollständig analysiert oder publiziert.

Für die vorliegende Arbeit wird ein Teil der Daten der Studie HP 3.2 nun statistisch ausgewertet. Dies geschieht in Zusammenarbeit mit dem KN-AHF. Um eine Aussage über die Langzeitwirkung einer Therapie mit Bosentan bei Patienten mit ES treffen zu können, erfolgt zusätzlich eine retrospektive Erhebung und Analyse der seit Ende der Studie HP 3.2 bis April 2014 zur Verfügung stehenden Daten aller in die Studie HP 3.2 aufgenommenen Patienten.

Hierbei dienen die kumulative Überlebenszeit und die kumulative Behandlungszeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung zusammen mit der Analyse der jeweils bestehenden Risikofaktoren als primäre Endpunkte. Die erhobenen Belastbarkeitsparameter (6-Minuten-Gehtests mit transkutaner SatO₂ vor und nach 6-MGT und NYHA-Klasse) sowie die transkutane SatO₂ in Ruhe und Pro-BNP-Werte werden als sekundäre Endpunkte festgelegt.

2.1.1 Die Studie HP.3.2

Im Folgenden wird ein kurzer Einblick in die Studie HP 3.2 gegeben, wobei die in diesem Abschnitt beschriebenen Studienbedingungen aus dem Studienprotokoll hervorgehen [132].

Die Studie HP 3.2 war eine prospektiv, multizentrisch, nicht-randomisiert und einarmig angelegte Studie, an der zwischen August 2004 und Dezember 2006 an acht Zentren deutschlandweit 60 Patienten mit ES teilnahmen. Bei den Kliniken handelte es sich

um das Deutsche Herzzentrum Berlin, das Universitätsklinikum Freiburg, das Deutsche Herzzentrum München, das Herz- und Diabeteszentrum NRW, das Universitätsklinikum Gießen und Marburg, das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, das Universitätsklinikum des Saarlandes, und das Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Als Einschlusskriterien galten eine Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung, ein Mindestalter von 14 Jahren und eine Zyanose unter 93 % in Ruhe. Außerdem musste eine klinische Indikation zur Invasivdiagnostik sowie eine PAH bestehen. Die PAH wurde durch die in der Invasivdiagnostik erhobenen Kriterien definiert, wobei Rp:Rs in Ruhe und vor Testung der pulmonalen vasodilatatorischen Reserve größer als 0,75 sein musste. Ein anatomisch großer angeborener, nicht operierter Shunt-Defekt auf atrialer, ventrikulärer oder arterieller Ebene (partielle Lungenfehlmündung, ASD, Sinus venosus Defekt, VSD, AVSD, TAC, aortopulmonales Fenster, PDA oder Kombinationen hiervon) oder ein operierter Shunt-Defekt mit signifikantem Restdefekt oder andere Diagnosen mit univentrikulärer Physiologie bzw. Hämodynamik (beispielsweise Doppeleinstromventrikel (DILV) oder Doppelausstromventrikel (DORV)) waren zusätzlich Grundvoraussetzung für den Einschluss in die Studie.

Als primärer Endpunkt wurde zum einen die maximale Belastbarkeit, gemessen in Form von 6-Minuten-Gehtests, die mit Bestimmung der transkutanen SatO₂, des Blutdrucks und der Herzfrequenz jeweils vor und nach 6-MGT durchgeführt wurden, festgelegt. Zum anderen war die Verminderung des Verhältnisses Rp:Rs ein primäres Behandlungsziel sowie die Erhöhung der transkutanen SatO₂ in Ruhe. Sekundäre Endpunkte waren die NYHA-Klasse und die während Herzkatheteruntersuchungen erhobenen Messungen zur Erhöhung der pulmonalen Vasoreagibilität sowie zur Normalisierung vasoaktiver Mediatoren.

Um die Sicherheit der Therapie zu beobachten wurden in regelmäßigen Abständen die Leberenzyme und Hämoglobin-Werte im Serum der Patienten bestimmt sowie Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) und das Auftreten von unerwünschten bzw. schweren unerwünschten Ereignissen erfasst.

Die anfängliche Dosierung von 65,2 mg Bosentan täglich wurde nach vier Wochen verdoppelt. Umrahmt von je zwei stationären Aufnahmen am Anfang der Studie und nach 24 Wochen, die jeweils eine Herzkatheteruntersuchung einschlossen, erfolgten

die Kontrollen im monatlichen Abstand ambulant. Eine weitere ambulante Untersuchung fand 36 Wochen nach jeweiligem Beginn der Medikation als Folgeuntersuchung statt. Im Rahmen parallellaufender Studien mit demselben Patientenkollektiv wurden außerdem MRT-, Spiroergometrie- und Echokardiografie-Untersuchungen durchgeführt.

Nach Ermessen der Prüfarzte konnte die Therapie mit Bosentan nach den sechs Monaten der Studienzeit fortgeführt werden.

Für das damalige Behandlungskonzept liegt ein Ethikvotum vom 17.05.2004 mit der Antragsnummer 105/2004 vor, welches sowohl die invasiven Herzkatheteruntersuchungen während der Studie als auch die Medikation mit Bosentan (Tracleer®) einschließt.

2.2 Patientenkollektiv

Vorerst wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, die an der Studie HP 3.2 teilgenommen hatten. Im Falle einer HLTX wurden die Langzeitdaten nicht weiter erhoben.

Durch Ausschluss einiger Patienten während der Studie HP 3.2 und wegen fehlender Verlaufskontrollen von Patienten nach Abschluss der Studie HP 3.2 entstanden zwei verschiedene Patientenkollektive:

Während der Studie HP 3.2 mussten vier der 60 Patienten ausgeschlossen werden. Im Einzelnen erhielten zwei von ihnen nie eine Bosentantherapie, einer der Patienten erhielt eine HLTX einen Monat nach Studienbeginn und eine weitere Patientin erschien nicht zu den vereinbarten Studienvisiten.

Während der Durchsicht der Daten für die Langzeitanalyse wurde eine weitere Patientin ausgeschlossen, da bei ihr eine idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie diagnostiziert war und sie demnach nicht die damaligen Einschlusskriterien erfüllte.

Bei vier Patienten lag eine transkutane SatO₂ in Ruhe bei Studienbeginn von 93-94 % vor, was oberhalb der als Einschlusskriterium der Studie HP 3.2 festgelegten transkutanen SatO₂ von kleiner 93 % liegt. In der retrospektiven Datenanalyse zeigten diese Patienten sowohl im klinischen Status zu Studienbeginn als auch im weiteren Langzeitverlauf keine Ausreißer-Werte, so dass sie für die statistische Auswertung nicht ausgeschlossen wurden.

Letztendlich ergab sich also eine Fallzahl von 55 Patienten für die Auswertung der Daten, die im Zeitraum der Studie HP 3.2 erhoben worden waren (siehe Tabelle 1). Für die Langzeitdatenanalyse wurden weitere fünf Patienten ausgeschlossen. Dabei handelte es sich um eine Patientin, von der bis zum Ende der Datenerhebung für die Langzeitanalyse keine Daten für den Zeitraum ab der Studie HP 3.2 vorlagen. Bei weiteren vier Patienten fanden nach der Studie HP 3.2 keine Untersuchungen an einer der teilnehmenden Kliniken statt, so dass auch hier keine Langzeitdaten bekannt sind.

Insgesamt ergab sich also eine Fallzahl von 50 Patienten für die Langzeitbeobachtung (siehe Tabelle 1).

	Studie HP 3.2	Langzeitstudie
Anzahl eingeschlossener Patienten	60	55
Anzahl nachträglich ausgeschlossener Patienten	5	5
Anzahl der Patienten für die Datenanalyse	55	50

Tabelle 1: Patientenkollektive

2.3 Datenerhebung

Die Daten, die während der Studie HP 3.2 erhoben wurden, standen in Form einer damals durch die zentrale Biometrieinheit des Netzwerks für angeborene Herzfehler erstellten Datenbank zur Verfügung (Kontakt: PD Dr. S. Kropf / Brigitte Peters, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg).

Die Erhebung der Langzeitdaten erfolgte im Zeitraum von Dezember 2012 bis April 2014, wobei jeweils schriftliche Einwilligungen zur Langzeitbeobachtung sowie Schweigepflichtentbindungen der Patienten vorlagen.

Von Patienten, die ans DHZB angebunden sind oder waren (N = 32), wurden die benötigten Daten aus sämtlichen Arztbriefen seit Beendigung der Studie HP 3.2 erhoben sowie alle Patienten erneut zu einer Untersuchung einbestellt. Zusätzlich erfolgte die Bestellung und Durchsicht der gesamten Patientenakten aus dem Zentralarchiv des Deutschen Herzzentrums Berlin.

Die Bereitstellung der Langzeitdaten der Patienten der anderen sieben Zentren wurde durch das KN-AHF organisiert und erfolgte postal in Form aller Arztbriefe, die seit

Ende der Studie HP 3.2 in den jeweiligen Kliniken zu den Patienten erstellt worden waren.

Daten, die den Arztbriefen und Akten entnommen wurden, betrafen anamnestische Daten, Grund und Art der Aufnahme, Todeszeitpunkt und -ursache, aktuelle Medikation, Körpergewicht, transkutane SatO₂ in Ruhe, NYHA-Stadium, 6-MGS mit transkutaner SatO₂, Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach 6-MGT und Labordaten (Leberenzyme und Pro-BNP).

Als einfache Herzfehler wurden ASD, VSD und PDA festgelegt, alle anderen Herzfehler galten als komplex.

Als klinische Zustandsverschlechterung wurde eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Dekompensation der PAH und der Eintritt des Todes definiert. Waren der Grund für eine stationäre Aufnahme Hämoptysen, zunehmende Dyspnoe, eine Intensivierung der spezifischen Therapie (zusätzliche Gabe von Sildenafil) oder ein erneuter Einsatz einer spezifischen Therapie nach Absetzen von Bosentan und einer Pause ohne spezifischer Therapie, so wurde dies als Dekompensation der PAH und somit als Zeitpunkt der klinischen Zustandsverschlechterung gewertet.

2.4 Statistische Auswertung

Die Analyse der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS®, Version 23. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Die quantitativen Variablen werden in Form von Mittelwerten +/- Standardabweichung (SD) bzw. Medianen und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Kategorialvariablen werden mithilfe von absoluten Häufigkeiten und Prozenten präsentiert.

Bei Angabe von Dezimalzahlen wird auf die zweite Dezimalstelle gerundet.

2.4.1 Primäre Endpunkte

Die Analyse der Überlebenszeit sowie der Behandlungszeit bis zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes wurde für die 50 Patienten der Langzeitbeobachtung mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Hierbei wurde für die Patienten, bei denen das jeweilige Ereignis nicht eintraf (Tod bzw. klinische Zustandsverschlechterung), der letzte dokumentierte Arztkontakt als Datum für die Kaplan-Meier-Analyse verwendet (entspricht einem zensierten Ereignis). Im Falle

einer Herz-Lungen-Transplantation (HLT_X) wurde der Zeitpunkt der Transplantation mit dem Todeszeitpunkt gleichgesetzt.

Sowohl für die Überlebenszeit als auch für die Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung erfolgte eine Betrachtung von möglichen Einflussgrößen mittels uni- und multivariabler Cox-Regressionsanalyse. Dabei wurde das beste Modell für die multivariable Analyse mittels AIC ausgewählt. In die Regressionsanalyse gingen folgende Variablen, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns gemessen worden waren, ein: Alter, Komplexität des Herzfehlers, 6-MGS, Differenz der transkutanen SatO₂ vor und nach 6-MGT, transkutane SatO₂ in Ruhe, Pro-BNP und Spiroergometriedaten (VO₂max, Atemeffizienz und maximaler Sauerstoffpuls). Von den Pro-BNP-Werten wurde für die Analyse aufgrund ihrer starken Streuung der Logarithmus gebildet. Von weiteren Untersuchungsparametern ging die prozentuale Veränderung innerhalb der ersten sechs Monate in die Regressionsanalyse ein, um einen initialen Therapieerfolg als Einflussgröße zu eruieren. Hierbei handelte es sich um die 6-MGS, die Differenz der transkutanen SatO₂ vor und nach 6-MGT und die Spiroergometriedaten (VO₂max, Atemeffizienz, maximaler Sauerstoffpuls). Alle Einflussgrößen wurden auf Proportionalität untersucht.

2.4.2 Sekundäre Endpunkte

Für alle Analysen der sekundären Endpunkte wurden zum einen für die 55 Patienten der Studie HP 3.2 die Daten der ersten und der letzten Studienvisite verglichen. Zum anderen erfolgte ein Vergleich der Daten der 50 Patienten der Langzeitbeobachtung ab dem Zeitpunkt des Studienstarts der Studie HP 3.2 bis 2014.

Als Ausgangswerte der 6-MGS sowie der transkutanen SatO₂ vor und nach 6-MGT und in Ruhe, der NYHA-Stadien und der Pro-BNP-Werte dienten die Daten der ersten Visite der Studie HP 3.2. Für die Werte nach 24 Wochen wurden die Daten der letzten Studienvisite genutzt. Die Werte zum Zeitpunkt nach 36 Wochen waren lückenhaft und flossen daher nicht in die Analyse ein. Die Analyse der Langzeitdaten erfolgte stets in Abhängigkeit der Behandlungsdauer mit Bosentan. Daten, die nach einem Abbruch der Therapie erhoben wurden, wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Wurde die Therapie mit Bosentan aufgrund von Nebenwirkungen durch eine vergleichbare spezifische Medikation ersetzt (Sildenafil, Sitaxentan oder Ambrisentan)

wurde dies nicht als Abbruch der Therapie gewertet und die Behandlungszeit mit dem alternativen Medikament zu jener mit Bosentan addiert.

Durch den retrospektiven Ansatz der Arbeit ergab sich eine unterschiedliche Datenmenge für die einzelnen Patienten für den Zeitraum ab Ende der Studie HP 3.2 bis heute. Von einigen Patienten waren mehrere Untersuchungen pro Jahr dokumentiert, bei anderen war der Zeitraum zwischen einzelnen Untersuchungen sehr viel länger. Um dieser Heterogenität der Datenquantität gerecht zu werden, wurden die Untersuchungsergebnisse innerhalb von bestimmten Zeiträumen und nicht zu gewissen Zeitpunkten verglichen. Falls in diesem Zeitraum für einen Patienten mehrere Werte vorlagen, wurde der Median dieser Werte gebildet. Für die Pro-BNP-Werte wurden Mediane aus allen Werten gebildet, die innerhalb eines Behandlungszeitraumes von drei Jahren dokumentiert worden waren. Bei allen anderen Werten wurden Untersuchungsergebnisse aus Zeiträumen von je einem Jahr gemittelt. Die 6-MGS wurde zusätzlich als Veränderung der 6-MGS im Vergleich zur 6-MGS zum Zeitpunkt des Studienstarts mithilfe derselben Methoden analysiert. Dasselbe gilt für die NYHA-Klasse.

Zum Vergleich der Anfangswerte und der Daten nach 24 Wochen wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test verwendet. Die Signifikanzanalyse der Langzeitbeobachtung auf Unterschiede zwischen den Ergebnissen in den insgesamt elf Zeitpunkten bzw. -räumen würde normalerweise eine Berechnung mit dem Friedman-Test erfordern. Da die Zahl der Patienten, von denen zu all diesen Zeitpunkten bzw. in all diesen Zeiträumen Daten vorlagen, allerdings sehr gering war (vier bis fünf Patienten, je nach untersuchter Variablen), schien für die Präsentation der Ergebnisse der Friedman-Test nicht aussagekräftig. Um die Ergebnisse zu jedem Zeitpunkt beziehungsweise -raum mit den Daten zu Beginn der Studie HP 3.2 zu vergleichen, wurden deshalb ebenfalls Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde das p nicht adjustiert und ist deskriptiv zu lesen. Die Veranschaulichung der Daten erfolgte mittels Boxplots, mit Darstellung der Mediane, der 10., 25., 75. und 90. Perzentile, sowie der Ausreißer. Für die Erstellung der Boxplots wurden die Fälle paarweise ausgeschlossen. Im Gegensatz zum listenweisen Ausschluss bedeutet dies, dass Fälle, die nicht zu jedem Zeitpunkt Werte aufweisen, dennoch in die Statistik einfließen. Dies ermöglicht eine Analyse aller vorhandenen Daten. Gleichzeitig sind die Fälle pro Zeitraum und die Anzahl der Fälle

pro Zeitraum nicht identisch.

3. Ergebnisse

3.1 Anamnestiche Daten

Von den 55 Patienten der Studie HP 3.2 waren 29 weiblich (52,7 %) und 26 männlich (47,3 %). Das mittlere Alter bei Studienstart betrug 31,73 +/- 10,2 Jahre, wobei der jüngste Patient 16 Jahre, der älteste 51 Jahre alt war (Median: 35 Jahre (IQR: 22-40 Jahre)). 28 der 50 Patienten der Langzeitbeobachtung waren weiblich (56 %), 22 waren männlich (44 %). Die Patienten der Langzeitanalyse waren im Mittel 31,9 +/- 10,37 Jahre alt zum Zeitpunkt des Studienstarts (Median: 35 Jahre (IQR: 21,75-41 Jahre)).

Bei einem Großteil der Patienten bestand ein einfacher Shunt-Defekt (Studie HP 3.2: 60 % der Patienten; Langzeitbeobachtung: 58 % der Patienten), wobei der VSD mit Abstand den häufigsten AHF der eingeschlossenen Patienten darstellte (Studie HP 3.2: 49,1 % der Patienten; Langzeitbeobachtung: 46 % der Patienten). Die komplexen Shunt-Defekte machten insgesamt 40 % der Patienten der Studie HP 3.2 und 42 % der Patienten der Langzeitbeobachtung aus (siehe Tabelle 2).

	Studie HP 3.2		Langzeitstudie	
	N	%	N	%
VSD	27	49,1	23	46
PDA	5	9,1	5	10
TAC	5	9,1	5	10
DORV	5	9,1	5	10
Komplette Transposition der großen Gefäße	4	7,3	4	8
DILV	3	5,5	2	4
AVSD	2	3,6	2	4
Aortopulmonales Fenster	2	3,6	2	4
ASD	1	1,8	1	2
Pulmonalatresie + VSD + aortopulmonale Kollateralen	1	1,8	1	2
Gesamt	55	100	50	100

Tabelle 2: Hauptdiagnosen

3.2 Klinischer Status vor Beginn der Bosentantherapie

Ein NYHA-Stadium II bestand zu Beginn der Studie HP 3.2 in 52,7 % der Fälle. In 41,8 % der Fälle wurde die Belastbarkeit mit der NYHA-Klasse I und in 3,6 % mit der NYHA-Klasse III bewertet. Von einem Patienten fehlte die Angabe zum NYHA-Stadium zu diesem Zeitpunkt. Die mediane 6-MGS zu Beginn der Studie betrug 390 m (IQR: 314-430,25 m) mit der kürzesten erhobenen 6-MGS von 112 m und der längsten erhobenen 6-MGS von 550 m. Die mediane transkutane SatO₂ in Ruhe war 83 % (IQR: 78-88 %) mit einem Minimum von 66 % und einem Maximum von 94 % (siehe Tabelle 3 und 4).

		Studie HP 3.2	Langzeitstudie
6-MGS [m]	Median (IQR)	390 (314-430,25)	390 (307-430)
	MW (SD)	370,6 (+/- 104,8)	362,4 (+/- 102,1)
Transkutane SatO ₂ in Ruhe [%]	Median (IQR)	83 (78-88)	83 (78,75-88,25)
	MW (SD)	82,4 (+/- 6,8)	82,7 (+/- 7,1)

Tabelle 3: Klinischer Status bei Studienbeginn (6-MGS und transkutane SatO₂)

Für die 50 Patienten der Langzeitbeobachtung waren die Werte zu Beginn der Studie HP 3.2 wie folgt: bei 42 % bestand eine NYHA-Klasse I, bei 52 % eine NYHA-Klasse II und bei 4 % eine NYHA-Klasse III. Die mediane 6-MGS war 390 m (IQR: 307-430m; Minimum: 112 m; Maximum: 550 m). Die mediane transkutane SatO₂ in Ruhe betrug 83 % (IQR: 78,75-88,25 %; Minimum: 66 %; Maximum 94 %) (siehe Tabelle 3 und 4).

			Studie HP 3.2	Langzeitstudie
NYHA-Stadium	I	N	23	21
		%	41,8	42
	II	N	29	26
		%	52,7	52
	III	N	2	2
		%	3,6	4

Tabelle 4: Klinischer Status bei Studienbeginn (NYHA-Stadium)

3.3 Beobachtungszeitraum

Als Beobachtungszeit wurde der Zeitraum zwischen der ersten Visite im Rahmen der

Studie HP 3.2 und des letzten dokumentierten Arztkontaktes, also die Zeit, in der die Patienten sich in ärztlicher Behandlung in einem der acht Zentren befanden, definiert. Die mediane Beobachtungszeit der 55 Patienten betrug 5,44 Jahre (IQR: 2,32-7,81 Jahre), die mittlere Beobachtungszeit war 5,2 +/- 2,95 Jahre. Das Minimum lag bei 0,48 Jahren, das Maximum bei 9,65 Jahren (siehe Abbildung 1).

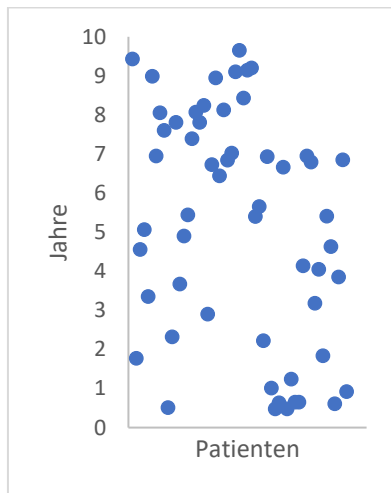


Abbildung 1: Beobachtungszeit aller 55 Patienten

3.4 Behandlungszeitraum

Die 50 Patienten der Langzeitbeobachtung wurden im Median 4,92 Jahre (IQR: 1,27-6,91 Jahre) mit Bosentan behandelt, wobei das Minimum bei 0,08 Jahren und das Maximum bei 9,65 Jahren lag (MW: 4,48 +/- 3,09 Jahre).

Bei insgesamt vier Patienten wurde die Therapie mit Bosentan aufgrund von Nebenwirkungen durch eine andere spezifische Therapie ersetzt. Im Einzelnen handelte es sich bei zwei Patienten um eine relevante Erhöhung der Leberenzyme nach einer Behandlungszeit von 1,68 bzw. 1,28 Jahren. In beiden Fällen wurde die Therapie mit Sitaxentan fortgeführt. Bei einem der beiden Patienten wurde diese nach 0,35 Jahren ohne Ersatz abgesetzt, bei dem anderen Patienten nach 3,53 Jahren und einem weiteren Anstieg der Leberenzyme durch eine Therapie mit Ambrisentan ersetzt. Des Weiteren kam es bei einer Patientin nach 0,08 Jahren Behandlung mit Bosentan zu einer starken Ödembildung unter der Therapie, die daraufhin mit Sildenafil weitergeführt wurde, welches nach 0,81 Jahren durch Iloprost inhalativ ersetzt wurde. Nach einer Behandlungszeit von 5,2 Jahren wurde bei einer weiteren

Patientin die Bosentantherapie aufgrund einer Umstellung der Verhütungsmethode durch eine Therapie mit Ambrisentan ersetzt (siehe Tabelle 5).

Bei 13 Patienten wurde die Therapie mit Bosentan im Verlauf durch eine Therapie mit Sildenafil ergänzt (siehe Tabelle 5).

Insgesamt zehn Patienten setzten die Therapie mit Bosentan, bzw. die ST nach einem Therapiewechsel, ohne Ersatz ab. Gründe hierfür waren in einem Fall die schon weiter oben beschriebene erneute Erhöhung der Leberenzyme bei einem Patienten nach Therapiewechsel zu Sitaxentan. Bei sieben Patienten wurde die Therapie mit Bosentan nach Beendigung der Studie HP 3.2 nicht fortgesetzt, weil die Patienten wegen subjektiv ausbleibender Verbesserung eine weitere Einnahme ablehnten oder weil aus rechtlichen Gründen eine Weiterverschreibung nicht möglich war. Von zwei weiteren Patienten ist ging der Grund des Absetzens aus den vorliegenden Akten nicht hervor (siehe Tabelle 5).

Die mediane Behandlungszeit mit einer spezifischen Therapie betrug demnach 5,33 Jahre (IQR: 1,44–7,44 Jahre), mit einem Minimum von 0,45 Jahren und einem Maximum von 9,65 Jahren (MW: 4,7 +/- 3,08 Jahre) (siehe Abbildung 2).

Therapieverlauf		Anzahl einzelner Verläufe	gesamt
Bosentanersatz durch	Sildenafil/Iloprost inhalativ	1	4
	Sitaxentan/Ambrisentan	1	
	Sitaxentan	1	
	Ambrisentan	1	
Add-on mit Sildenafil			13
Therapieabbruch	ohne Ersatz	9	10
	im Intervall Sildenafiltherapie	1	

Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit einem Wechsel bzw. Abbruch der spezifischen Therapie

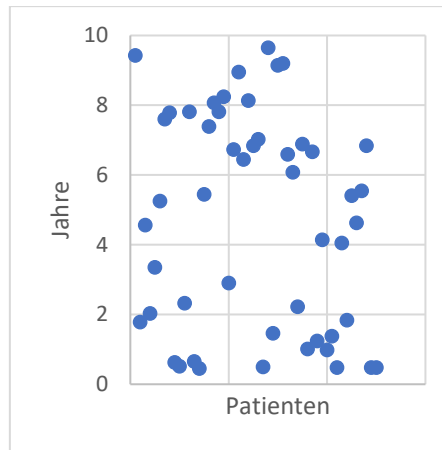


Abbildung 2: Behandlungszeit mit spezifischer Medikation der 50 Patienten der Langzeitstudie

3.5 Überleben

Von den 50 Patienten der Langzeitbeobachtung verstarben bis April 2014, also während einer maximalen Beobachtungszeit von 9,65 Jahren, 20 Patienten (siehe Abbildung 3). Dies entspricht einer Überlebensrate von 60 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 6,69 Jahre (IQR: 4,44-7,88 Jahre) (MW: 6,07 +/- 2,44 Jahre). Nach zwei Jahren lebten noch 90 %, nach vier Jahren 78 %, nach sechs Jahren 68 % und nach acht Jahren 61 % der Patienten (siehe Tabelle 6).

Zwölf der 20 Patienten (entspricht 55 %) verstarben plötzlich, d.h. ohne direkten Zusammenhang mit einer klinisch beobachteten Verschlechterung der Symptomatik der PAH und unter regelmäßiger ärztlicher Betreuung.

Bei zwei Patienten lag eine andere Erkrankung vor, die zum Tode führte. Hierbei handelte es sich bei einer Patientin um eine maligne Erkrankung, der sie erlag. Bei der zweiten Patientin führten Blutungskomplikationen nach einer Schrittmacherimplantation zum Tode.

Bei fünf der 20 Patienten ist die Todesursache unbekannt, da über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr keine ärztliche Behandlung bekannt war.

Eine Patientin erhielt nach einer Behandlungszeit mit Bosentan von 6,44 Jahren eine HLTX.

Als zensierte Fälle sind die 30 nicht verstorbenen Patienten erfasst, deren letzter Arztbesuch in die Grafik eingeht. Für einen dieser Patienten fehlen ab März 2010 nach

4,05 Behandlungsjahren Daten für die Langzeitbeobachtung, da keine weiteren Untersuchungen in der zuständigen Klinik stattfanden. Ein weiterer Patient wurde das letzte Mal im Mai 2012 nach 5,41 Jahren ab Studienbeginn in der zuständigen Klinik untersucht. Alle restlichen 28 Patienten wurden zuletzt im Jahr 2013 oder 2014 von einem behandelnden Arzt gesehen.

Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatte der Logarithmus des Pro-BNP-Wertes vor Beginn der Bosentantherapie. War das Pro-BNP zum Zeitpunkt des Studienstarts um eine Einheit höher, so erhöhte dies das Risiko zu versterben um 56 % (p-Wert= 0,008; HR:1,56; CI: 1,12–2,16).

Auch eine Verbesserung der VO₂max während der ersten sechs Monate einer Therapie mit Bosentan hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Dabei bedeutete eine Steigerung der VO₂max um 1 l/min ein um 3 % vermindertes Sterberisiko (p-Wert = 0,02; HR: 0,97, CI: 0,94–1).

Alle anderen untersuchten Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten.

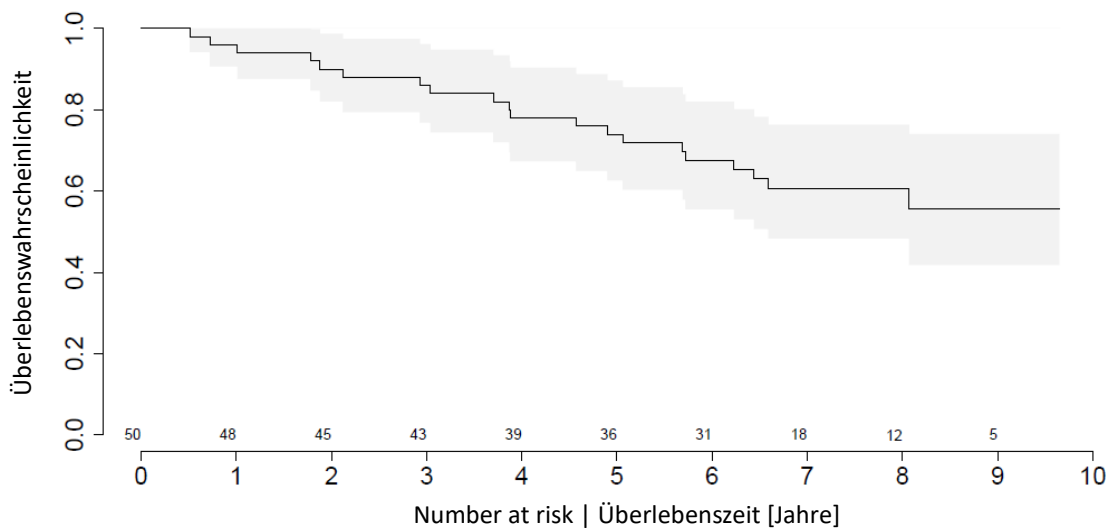


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve

Zeit [Jahre]	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anzahl der dem Risiko ausgesetzten Patienten	50	48	45	43	39	36	31	18	12	5	0
Anzahl Verstorbener	0	2	3	2	4	2	3	3	0	1	0

Überlebensrate	1	0,96	0,90	0,86	0,78	0,74	0,68	0,62	0,61	0,61	0,60
Standardabweichung	0	0,03	0,04	0,05	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,09	0,09

Tabelle 6: Sterbetafel

3.6 Klinische Zustandsverschlechterung

Von den 50 Patienten der Langzeitbeobachtung erlitten 32 (entspricht 64 %) im Laufe der Zeit mindestens eine Verschlechterung ihres klinischen Zustandes. Die mediane Zeit bis zur ersten Verminderung des Allgemeinzustandes betrug 4,68 Jahre (IQR: 2,22-7,1 Jahre) (MW: 4,75 +/- 2,72 Jahre).

In 22 Fällen handelte es sich um eine Dekompensation der PAH. Diese drückte sich in 13 Fällen durch die Intensivierung der spezifischen Therapie mit einer zusätzlichen Gabe von Sildenafil aus. Vier Patienten wurden aufgrund von Hämoptysen, drei aufgrund einer starken Verminderung der Belastbarkeit und Dyspnoe stationär aufgenommen. In zwei Fällen wurde nach Absetzen der Therapie mit Bosentan und einer Pause ohne spezifische Medikation erneut eine Indikation zur Behandlung mit Sildenafil gestellt.

Bei zehn der 32 Patienten war der Todeszeitpunkt mit dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung des klinischen Zustandes seit Studienbeginn gleichgesetzt.

Von den 18 Patienten (entspricht 38 %), bei denen der Allgemeinzustand stabil blieb, hatte einer seinen letzten dokumentierten Arztkontakt im Mai 2012, von den restlichen 17 Patienten stammen die letzten Daten aus den Jahren 2013 und 2014 (siehe Abbildung 4 und Tabelle 7).

Der logarithmierte Pro-BNP-Wert hatte einen signifikanten Einfluss auf die Länge der Zeit ohne eine klinische Zustandsverschlechterung. Das Risiko, eine klinische Zustandsverschlechterung zu erleiden, stieg um 38 % bei einem um eine Einheit des Pro-BNP-Wertes höheren Ausgangswert ($p = 0,01$; HR: 1,39; CI: 1,08–1,78).

Alle weiteren untersuchten Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

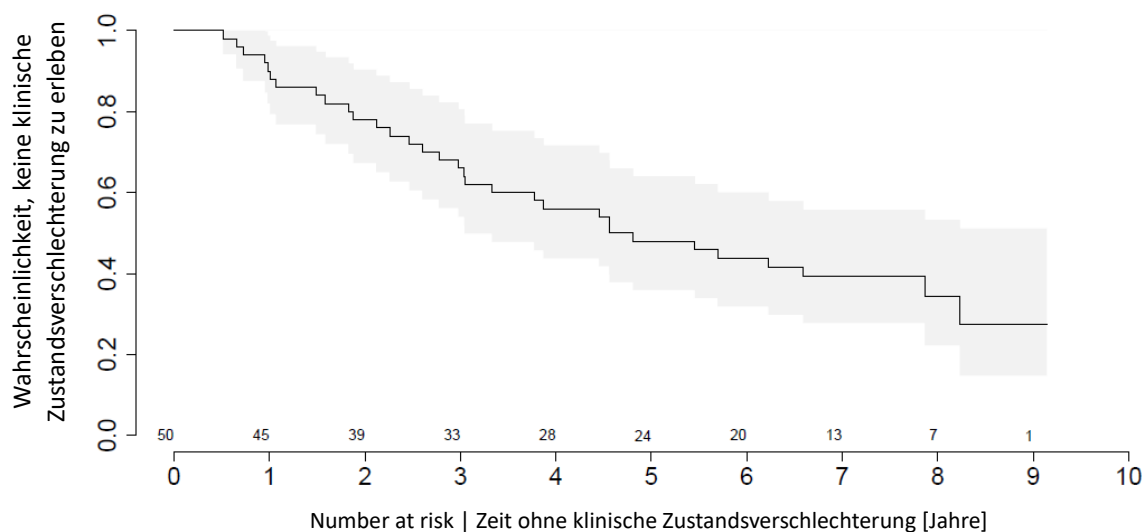


Abbildung 4: Analyse der Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung

Zeit [Jahre]	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anzahl der dem Risiko Ausgesetzten	50	45	39	33	28	24	20	13	7	1	0
Anzahl der Betroffenen	0	5	6	6	5	4	2	2	1	1	0
Rate der klinisch stabilen Patienten	1	0,9	0,78	0,66	0,56	0,48	0,44	0,4	0,38	0,36	0,36
Standardabweichung	0	0,04	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,09	0,09

Tabelle 7: Tafel zur klinischen Zustandsverschlechterung

3.7 Belastbarkeit

Die Darstellung der Ergebnisse zur Belastbarkeit erfolgt zum einen für die sechsmonatige Bosentanbehandlung während der Studie HP 3.2 und zum anderen für die Zeiträume ab Beginn der Studie HP 3.2 bis April 2014. Unterscheiden sich die Mediane zu den verschiedenen Zeitpunkten bzw. in den verschiedenen Zeiträumen statistisch signifikant von jenen vor Beginn der Bosentantherapie, sind die Boxplots mit einem roten Stern markiert.

3.7.1 6-MGS und Veränderung der 6-MGS im Vergleich zum Studienstart

Die ersten sechs Monate

Im Zeitraum von 24 Wochen der Studie HP 3.2 verbesserte sich die 6-MGS des Patientenkollektivs statistisch hochsignifikant. Die Fallzahl derer, von denen eine 6-MGS zu Beginn der Studie und nach 24 Wochen erfasst wurde, betrug 52. Während

der Median der 6-MGS zu Beginn der Studie bei 390 m lag, so liefen die Patienten nach einer sechsmonatigen Einnahme von Bosentan im Median 440 m (IQR: 385-520 m) in sechs Minuten. Der niedrigste erfasste Wert der 6-MGS nach 24 Wochen betrug 178 m, der höchste 643 m. Im Median lag die Differenz zwischen der 6-MGS nach 24 Wochen und der 6-MGS zu Beginn der Studie bei 55 m (IQR: 11,25-111,25 m). Der minimale Wert der Veränderung lag bei -71 m, der maximale Wert bei 332 m. Von den 52 Patienten hatten 41 (entspricht 78,85 %) nach sechs Monaten eine längere, zehn Patienten (entspricht 19,23 %) eine kürzere und ein Patient (entspricht 1,92 %) eine unveränderte 6-MGS im Vergleich zum Beginn der Studie. Im Wilcoxon-Test wurde der statistische Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten mit einem $p < 0,001$ errechnet (siehe Abbildung 5).

Langzeitbeobachtung

Während sich die Mediane der 6-MGS zu Beginn der Langzeitbeobachtung noch statistisch signifikant von demjenigen der 6-MGS zum Zeitpunkt des Studienstarts unterschieden und verbesserten, nahm diese Entwicklung ab einem Zeitraum von fünf Behandlungsjahren ab. Im Zeitraum ab acht Behandlungsjahren lag der Median der 6-MGS unter jenem zum Zeitpunkt des Studienstarts, bis zu diesem Zeitraum jedoch immer darüber. Wilcoxon-Tests, die jeweils die Mediane in den verschiedenen Zeiträumen mit jenem zu Beginn der Studie HP 3.2 verglichen, ergaben bis zum Zeitraum zwischen zwei und 2,99 Jahren und im Zeitraum zwischen vier und 4,99 Jahren signifikante Ergebnisse. Im Zeitraum von drei bis 3,99 Jahren und ab dem Zeitraum fünf bis 5,99 Jahren bis heute konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der medianen 6-MGS im Vergleich zum Studienstart festgestellt werden (siehe Abbildung 6 und Tabelle 8).

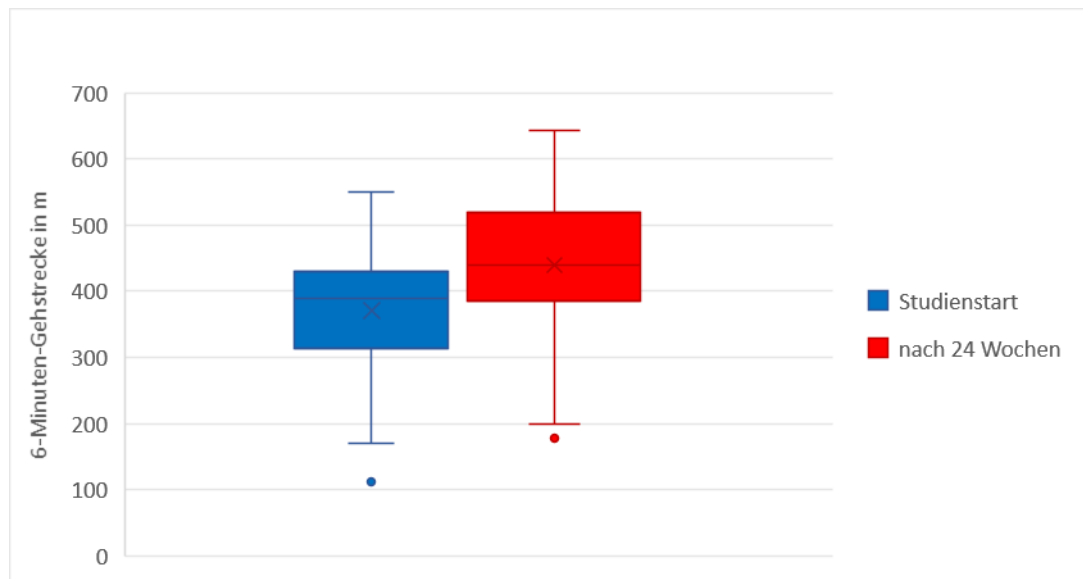


Abbildung 5: Vergleich der 6-MGS vor Beginn der Bosentantherapie und nach 6 Monaten

Behandlungszeit	N	Mediane der 6-MGS [m] (IQR)	p im Wilcoxon-Test
Studienstart	50	390 (307-430)	-
Nach 0,5 Jahren	49	440 (385-520)	< 0,001
BZR 1	21	420 (391,25-452,5)	< 0,001
BZR 2	22	437,5 (367,5-525)	< 0,01
BZR 3	18	408,5 (337,5-454,38)	0,05
BZR 4	20	420,5 (376-446,75)	0,02
BZR 5	14	411,5 (331,38-496,75)	0,16
BZR 6	13	401,5 (358,5-471)	0,16
BZR 7	9	391 (351-479)	0,59
BZR 8	4	352 (333,75-485)	0,47
BZR 9	4	354,5 (271,5-426,25)	0,47

Tabelle 8: Mediane der 6-MGS und Signifikanz der Veränderung in den verschiedenen Behandlungszeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn

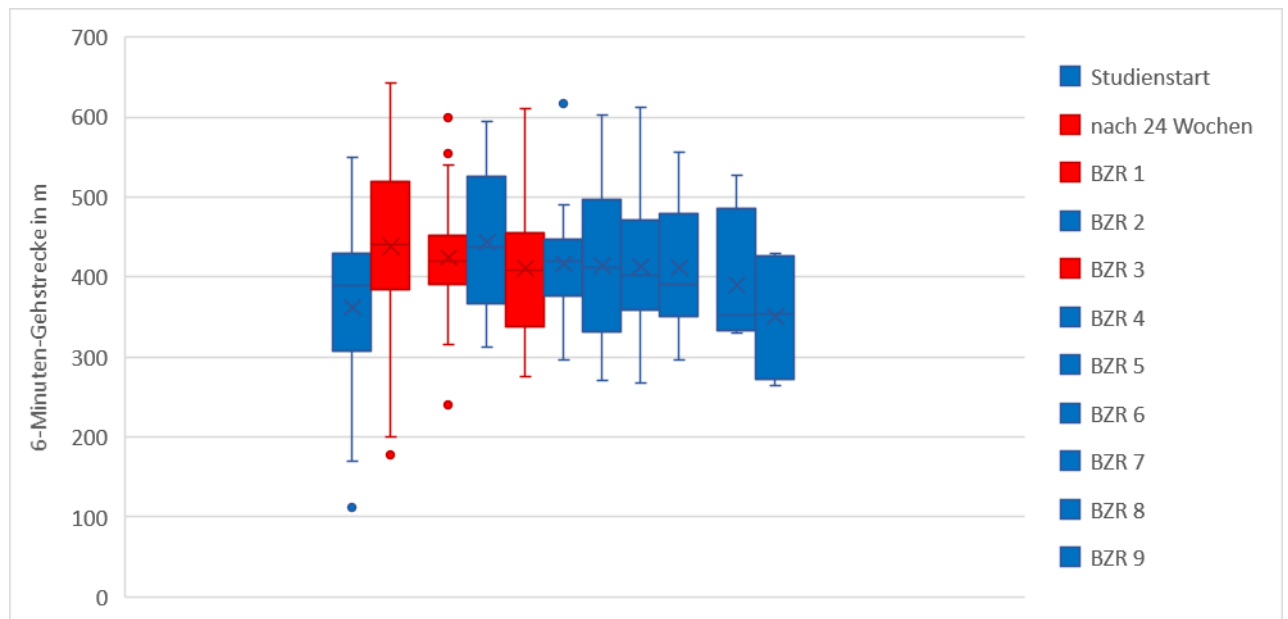


Abbildung 6: Vergleich der 6-MGS vor Beginn der Bosentantherapie und in den verschiedenen Behandlungszeiträumen

Dieselbe Entwicklung konnte bei Betrachtung der Veränderung der medianen 6-MGS in den verschiedenen Zeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn beobachtet werden. Im Behandlungszeitraum von 0,51 bis 1,99 Jahren verbesserten sich 90,48 % der Patienten im Vergleich zum Studienstart, im Zeitraum zwischen drei und 3,99 Jahren waren es noch 66,67 %, im Zeitraum von sieben bis 7,99 Jahren 55,56 % und im Zeitraum zwischen acht und 8,99 bzw. 9,99 Jahren waren es nur noch 25 %. Die Differenz der Mediane nahm vom Zeitpunkt des Studienbeginns bis zum Zeitraum zwischen 7,00 und 7,99 Jahren von 55 m auf 17,12 m ab und wurde danach sogar negativ, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Im Wilcoxon-Test zeigte sich, dass sich die Veränderungen der 6-MGS pro zusätzliches Behandlungsjahr statistisch nicht signifikant unterschieden im Vergleich zur Veränderung der 6-MGS während der sechs Monate der Studie HP 3.2 (also der Differenz der 6-MGS nach 24 Wochen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns) (siehe Tabelle 9).

Behandlungszeit	N	Mediane Veränderung der 6-MGS [m] (IQR)	Patienten mit längerer 6-MGS vgl. mit Studienstart [%]	p im Wilcoxon-Test
Nach 0,5 Jahren	49	55 (27,5-117,5)	81,63	-
BZR 1	21	70 (33,75-132,5)	90,48	0,4
BZR 2	22	75 (19,38-152,5)	81,82	0,73
BZR 3	18	53,75 (-15-147,5)	66,67	0,43

BZR 4	20	51 (-13,75-138,75)	65	0,6
BZR 5	14	20,75 (-23,5-111,25)	64,29	0,06
BZR 6	13	29,5 (-19,5-65,75)	61,54	0,06
BZR 7	9	13 (-44,5-76,5)	55,56	0,26
BZR 8	4	-26,5 (-71,25-46)	25	0,07
BZR 9	4	-26,89 (-84,75-6)	25	0,47

Tabelle 9: Mediane Veränderung der 6-MGS, Prozentsätze der Patienten mit einer längeren 6-MGS im Vergleich zum Studienstart und Signifikanz der Veränderung in den verschiedenen Behandlungszeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn

3.7.2 Abfall der transkutanen SatO₂ während 6-MGT

Die mediane Differenz zwischen der transkutanen SatO₂ vor und nach 6-MGT veränderte sich während der sechs Monate der Studie HP 3.2 für die 52 Patienten, bei denen zu beiden Zeitpunkten Messungen der transkutanen SatO₂ durchgeführt wurden, nicht statistisch signifikant. Der Median des Abfalls der transkutanen SatO₂ während des 6-Minuten-Gehtests betrug zum Zeitpunkt des Studienbeginns 15,5 % (IQR: 8-26 %) und nach 24 Wochen 14,5 % (IQR: 8-23 %).

Auch durch eine Behandlung mit Bosentan über mehrere Jahre nahm der Abfall der transkutanen SatO₂ während des 6-Minuten-Gehtests im Median nicht statistisch signifikant zu oder ab. Eine Tendenz zeigte sich in Richtung einer Zunahme des Abfalls der SatO₂ während des 6-Minuten-Gehtests. Die Mediane lagen zwischen 14 % und 23 %.

3.7.3 NYHA-Stadium

Die ersten sechs Monate

Während der Studie HP 3.2 veränderte sich die mediane NYHA-Klasse statistisch signifikant (Signifikanz im Wilcoxon-Test: $p < 0,01$). Die Fallzahl der Patienten, für die zu beiden Zeitpunkten eine Angabe zur NYHA-Klasse vorhanden war, betrug 52. Nach einer Bosentanbehandlung von sechs Monaten hatten 16 dieser 52 Patienten (entspricht 30,77 %) eine niedrigere NYHA-Klasse als zu Beginn der Studie. Davon hatten sich 15 Patienten um ein NYHA-Stadium verbessert, ein Patient um zwei Stadien. Drei Patienten (entspricht 5,77 %) wurden nach sechs Monaten um eine NYHA-Klasse schlechter eingestuft. Bei 33 Patienten (entspricht 63,46 %) wurde die NYHA-Klasse gleich derjenigen zum Zeitpunkt des Studienstarts angegeben. Das

heißt, dass nach einer sechsmonatigen Behandlung mit Bosentan 18 Patienten eine NYHA-Klasse II und 34 Patienten eine NYHA-Klasse I hatten und die NYHA-Klassen III und IV nicht vertreten waren.

Behandlungszeit	Keine Veränderung	Verminderung der NYHA-Klasse um mind. ein Stadium	Steigerung der NYHA-Klasse um mind. ein Stadium	N
Nach 0,5 Jahren	29	15	3	47
BZR 1	12	0	15	27
BZR 2	6	0	22	28
BZR 3	6	0	16	22
BZR 4	5	0	19	24
BZR 5	5	0	15	20
BZR 6	4	0	13	17
BZR 7	4	0	7	11
BZR 8	4	0	4	8
BZR 9	0	0	4	4

Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Veränderung des NYHA-Stadiums in den verschiedenen Behandlungszeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn

Langzeitbeobachtung

Die Mediane der NYHA-Klassen in den einzelnen Behandlungszeiträumen der Langzeitbeobachtung verschlechterten sich alle statistisch signifikant im Vergleich zum Median der NYHA-Klasse zum Zeitpunkt des Studienstarts (Signifikanz im Wilcoxon-Test zwischen $p < 0,001$ und $p = 0,02$) bis auf den Median der NYHA-Klasse im Zeitraum zwischen neun und 9,99 Jahren (Signifikanz im Wilcoxon-Test: $p = 0,06$). Im Behandlungszeitraum von 0,51 bis 1,99 Jahren, also dem ersten Zeitraum nach der Studie HP 3.2, war die Belastbarkeit von 14 Patienten mit einer NYHA-Klasse II, von elf Patienten mit einer NYHA-Klasse III und von einem Patienten mit einer NYHA-Klasse IV eingeschätzt worden. Ab diesem Zeitraum bis zum Ende der Datenerhebung 2014 blieben die NYHA-Stadien stabil (siehe Tabelle 10 und 11).

Behandlungszeit	NYHA I	NYHA II*	NYHA III	NYHA IV	gesamt
Studienbeginn	21	26	2	0	49
Nach 0,5 Jahren	32	16	0	0	48

BZR 1	0	15	11	1	27
BZR 2	0	14	15	0	29
BZR 3	0	10	12	0	22
BZR 4	0	11	13	0	24
BZR 5	0	11	8	1	20
BZR 6	0	7	10	0	17
BZR 7	1	4	6	0	11
BZR 8	0	4	3	1	8
BZR 9	0	0	4	0	4

Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit den verschiedenen NYHA-Stadien in den verschiedenen Behandlungszeiträumen

* Da es sich bei den Angaben um Mediane der NYHA-Klassen für die verschiedenen Zeiträume handelt, wurde für einige Patienten in verschiedenen Zeiträumen die NYHA-Klasse 2,5 berechnet (insgesamt zwölfmal). Da diese so im klinischen Alltag nicht angegeben wird, wurden die betroffenen Patienten zu jenen mit einer NYHA-Klasse II gezählt.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der NYHA-Klasse der verschiedenen Behandlungszeiträume und jenem des Behandlungszeitraums zwischen 0,51 und 1,99 Jahren festgestellt werden; in Wilcoxon-Tests zeigten sich Signifikanzniveaus zwischen $p = 0,1$ und $p = 0,71$.

3.8 Transkutane SatO₂ in Ruhe als Maß der Zyanose und Hinweis auf die Shuntflussmenge

Auch hier erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die sechsmonatige Bosentanbehandlung während der Studie HP 3.2 und für die Zeiträume ab Beginn der Studie HP 3.2 bis April 2014 getrennt.

Die ersten sechs Monate

Von 54 Patienten standen Werte für die transkutane SatO₂ vor Beginn der Bosentantherapie und nach 24 Wochen zur Verfügung. Während den sechs Behandlungsmonaten der Studie HP 3.2 stieg die transkutane SatO₂ in Ruhe bei 28 Patienten an, bei 21 Patienten fiel sie ab und bei fünf Patienten stellte sich keine Veränderung ein. Die mediane transkutane SatO₂ in Ruhe betrug zu Beginn der Studie 83 % (IQR: 78-88 %) und nach 24 Wochen 82,5 % (IQR: 78-88,25 %). Dies bedeutete keine statistisch signifikante Veränderung (Signifikanz im Wilcoxon-Test: p

= 0,25). Das Minimum zu Studienbeginn lag bei 66 %, das Maximum bei 94 %. Nach 24 Wochen betrug das Minimum 65 % und das Maximum 98 % (siehe Abbildung 7).

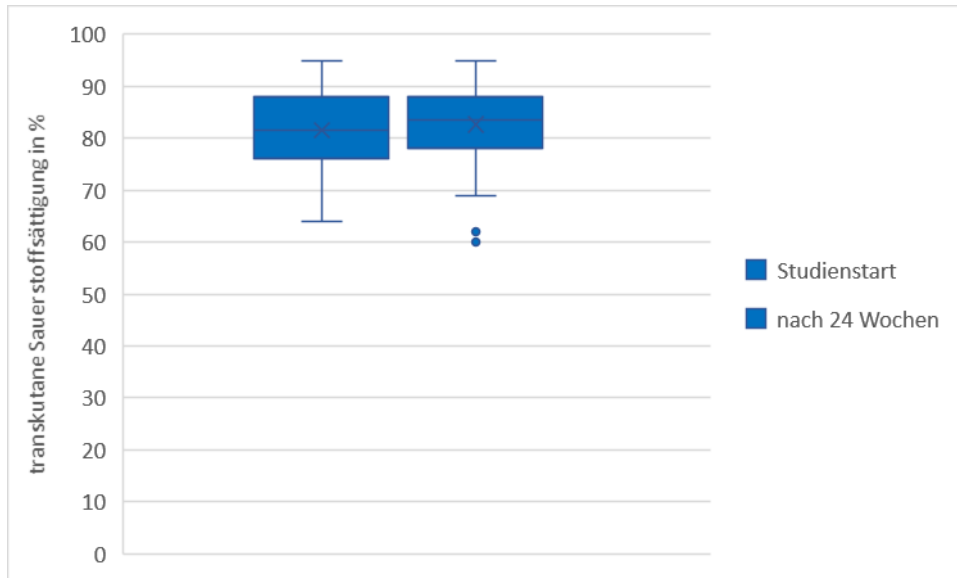


Abbildung 7: Vergleich der transkutanen SatO₂ vor Beginn der Bosentantherapie und nach 6 Monaten

Langzeitbeobachtung

In der Langzeitbeobachtung zeigte sich ein stabiler Verlauf der transkutanen SatO₂ in Ruhe.

Behandlungszeit	N	Mediane [%] (IQR)	p im Wilcoxon-Test
Studienbeginn	50	83 (78,75-88,25)	< 0,001
Nach 0,5 Jahren	49	84 (78-89,5)	0,28
BZR 1	28	82,25 (77-87,13)	0,56
BZR 2	29	84 (77,25-88)	0,72
BZR 3	20	83 (78,25-86,5)	0,97
BZR 4	25	81 (77,25-87,25)	0,53
BZR 5	17	84 (79,5-88)	0,59
BZR 6	15	83 (78-85)	0,55
BZR 7	11	83 (77,5-87)	0,93
BZR 8	9	85 (76,25-87,5)	0,72
BZR 9	5	79 (75,25-83,5)	0,68

Tabelle 12: Mediane der transkutanen SatO₂ in Ruhe und Signifikanz der Veränderung in den verschiedenen Behandlungszeiträumen im Vergleich zum Studienbeginn

Es konnte weder ein signifikanter Anstieg noch ein signifikanter Abfall der transkutanen SatO₂ beobachtet werden. Die Mediane der transkutanen SatO₂ lagen in den verschiedenen Behandlungszeiträumen zwischen 79 % und 85 % und unterschieden sich im Wilcoxon-Test nicht im Vergleich zum Median zum Zeitpunkt des Studienbeginns (siehe Abbildung 8 und Tabelle 12).

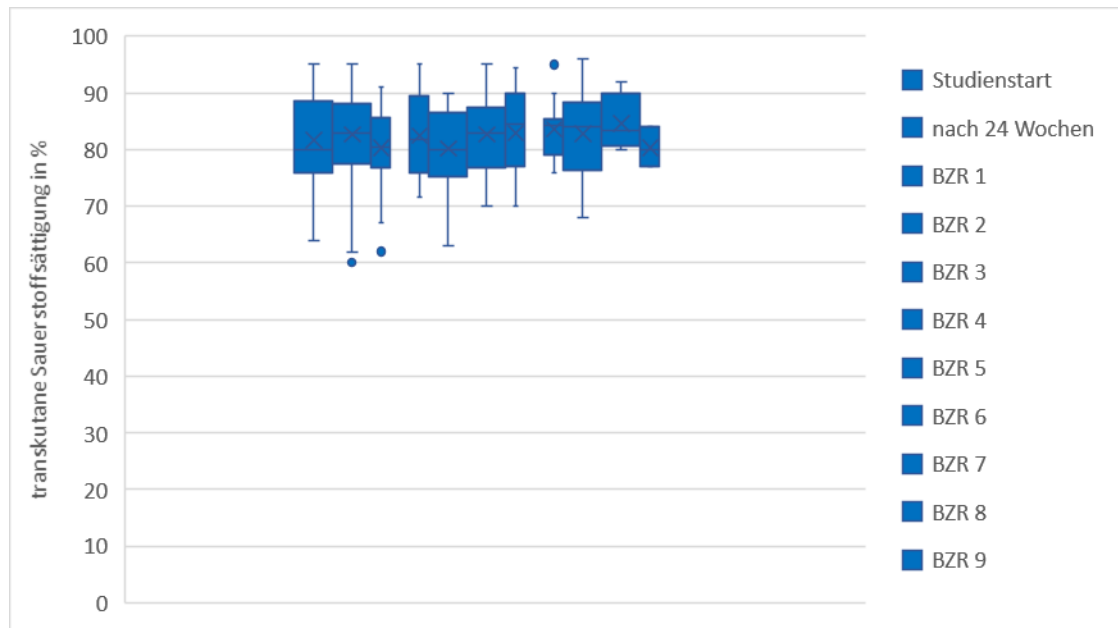


Abbildung 8: Vergleich der medianen transkutanen SatO₂ vor Beginn der Bosentantherapie und in den verschiedenen Behandlungszeiträumen

3.9 Pro-BNP als Maß der Rechtsherzbelastung

Auch hier erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die sechsmonatige Bosentanbehandlung während der Studie HP 3.2 und für die Zeiträume ab Beginn der Studie HP 3.2 bis April 2014 getrennt.

Die ersten sechs Monate

Die Pro-BNP-Werte sanken während der sechsmonatigen Bosentanbehandlung der Studie HP 3.2 statistisch signifikant ab (Signifikanz im Wilcoxon Test: $p = 0,045$). Von den 49 Patienten, von denen Angaben des Pro-BNP-Wertes zu beiden Zeitpunkten vorlagen, sank der Wert in 28 Fällen, in 20 Fällen stieg er an und bei einem Patienten blieb er gleich. Der Median zu Beginn der Studie betrug 395 pg/ml (IQR: 159,75-

1238,35 pg/ml) mit einem minimalen Wert von 8 pg/ml und einem maximalen Wert von 34952 pg/ml. Nach sechs Monaten lag der Median bei 301 pg/ml (IQR: 104-1094,25 pg/ml), das Minimum weiterhin bei 8 pg/ml und das Maximum nur noch bei 21754 pg/ml.

Langzeitbeobachtung

Für die 50 Patienten der Langzeitbeobachtung konnten keine signifikanten Unterschiede der Pro-BNP-Werte festgestellt werden. Auch der Vergleich zwischen Ende und Anfang der Studie HP 3.2 ergab für diese Patienten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Mediane lagen zwischen 238,9 pg/ml und 1192 pg/ml.

3.10 Leberenzyme als Maß der Sicherheit

Bei zwei der 55 Patienten der Studie HP 3.2 kam es zu einer relevanten Leberenzymerrhöhung über den dreifachen Wert der Obergrenze des Normwertes. In beiden Fällen wurde diese innerhalb der ersten beiden Behandlungsjahre festgestellt und war nach dem Absetzen von Bosentan vollständig reversibel.

4. Diskussion

Für ein Patientenkollektiv von 55 Patienten mit ES liegen in der hier vorgestellten Studie Daten zur Überlebenszeit, der Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung sowie der Belastbarkeit, Zyanose und Rechtsherzbelastung unter einer Therapie mit Bosentan bzw. spezifischer Medikation über einen Behandlungs- und Beobachtungszeitraum von bis zu 9,65 Jahren vor.

4.1 Beobachtungs- und Behandlungszeiträume

Sowohl die maximalen als auch die medianen Beobachtungs- und Behandlungszeiträume dieser Studie sind im Vergleich zu aktuellen Studien in der Fachliteratur als außergewöhnlich lang zu bewerten (mediane Beobachtungszeit: 5,44 Jahre (IQR: 2,32-7,81 Jahre); mediane Behandlungszeit mit Bosentan: 4,92 Jahre (IQR: 1,27-6,91 Jahre)) bei medianen Beobachtungszeiten bis zu vier Jahren in vergleichbaren Studien [114, 115, 116-120, 122, 123, 128, 131, 133, 134].

Vergleichbare Beobachtungszeiträume finden sich in der Studie von Diller et al., die einen ähnlich langen Beobachtungszeitraum analysiert, wobei sich die Patientenkohorte mit jener dieser Studie teilweise überschneidet sowie die prospektive Studie von Broberg et al. über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 7,4 Jahren [75, 135].

4.2 Anamnestische Daten und klinischer Zustand vor Beginn der Bosentantherapie

Das mittlere Alter bei Studienbeginn betrug 31,73 +/- 10,2 Jahre und zeigte eine weite Streuung mit einem minimalen Alter von 16 Jahren und einem maximalen Alter von 51 Jahren. Dies entspricht einer jungen Patientenkohorte im Vergleich zu anderen Studien (mittleres Alter zwischen 39 und 46 Jahren) [116, 118, 119, 123].

Die Anfangswerte der 6-MGS (im Median 390 m) und transkutanen SatO₂ (im Median 83 %) sind in etwa vergleichbar mit Startpunktwerten anderer Studien über Patienten mit ES [75, 104, 114, 116, 118, 120, 122, 123].

Dem gegenüber scheint der klinische Zustand der Patienten zu Studienbeginn im Vergleich zu anderen Studien verhältnismäßig gut. Dass die Belastbarkeit von 41,80 % der Patienten zu Beginn der Studie mit einer NYHA-Klasse I bewertet wurde und über die Hälfte der Patienten eine NYHA-Klasse II aufwies, ist ungewöhnlich. Patienten mit ES sind zumeist sehr schlecht belastbar, was häufiger zu Beurteilungen der NYHA-Stadien zwischen III und IV führt. Dies entspricht auch den Anfangswerten der meisten Studien, in denen 63-100 % der erwachsenen Patienten ohne Down-Syndrom zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine NYHA-Klasse III aufweist, das NYHA-Stadium II zu 10-26 % und das NYHA-Stadium IV zu 6-10 % vertreten sind und die NYHA-Klasse I gar nicht vorkommt [75, 103, 119, 122, 123]. Dies könnte darauf schließen lassen, dass die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten in einem sehr guten Allgemeinzustand waren. Allerdings bleibt zu bedenken, dass die NYHA-Klasse ein eher subjektives Maß der Belastbarkeit und dem Einfluss vieler Störgrößen ausgesetzt ist. Bei Befragen des Patienten spielt das subjektive Empfinden eine Rolle, welches durch Gewöhnung an den eigenen Zustand besser ausfallen kann, als zu erwarten wäre [67]. Schließlich ist die Beurteilung abhängig vom Untersucher [136].

4.3 Überleben

Während der Beobachtungszeit von maximal 9,65 Jahren, mit einer medianen Behandlungszeit mit spezifischen Medikamenten von 5,33 Jahren, überlebten 60 % der Patienten. Im Mittel betrug die Beobachtungszeit bis zum Tod 6,07 +/- 2,44 Jahre. Zwei Jahre nach Beginn der Therapie mit Bosentan lebten noch 90 %, nach vier Jahren 78 % und nach acht Jahren 61 % der Patienten.

Im Vergleich hierzu ergaben die von Vis et al. publizierte prospektive Studie mit 64 Patienten, von denen 91 % über einen mittleren Zeitraum von 3,5 +/- 1,2 Jahren Bosentan einnahmen (79 % ES-Patienten, 34 Patienten ohne Down-Syndrom) sowie die retrospektive Studie von D'Alto et al. über 38 Patienten mit ES unter einer Therapie mit Bosentan über einen Beobachtungszeitraum von 2,75 +/- 0,58 Jahren ähnliche Überlebensraten [66, 119] (siehe Tabelle 13).

Auch die retrospektive Registerstudie von Diller et al., die die Überlebensraten von 153 Patienten mit ES über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren untersuchte (48 % der Patienten mit Down-Syndrom, 57,5 % der Patienten unter spezifischer Therapie) [128] sowie eine weitere retrospektive Studie von Diller et al., die die Daten von 171 ES-Patienten, von denen 20 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 5,58 Jahren eine spezifische Therapie erhielten (davon nahmen 18 Patienten Bosentan ein) auswertete [129] und die Ergebnisse der Studie von Barst et al. über 151 Patienten mit ES, von denen 61 % in einem maximalen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren eine spezifische Therapie einnahmen, deuten auf ähnliche Überlebensraten hin [17] (siehe Tabelle 13).

Ebenso ergaben die Studie von Reardon et al., die 53 ES-Patienten über einen Zeitraum von 3,16 Jahren beobachtete (23 Patienten unter Therapie mit spezifischer Medikation) sowie die retrospektiven Studien der Forschungsgruppe Kempny et al. über 210 Patienten mit ES, von den 35 % eine spezifische Therapie einnahmen und über 1098 Patienten mit ES (31,9 % der Patienten mit Down-Syndrom, 36 % der Patienten unter spezifischer Therapie) vergleichbare Überlebensraten [126, 127, 134]. Hier reiht sich auch die retrospektive Studie von Dimopoulos et al. ein, welche das Überleben von 229 ES-Patienten über einen medianen Beobachtungszeitraum von vier Jahren (29,7 % unter spezifischer Therapie) untersuchte [18] (siehe Tabelle 13).

Dem gegenüber war die Überlebensrate in einer Studie von Diller et al. mit 97,47 % über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3,3 Jahren im Vergleich höher. Ein Unterschied der Patientenkollektive der beiden Studien liegt im Alter bei Studienbeginn. Zwar war das mediane Alter der 79 ES-Patienten bei Diller et al. vergleichbar (34 Jahre), doch war der älteste Patient bei Diller et al. 42 Jahre alt zu Studienbeginn. Während der Grad der Zyanose in den beiden Patientengruppen vergleichbar ist (83 +/- 6,8 % vs. 87 +/- 7 %), ist die mittlere 6-MGS wiederum in der hier vorgestellten Studie zu Studienbeginn um einiges länger als bei Diller et al. (370,6 +/- 104,8 m vs. 290 +/- 117 m). Der klinische Status zum Zeitpunkt des Studienbeginns lässt sich demnach nicht als einzige Ursache für die höhere Sterblichkeit ausmachen. Der rein retrospektive Ansatz der Studie von Diller et al. erschwert hierbei den Vergleich [75].

Auch die prospektive Studie von Broberg et al. über 34 ES-Patienten mit regelmäßigen Messungen der Belastbarkeit weist höhere Überlebensraten in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 7,4 +/- 0,5 Jahren auf, wobei die Medikation der Patienten nicht aufgeführt wird, wodurch die Vergleichbarkeit mit der hier vorliegenden Studie eingeschränkt ist [135].

Studie von	Jahr	Referenz*	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR	4-JÜR	5-JÜR	6-JÜR	7-JÜR	8-JÜR	10-JÜR
Luchner	/	vorliegend	96	90	86	78	74	68	62	61	60
Diller et al.	2016	128	92,1				74,9				57,2
Vis et al.	2013	119	88	88		72					
D'Alto et al.	2010	66			92						
Diller et al.	2006	129					87,3				
Barst et al.	2014	17				77			64		
Reardon et al.	2012	126			87						
Kempny et al.	2013	127			85						
Kempny et al.	2017	134						74,7			
Dimopoulos et al.	2010	18					76,7				
Diller et al.	2013	75								97	
Broberg et al.	2014	135							81,25		

Tabelle 13: Überlebensraten der verschiedenen Studien im Vergleich

Abkürzungen: JÜR: Jahresüberlebensrate [%]

In der vorliegenden Studie konnten wir somit über einen außergewöhnlich langen Beobachtungszeitraum eine Überlebensrate feststellen, die der aktuellen Forschungslage entspricht.

Als signifikante Einflussgrößen auf die Überlebenszeit konnten anfängliche Pro-BNP-Werte identifiziert werden, wobei pro Einheit des Pro-BNP das Sterberisiko um 56 % stieg. Der Zusammenhang zwischen Pro-BNP-Werten und der Überlebenszeit konnte auch in anderen Studien bewiesen werden und bestätigt, dass die Herzinsuffizienz einer der wichtigsten Faktoren für die Mortalität von Patienten mit ES darstellt [17, 70, 126, 129, 137, 138]. Dass wiederum Bosentan einen positiven Effekt auf die Höhe des Pro-BNP-Wertes innerhalb der ersten 24 Wochen der Behandlung hatte, ergibt Hinweise auf eine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Therapie mit Bosentan.

Zwischen einer Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme in den ersten sechs Behandlungsmonaten und der Überlebenszeit konnten wir einen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen. Dabei weist die Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme, gemessen während einer Spiroergometrieuntersuchung, auf ein anfängliches Ansprechen auf die Bosentantherapie hin. Studien zu ähnlichen Untersuchungen oder Ergebnissen konnten in der aktuell veröffentlichten Literatur nicht gefunden werden, wobei die Studie von Broberg et al. keinen Zusammenhang zwischen der VO_2max und der Überlebenszeit bei den von ihnen beobachtet Patienten mit ES feststellen konnte [135].

Insgesamt zeigen sich bisher inhomogene Studienergebnisse zu Prädiktoren der Überlebenszeit bei Patienten mit ES. Obgleich in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen dem zugrundeliegenden AHF und der Überlebenszeit festgestellt werden konnte, wurde in anderen Studien eine schlechtere Prognose von ES-Patienten mit prätrikuspidalen Shunt-Defekten festgestellt [131, 134, 139, 140]. Eine niedrige transkutane $SatO_2$ in Ruhe sowie eine kurze 6-MGS bzw. eine Verschlechterung dieser Parameter im Verlauf konnten in weiteren Studien als Risikofaktoren für ein früheres Versterben festgestellt werden [128, 131, 133, 134, 137, 141], während in der vorliegenden Studie dieser Zusammenhang nicht gezeigt

werden konnte. Des Weiteren wurden bisher eine verminderte Vasoreaktivität [66, 136], Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte [127, 134, 142] und echokardiografische Anzeichen einer Funktionsstörung des rechten Ventrikels oder einer perikardialen Flüssigkeitsansammlung [134, 143] als prognostisch ungünstige Faktoren für die Überlebenszeit identifiziert. Ebenfalls scheinen das Bestehen eines Eisenmangels, eines erhöhten CRP-Wertes, einer Erythrozytose sowie einer Thrombozytopenie Einflussgrößen auf eine verminderte Lebenserwartung für Patienten mit ES zu sein [14, 92, 141, 144] Insgesamt ergibt sich hieraus eine multifaktorielle Beeinflussung der Mortalität von ES-Patienten, was erneut die Wichtigkeit einer multiprofessionellen Behandlung durch spezialisierte Kliniken aufzeigt.

Ob eine spezifische Therapie die Überlebenszeit verlängert, kann durch das Studiendesign ohne Placebogruppe nicht eindeutig beurteilt werden, wobei ein solches heutzutage ethisch kaum zulässig wäre, da die Patienten zumindest symptomatisch anerkanntermaßen von einer spezifischen Medikation profitieren [130]. Außerdem gibt es mittlerweile Hinweise auf eine durch die Anwendung spezifischer Medikation verlängerte Überlebenszeit. So analysierte eine 2010 veröffentlichte Studie von Dimopoulos et al. die Überlebenszeit von 229 Patienten mit ES, wovon 29 % eine spezifische Therapie erhielten und gegenüber Patienten, die diese nicht einnahmen ein geringeres Risiko hatten, zu versterben [18]. Ebenso zeigten die retrospektiven Registerstudien von Diller et al. und Hascoet et al. einen positiven Einfluss der Anwendung einer spezifischen Therapie auf die Überlebenszeit von Patienten mit ES [128, 131, 145]. Dass die Überlebensrate von ES-Patienten trotz der Anwendung einer spezifischen Therapie und der Behandlung in spezialisierten Zentren auch in der hier vorgelegten Studie recht niedrig erscheint, zeigt erneut die Schwere der Erkrankung.

4.4 Klinische Zustandsverschlechterung

Als Verschlechterung des klinischen Zustandes wurden eine Dekompensation der PAH (definiert als stationäre Aufnahme aufgrund von Hämoptysen oder aufgrund einer zunehmenden Dyspnoe sowie als Intensivierung oder Wiederverordnung einer spezifischen Therapie) oder der Eintritt des Todes definiert. Diese Definition wurde

gewählt, weil sie als Vereinheitlichung der verschiedenen individuellen Krankheitsverläufe sinnvoll erschien. Von den 50 Patienten der Langzeitbeobachtung erlitten 64 % eine Verschlechterung ihres klinischen Zustandes nach einer medianen Beobachtungszeit von 4,68 Jahren bzw. einer mittleren Beobachtungszeit von 4,75 +/- 2,72 Jahren. Bei 13 Patienten wurde eine Intensivierung der spezifischen Therapie als Eintritt eines geringeren Allgemeinzustandes gewertet. Dies entspricht 40,63 % der Patienten, bei denen eine klinische Zustandsverschlechterung eintrat.

Der Zeitraum bis zur Eskalation der spezifischen Medikation wurde auch in einer Studie von Diller et al. analysiert. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 3,3 Jahren betrug die mediane Beobachtungszeit bis zur Therapieintensivierung 2,5 Jahre (IQR 3,4 Jahre). Diese Angaben erscheinen auf den ersten Blick für eine kürzere Stabilität als in der hier präsentierten Studie zu sprechen. Die mediane Beobachtungszeit der Studie von Diller et al. war allerdings insgesamt kürzer (3,3 Jahre vs. 6,70 Jahre), weshalb die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist [75].

Auch in der Studie von van Loon et al. wurde der Behandlungszeitraum mit Bosentan bis zu einer Abschwächung des positiven Effekts auf den klinischen Zustand ermittelt. Sowohl Kinder als auch Erwachsene nahmen an der Studie teil. Eine Verschlechterung des klinischen Zustandes wurde hier definiert als Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, Herz- oder Lungentransplantation, Vorhofseptostomie, Abbruch der Therapie oder Intensivierung der Therapie. Diese Kriterien sind den hier angewandten zwar ähnlich, allerdings sind sie nicht vollständig gleich. Bei 22 % der Patienten in der erwachsenen Gruppe der Studie von van Loon et al. trat eines dieser Ereignisse innerhalb des ersten Jahres auf, bei 35 % innerhalb der ersten beiden Jahre. Verglichen mit den in dieser Studie errechneten Daten (90 % der Patienten ohne klinische Zustandsverschlechterung nach einem Jahr und 78 % nach zwei Jahren) sind die Zahlen bei van Loon et al. deutlich höher. Das Berücksichtigen des Therapieabbruchs als Kriterium für einen schlechteren Allgemeinzustand könnte dies erklären. Die Uneinheitlichkeit der Definition macht hier Vergleiche schwer [123].

Die Arbeitsgruppe von D'Alto et al. ermittelte mit einer mittleren Beobachtungszeit von 2,33 +/- 1,33 Jahren bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung eine sehr viel kürzere stabile Phase für ihr Patientenkollektiv. Doch waren auch hier die

festgelegten Kriterien einer Zustandsverschlechterung strenger gewählt (Tod, Hospitalisierung aufgrund der PAH, HLTX, Exazerbation des Rechtsherzversagens, Verkürzung der 6-MGS um 20 % oder Erhöhung des NYHA-Stadiums) [66].

Trotz der erschwerten Vergleichbarkeit scheinen die hier analysierten Patienten relativ lange stabil in ihrem klinischen Zustand. Zum einen könnte man dies nun auf die anfänglich gute funktionelle Klasse zurückführen. Zum anderen kann es auch zu einer Verzerrung aufgrund der definierten Ereignisse, die als Zustandsverschlechterung gewertet wurden, gekommen sein.

Als Einflussfaktoren auf die Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung konnten Pro-BNP-Werte vor Beginn einer Bosentantherapie ermittelt werden. Ein um eine Einheit des Pro-BNP-Wertes höherer Ausgangswert erhöhte dasselbe Risiko um 38 %. Alle anderen untersuchten Variablen (Alter, Art des Herzfehlers, transkutane SatO₂ in Ruhe und während Belastung, Zeichen eines ersten Ansprechens auf die Therapie, Spiroergometriedaten) ergaben keinen signifikanten Einfluss.

Weitere Studien konnten keinen Einfluss auf die Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung von anamnestischen Daten (Alter, Art des Herzfehlers, Geschlecht etc.) oder Belastbarkeits- und hämodynamischen Parametern feststellen [66, 123]. Eine prospektive Studie von van de Bruaene et al. mit 77 Patienten mit ES konnte eine NYHA-Klasse größer oder gleich III, eine Rechtsherzdysfunktion, diagnostiziert mittels Herzechografie und einen Eisenmangel als Risikofaktoren für das Versterben, stationäre Aufnahmen oder eine HLTX im Verlauf feststellen. Des Weiteren zeigte sich bei Patienten, bei denen eines dieser Ereignisse eintrat vorher ein Anstieg der NYHA-Klasse oder ein Abfall der 6-MGS oder der transkutanen SatO₂ [133].

Ein Einfluss der Höhe des Pro-BNP-Wertes auf die Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung konnte auch bei der Studie von Reardon et al. gefunden werden, wobei eine Hospitalisation aufgrund von Herzversagen als klinische Verschlechterung definiert wurde [126].

Insgesamt scheinen eine sich verschlechternde Rechtsherzfunktion, ein Anstieg des Pro-BNP sowie ein Abfall der Belastbarkeit oder der transkutanen Sauerstoffsättigung als Prädiktoren für eine klinische Zustandsverschlechterung geeignet und können im klinischen Alltag eine wichtige Rolle spielen bei der Entscheidung zur

Therapieintensivierung oder Listung zur Herz-Lungen-Transplantation.

4.5 Belastbarkeit

4.5.1 6-MGS und Veränderung der 6-MGS im Vergleich zum Studienstart

Die ersten sechs Monate

Während den sechs Monaten der Studie HP 3.2 verbesserte sich die 6-MGS des Patientenkollektivs statistisch hochsignifikant um 55,00 m (IQR: 11,25-111,25 m). 78,85 % der Patienten waren, gemessen an der 6-MGS, besser belastbar, 19,23 % waren schlechter belastbar im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Diese Ergebnisse sind sehr gut vereinbar mit Ergebnissen anderer Studien, die über einen ähnlich langen Zeitraum die Belastbarkeit von Patienten mit ES unter Bosentantherapie untersuchten.

So verlängerte sich die 6-MGS durch eine Bosentantherapie in der 2006 durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studie BREATHE-5, die letztendlich zur Zulassung von Bosentan für Patienten mit ES führte, über einen Zeitraum von 16 Wochen um 43,4 +/- 8,1 m [104].

Auch in der prospektiven, nicht randomisierten Studie von Apostolopoulou et al. zeigte sich eine mittlere Verbesserung der 6-MGS des Patientenkollektivs (21 Patienten, davon 15 mit ES und ein Patient mit Down-Syndrom) um 42 m über 16 Wochen unter einer Bosentantherapie. Die Patienten der Studie hatten zum Großteil (78 %) eine NYHA-Klasse III zu Beginn der Studie und bei 71 % lag eine Zyanose unter 95 % zu Studienbeginn vor [110].

In einer weiteren prospektiven Studie von Gatzoulis et al. verlängerte sich unter einer Therapie mit Bosentan die 6-MGS von 249 m auf 348 m im Mittel bei den zehn eingeschlossenen Patienten mit ES über einen Zeitraum von drei Monaten [112]. Ebenso kam es in der prospektiven Studie von Abd El Rahman et al. mit 40 ES-Patienten zu einer signifikanten Zunahme der 6-MGS über einen Zeitraum von 24 Wochen unter einer Therapie mit Bosentan [121].

Langzeitbeobachtung

Die Verbesserung der Belastbarkeit, gemessen an der 6-MGS, hielt in der hier

vorgestellten Studie bis zum fünften Behandlungsjahr an, wobei die 6-MGS nach einer Behandlungszeit von acht Jahren unter das Ausgangsniveau abfiel.

Die mediane Veränderung der 6-MGS im Vergleich zum Studienstart lag bis zum vierten Behandlungsjahr zwischen 50 m und 75 m. Danach fiel sie tendenziell ab und sank ab dem achten Behandlungsjahr unter das Ausgangsniveau, ohne dass diese Entwicklung das Signifikanzniveau erreichte.

Die aktuelle Studienlage belegt eine Verbesserung der 6-MGS im ersten Behandlungsjahr mit einer spezifischen Therapie. So konnten sämtliche Studien einen positiven Behandlungseffekt von Bosentan bezogen auf die 6-MGS in Behandlungszeiträumen bis zu einem Jahr verzeichnen [109, 120], andere sogar bis zu einem Behandlungszeitraum von bis zu zwei Jahren [113, 116-118]. In der Studie von Vis et al. ließ sich ein signifikanter Unterschied der 6-MGS während einer Beobachtungszeit von 3,5 +/- 1,2 Jahren nur in den ersten 2,5 Jahren nachweisen, wobei sich auch hier die größte Veränderung in den ersten sechs Monaten der Bosentantherapie zeigte [119]. Die Studie von Diller et al. zeigt innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 3,3 Jahren (IQR: 0,2-8,9 Jahre) unter spezifischer Therapie eine steigende 6-MGS bis zu einem Plateau ab einer Behandlungszeit von drei Jahren, allerdings ohne erneuten Abfall der 6-MGS [75]. In weiteren Studien konnte ein noch stärkerer oder früherer Rückgang des positiven Effekts beobachtet werden. So konnte die Studie von van Loon et al. ab einer Behandlungszeit mit Bosentan von einem Jahr keine Verbesserung der 6-MGS mehr vermerken [123]. Ebenso zeigte sich in der prospektiven Studie von Apostolopoulou et al. mit 19 Patienten mit ES, die Bosentan einnahmen, nach einem anfänglichen Anstieg der 6-MGS ein Abfall derselben auf die Ebene der Ausgangswerte nach zwei Jahren [122].

Auch in der hier vorgestellten lässt die initial starke Verbesserung der Belastbarkeit durch die Einnahme von Bosentan nach ca. fünf Jahren der Behandlung nach. Ob dies an einem Fortschreiten der Erkrankung liegt oder aber die Wirksamkeit von Bosentan nachlässt, ist mit dem hier ausgewählten Studiendesign und der Patientenzahl nicht zu beantworten. Dennoch sinkt während einer Therapiedauer von bis zu 7,99 Jahren die mediane 6-MGS nie unter jene zum Zeitpunkt des Studienstarts ab, was für eine lange Stabilität der Belastbarkeit unter der Therapie mit Bosentan spricht.

4.5.2 Abfall der transkutanen SatO₂ während 6-MGT

Sowohl während den sechs Monaten der Studie HP 3.2 als auch im Verlauf der Langzeitbeobachtung konnte kein relevanter Unterschied der Differenz der transkutanen SatO₂ vor und nach 6-MGT festgestellt werden. Ergebnisse anderer Studien sind in Bezug auf die transkutane SatO₂ während eines 6-Minuten-Gehtests widersprüchlich. Während teils ebenfalls stabile Werte der transkutanen SatO₂ während eines 6-Minuten-Gehtests beobachtet wurden [119], ergaben andere Studien einen tendenziellen Anstieg der transkutanen SatO₂ während bzw. nach 6-Minuten-Gehtests und einer Behandlung mit einer spezifischen Therapie [75, 110] oder sogar einen statistisch signifikanten Anstieg der SatO₂ während eines 6-Minuten-Gehtests in 12,3 +/- 3,3 Monaten Bosentantherapie [120]. Eine Zunahme des Abfalls der transkutanen SatO₂ während Belastung ist dabei in keiner der Studien beobachtet worden.

4.5.3 NYHA-Stadium

Die ersten sechs Monate

Während der sechsmonatigen Behandlung mit Bosentan der Studie HP 3.2 verbesserte sich die NYHA-Klasse von 30,77 % der Patienten um mindestens eine Stufe, 5,77 % der Patienten verschlechterten sich um ein NYHA-Stadium und 63,46 % blieben in Bezug auf die NYHA-Klasse stabil. Dies entsprach einer statistisch signifikanten Verbesserung.

Dieses Ergebnis lässt sich mit der momentanen Studienlage vereinbaren: in der BREATHE-5 Studie verbesserten sich innerhalb von 16 Wochen 13 der 37 Patienten (entspricht 35,14 %), die Bosentan erhielten, in Bezug auf die NYHA-Klasse [104]. Auch in einer weiteren Studie ließ sich für den Zeitraum von vier Monaten eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums nachweisen [122]. Andere Studien zeigten in Zeiträumen bis zu vier Monaten stabile NYHA-Klassen der untersuchten Patienten mit ES unter Bosentantherapie [110, 112].

Die Verbesserung der funktionellen Klasse spiegelt die hier und in anderen Studien nachgewiesene signifikante Verlängerung der 6-MGS in den ersten Monaten einer Therapie mit Bosentan wider.

Langzeitbeobachtung

Während der Studie HP 3.2 waren hauptsächlich die NYHA-Stadien I und II vertreten, das NYHA-Stadium III selten, die NYHA-Klasse IV gar nicht präsent. Die Angaben zur NYHA-Klasse nach Beendigung der Studie, also ab dem Behandlungszeitraum von 0,51 bis 1,99 Jahren, unterschieden sich hiervon stark. Die Belastbarkeit eines Großteils der Patienten wurde mit NYHA-Klassen II oder III dokumentiert, selten mit einer NYHA-Klasse IV, nie mit einer NYHA-Klasse I. In etwa galt dies für alle folgenden Behandlungszeiträume in gleichem Maße. Die Mediane der NYHA-Klassen in den verschiedenen Behandlungszeiträumen waren demnach statistisch signifikant schlechter als derjenige Median zu Studienbeginn.

Die starke Diskrepanz der Angaben zu den NYHA-Klassen während der Studie HP 3.2 und in der Zeit danach deutet am ehesten auf Unterschiede in der Beurteilung hin. Es scheint unwahrscheinlich, dass die Patienten sich beinahe alle in ihrer Belastbarkeit zu einem ähnlichen Zeitpunkt so sehr verschlechterten und dann über Jahre hinweg stabil blieben. Zusätzlich sind die ungewöhnlich guten Angaben zur NYHA-Klasse des Patientenkollektivs zu Studienbeginn schwer vereinbar mit den Werten der 6-MGS und transkutanen SatO₂ zum selben Zeitpunkt. Die einzig verwertbare Aussage der hier präsentierten Ergebnisse zu den NYHA-Stadien der Langzeitbeobachtung scheint, dass sich die NYHA-Klasse im Zeitraum zwischen 0,51 und 9,99 Jahren der Patienten unter Therapie mit Bosentan oder einer alternativen spezifischen Therapie nicht statistisch signifikant veränderte, was gemeinsam mit der Analyse der 6-MGS für eine langanhaltende Stabilität der Belastbarkeit der hier eingeschlossenen Patienten mit ES unter ihrer Therapie spricht.

Eine von Vis et al. publizierte Studie mit 64 Patienten mit ES, die über einen mittleren Zeitraum von 3,5 +/- 1,2 Jahren Bosentan erhielten, ergab ebenfalls stabile Werte der NYHA-Klasse [119].

Andere Studien wiesen eine Verbesserung der NYHA-Klasse während Behandlungszeiträumen von bis zu 8,9 Jahren nach [75, 111, 113, 114, 117, 120].

Eine Studie von van Loon et al. ermittelte eine Verschlechterung der NYHA-Klasse nach einem Jahr Therapie mit Bosentan und einer anfänglichen Verbesserung [123].

4.6 Transkutane SatO₂ in Ruhe

Theoretisch wäre eine durch Bosentan erfolgende Vasodilatation der Lungengefäße gut mit einer Verminderung der Zyanose von Patienten mit ES vereinbar. Andererseits könnte eine gleichzeitige Wirkung von Bosentan auf die morphologisch unveränderten Arterien des systemischen Kreislaufs zu einer, im Vergleich zum Lungenkreislauf, stärkeren Vasodilatation führen. Dies würde dann eine vergrößerte Shuntflussmenge und Verstärkung der Zyanose mit sich bringen [104].

In der Analyse der Daten, die sowohl während der Studie HP 3.2 als auch in der Langzeitbeobachtung erhoben wurden, zeigte sich ein stabiler Verlauf der transkutanen SatO₂ in Ruhe. Sie fiel weder in signifikantem Maße ab, noch stieg sie an. Dies kann als Sicherheit einer Therapie mit Bosentan interpretiert werden, da keine verstärkte Zyanose eintrat.

In den aktuell publizierten Studien konnte ebenfalls kein relevanter Abfall der transkutanen SatO₂ in Ruhe beobachtet werden. Stabile Verläufe der SatO₂ wurden in Behandlungszeiträumen bis zu vier Jahren berichtet [104, 114, 118, 119, 122, 123]; andere Studien zeigten Tendenzen einer höheren SatO₂ in verschiedenen Behandlungszeiträumen bis zu neun Jahren auf [75, 110, 111, 113]. Einige Studien ergaben sogar statistisch signifikante Erhöhungen der SatO₂ in Zeiträumen bis zu drei Jahren [112, 116, 117, 120].

4.7 Pro-BNP

Ein verringerter PVR durch eine Vasodilatation in den Lungengefäßen als Folge einer Therapie mit Bosentan würde theoretisch auch eine Entlastung des Herzens (bei prätrikuspiden Defekten Entlastung des rechten Herzens, bei großen Ventrikelseptumdefekten Entlastung beider Ventrikel) bedeuten, wobei das Pro-BNP ein Maß für die Rechtsherzbelastung ist darstellt und bei Dehnung des rechten Vorhofs ausgeschüttet wird [72].

Die Pro-BNP-Werte der 55 Patienten der Studie HP 3.2 verringerten sich in statistisch signifikantem Maße während der sechs Monate der Studie HP 3.2. Die Werte der 50 Patienten, die für die Langzeitbeobachtung betrachtet wurden, verringerten sich

weder in den ersten sechs Monaten noch in den darauffolgenden Jahren statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse reihen sich in die aktuelle Studienlage ein. Die Studie von Vis et al. konnte einen statistisch signifikanten Abfall des Pro-BNP-Wertes in einem Behandlungszeitraum bis zu einem Jahr feststellen, danach stiegen die Werte wieder auf das Niveau der Ausgangswerte an [119]. Auch während der Studie von Abd El Rahman et al. über 40 ES-Patienten und einer Therapie mit Bosentan über 24 Wochen und der retrospektiven Studie von Diller et al. über 181 Patienten mit ES, von denen 46 Patienten über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3,3 Jahren eine spezifische Therapie einnahmen, konnte eine signifikante Reduktion des Pro-BNP-Wertes beobachtet werden [121, 137].

4.8 Leberenzyme

Eine reversible Leberwerterhöhung stellt eine häufige Nebenwirkung einer Therapie mit Bosentan dar [77]. Im Laufe der Beobachtungszeit wurde eine relevante Leberwerterhöhung bei nur zwei Patienten (4%) festgestellt und war in diesen beiden Fällen reversibel nach Absetzen von Bosentan. Dies belegt die Sicherheit einer Bosentantherapie in Bezug auf die Leber auch über lange Behandlungszeiträume.

4.9 Limitationen

Für alle hier präsentierten Ergebnisse gilt, dass die Fallzahl eher gering war und von Jahr zu Jahr weiter abnahm. Die Aussagekraft einiger Berechnungen, wie beispielsweise der cox-Regression, sind hierdurch eingeschränkt.

In die Berechnung der Überlebenszeit gingen auch die Angaben zu Patienten ein, von denen ab einem bestimmten Zeitpunkt keine Daten mehr zur Verfügung standen, wobei der letzte Arztkontakt vor Beenden der Studie im Jahr 2014 für die Analyse verwendet wurde. Die Anzahl dieser Patienten steigt ab dem siebten Beobachtungsjahr beträchtlich an und bildet nach neun Jahren einen Anteil von 50 %. Dies könnte zu einer verzerrten Darstellung der Überlebenszeit geführt haben.

Die Zahlen zur klinischen Zustandsverschlechterung sind schwer mit anderen Studien zu vergleichen, da eine solche Verschlechterung von Studie zu Studie

unterschiedlich definiert wurde. Die hier verwendete Definition ist eher unüblich und mit den verschiedenen Ereignissen, die als Verminderung des Allgemeinzustandes galten, eher uneinheitlich. Die Entscheidung zu dieser Art von Einteilung fiel aufgrund der zum einen durch die geringe Fallzahl und zum anderen durch die retrospektive Analyse bedingte Uneinheitlichkeit der Daten.

Durch die retrospektive Datenerhebung konnten nicht zu festgelegten Zeitpunkten von allen Patienten Daten erhoben werden, so dass zu verschiedenen Zeitpunkten zu unterschiedlich vielen und unterschiedlichen Patienten Daten vorlagen. Gleichzeitig entstand eine weite Streuung der Behandlungszeit, was vor allem die Interpretation der Ergebnisse bezüglich Belastbarkeit, Pro-BNP und transkutaner SatO₂ in Ruhe über die Behandlungszeit erschwerte.

Für die Ergebnisse zur Belastbarkeit sowie zur transkutanen SatO₂ in Ruhe und zu den Pro-BNP-Werten gilt, dass die Erstellung der Boxplots und der deskriptiven statistischen Werte unter paarweisem Ausschluss erfolgte, da bei alleiniger Berücksichtigung der Patienten, von denen zu allen Zeitpunkten bzw. in allen Zeiträumen Ergebnisse vorhanden waren, die Fallzahl zu gering gewesen wäre.

Grundsätzlich gilt, dass die Beurteilung des Krankheitsverlaufs ohne Kontrollgruppe erschwert ist und dass durch das retrospektive Design die Datenerhebung lückenhaft blieb.

4.10 Zusammenfassung

Das ES stellt die schwerste Form der durch einen angeborenen Shunt-Defekt entstandenen PAH dar, wobei die irreversible Schädigung der Lungengefäße und die damit einhergehende Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes zu einer Umkehr des Shunts in einen Rechts-Links-Shunt mit daraus resultierender Zyanose, Erythrozytose und Beteiligung multipler Organsysteme führt. Die betroffenen Patienten leiden unter einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität.

In der vorliegenden Studie wird bei 55 Patienten mit ES die Überlebenszeit sowie die Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung und deren Einflussfaktoren sowie Belastbarkeit, Zyanose und Rechtsherzbelastung unter einer Langzeittherapie mit Bosentan bzw. spezifischer Therapie von bis zu 9,65 Jahren untersucht. Dabei

bilden die Daten der prospektiven Studie HP 3.2 des Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler die Grundlage der statistischen Auswertung. Die Studie HP 3.2 untersuchte in den Jahren 2004-2006 die Wirksamkeit und Sicherheit einer Bosentanbehandlung über einen Zeitraum von sechs Monaten in einem Patientenkollektiv von 55 ES-Patienten. Neben der Auswertung der damals erhobenen Daten erfolgt für die hier vorgelegte Studie eine zusätzliche retrospektive Datenerhebung und -analyse desselben Patientenkollektivs, wobei die Datenerhebung mit dem letzten Arztkontakt bis 2014 endet. Primäre Endpunkte bilden dabei erstens die Überlebenszeit, zweitens die Zeit bis zu einer klinischen Zustandsverschlechterung und drittens die jeweiligen Einflussfaktoren. Methodisch kommt hierbei die Kaplan-Meier-Methode mit einer multivariaten cox-Regression zum Einsatz. Sekundäre Endpunkte sind erstens die Belastbarkeit, gemessen in Form von 6-Minuten-Gehstrecken und der transkutanen SatO₂ vor und nach 6-MGT sowie der NYHA-Klasse, zweitens die transkutane SatO₂ in Ruhe als Maß der Zyanose und drittens das Pro-BNP als Maß der Rechtsherzbelastung. Die Daten der sekundären Endpunkte werden über den Behandlungszeitraum von bis zu 9,65 Jahren mit den Daten bei Studienstart verglichen, in dem die Unterschiede zwischen den Medianen in den verschiedenen Behandlungsjahren und dem Median zu Studienbeginn mit Hilfe von Wilcoxon-Tests ermittelt werden.

Bei der statistischen Auswertung ergab sich in der hier vorgestellten Studie eine im Vergleich zu anderen aktuellen Studien lange Beobachtungszeit, während sich die ermittelte Überlebensrate in die aktuelle Studienlage einreicht.

Außerdem konnte eine lange Stabilität des klinischen Zustandes, der Rechtsherzbelastung und der transkutanen SatO₂ innerhalb der 9,65 analysierten Jahre festgestellt werden. Dabei zeigt die langanhaltende klinische Stabilität, auch ohne erheblich verminderte Mortalität, den symptomatischen Nutzen der Langzeittherapie mit Bosentan auf.

Prädiktoren für die Überlebenszeit der behandelten ES-Patienten waren eine geringere Rechtsherzbelastung vor Beginn einer spezifischen Therapie, gemessen durch den Pro-BNP-Wert, sowie ein Ansprechen auf die spezifische Therapie in den ersten sechs Monaten, gemessen an einer Erhöhung des VO₂max.

Prädiktoren für eine längere Zeit ohne klinische Zustandsverschlechterung waren eine geringere Rechtsherzbelastung vor Beginn der spezifischen Therapie, wiederum gemessen durch den Pro-BNP-Wert, sowie eine vergleichsweise höhere Belastbarkeit, gemessen an der 6-MGS vor Beginn einer spezifischen Therapie.

Die Belastbarkeit des Patientenkollektivs stieg anfänglich stark an und sank nach einem Zeitraum von fünf Jahren wieder auf Werte des Ausgangsniveaus ab. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der 6-MGS, der NYHA-Klasse sowie des Pro-BNP-Wertes während einer sechsmonatigen Behandlungszeit sowie signifikant längere 6-Minuten-Gehstrecken im Vergleich zum Studienstart während einer Behandlungszeit von drei Jahren. Auch diese Ergebnisse zeigen ein langjähriges symptomatisches Profitieren der Patienten, wobei die Studienlage über den Rückgang des Therapieeffektes bis heute uneindeutig bleibt.

Die geringe Fallzahl, die uneinheitlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume sowie die retrospektive Erhebung der Langzeitdaten sind wichtige Schwachstellen dieser Studie.

Es scheint daher unerlässlich, prospektive Studien mit höheren Fallzahlen und einheitlichen Therapie- und Untersuchungsschemata durchzuführen, um die Langzeitwirkung von Bosentan bei Patienten mit ES zu erfassen. Besonders auch Daten zur Überlebenszeit und eventuellen prädiktiven Variablen sowie zur Lebensqualität wären von Bedeutung, um abzuwägen inwieweit die Patienten von einer Langzeittherapie profitieren.

Literaturverzeichnis

1. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):55-66.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25;63(7):746.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 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 Jan 1;37(1):67-119. Epub 2015 Aug 29.
5. Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens. *Z Klin Med*. 1897;32:1-28.
6. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J*. 1958 Sep 27;2(5099):755-62.
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023-30. Epub 2006 Feb 2.
8. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1):104-9. Epub 2007 Mar 14.
9. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*. 2010 Sep;222(5):321-6. Epub 2010 Jul 21.
10. Hjortshøj CS, Jensen AS, Sørensen K, Nagy E, Johansson B, Kronvall T, Dellborg M, Estensen ME, Holmstrøm H, Turanlahti M, Thilén U, Søndergaard L. Epidemiological changes in Eisenmenger syndrome in the Nordic region in 1977-2012. *Heart*. 2017 Sep;103(17):1353-58. Epub 2017 Apr 27.

11. Kempny A, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Declining incidence and prevalence of Eisenmenger syndrome in the developed world: a triumph of modern medicine. *Heart*. 2017 Sep;103(17):1313-1314. Epub 2017 May 31.
12. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007 Feb 27;115(8):1039-50.
13. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007 Aug 21;120(2):198-204. Epub 2006 Dec 19.
14. Scognamiglio G, Kempny A, Price LC, Alonso-Gonzalez R, Marino P, Swan L, D'Alto M, Hooper J, Gatzoulis MA, Dimopoulos K, Wort SJ. C-reactive protein in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and its prognostic value. *Heart*. 2014 Sep;100(17):1335-41. Epub 2014 May 1.
15. Bonello B, Renard S, Mancini J, Hubert S, Habib G, Fraisse A. Life span of patients with Eisenmenger syndrome is not superior to that of patients with other causes of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014 Oct;4(5):341-9.
16. Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, Radke R, Wort SJ, Baumgartner H, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. Survival prospects of treatment naive patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014 Sep;100(17):1366-72.
17. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, McGoorn MD, Rosenzweig EB. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol*. 2014 Jan 1;113(1):147-55. Epub 2013 Oct 4.
18. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, Gatzoulis MA. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010 Jan 5;121(1):20-5. Epub 2009 Dec 21.
19. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996 Jan;15(1 Pt 1):100-5.
20. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Iltu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 26;58(5):538-46.
21. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn G; American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004 Jul;126(1 Suppl):78S-92S.
22. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):2118-25. Epub 2015 Sep 14.

23. Somerville J. How to manage the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol.* 1998 Jan 5;63(1):1-8.
24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, Christman BW, Weir EK, Eickelberg O, Voelkel NF, Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):13S-24S.
25. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Morrell NW. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D4-12.
26. Meyrick B, Reid L. Ultrastructural findings in lung biopsy material from children with congenital heart defects. *Am J Pathol.* 1980 Dec;101(3):527-42.
27. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958;18(4 Part 1):533-47.
28. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):25S-32S.
29. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation.* 1978 Dec;58(6):1107-22.
30. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1425-36.
31. St John Sutton MG, Raichlen JS, Reichel N, Huff DS. Quantitative assessment of right and left ventricular growth in the human fetal heart: a pathoanatomic study. *Circulation.* 1984 Dec;70(6):935-41.
32. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, Voelkel NF. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jun;159(6):1925-32.
33. Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest.* 2003 Apr;123(4):989-92.
34. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, Imai T, Ohta K, Marumo F. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest.* 1993 Apr;91(4):1367-73.
35. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2000 Feb 3;342(5):334-42. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Mar 30;342(13):988.
36. Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation.* 2000 Nov 7;102(19):2434-40.
37. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004 Feb 1;61(2):227-37.
38. Seo B, Oemar BS, Siebenmann R, von Segesser L, Lüscher TF. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation.* 1994 Mar;89(3):1203-8.

39. Pollock DM, Keith TL, Highsmith RF. Endothelin receptors and calcium signaling. *Faseb J*. 1995 Sep;9(12):1196-204.
40. Ohlstein EH, Arleth A, Bryan H, Elliott JD, Sung CP. The selective endothelin ETA receptor antagonist BQ123 antagonizes endothelin-1-mediated mitogenesis. *Eur J Pharmacol*. 1992 Apr 10;225(4):347-50.
41. József L, Khreiss T, Fournier A, Chan JS, Filep JG. Extracellular signal-regulated kinase plays an essential role in endothelin-1-induced homotypic adhesion of human neutrophil granulocytes. *Br J Pharmacol*. 2002 Mar;135(5):1167-74.
42. Shichiri M, Kato H, Marumo F, Hirata Y. Endothelin-1 as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for endothelial cells. *Hypertension*. 1997 Nov;30(5):1198-203. Erratum in: *Hypertension* 1998 Feb;31(2):723.
43. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Carayon A, Riquet M, Noe E, Piette JC, Godeau P, Gandjbakhch I. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 1997 Jan;33(1):196-200.
44. Gorenflo M, Bettendorf M, Brockmeier K, Ulmer HE. Pulmonary vaso-reactivity and vasoactive mediators in children with pulmonary hypertension. *Z Kardiol*. 2000 Nov;89(11):1000-8.
45. Jia B, Zhang S, Chen Z, Li Z, Li X, Hui W, Ye M. Plasma endothelin 1 concentrations in children with congenital heart defects. *Minerva Pediatr*. 1998 Apr;50(4):99-103.
46. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, Toher C, Judd D, Francis GS, Rich S. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Dec;26(7):1581-5.
47. Rabinovitch M. Pulmonary hypertension: pathophysiology as a basis for clinical decision making. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Nov;18(11):1041-53.
48. Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, van Beneden R, Remmelink M, Brimioulle S, McEntee K, Wauthy P, Salmon I, Ketelslegers JM, Naeije R. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1329-35.
49. Wong J, Reddy VM, Hendricks-Munoz K, Liddicoat JR, Gerrets R, Fineman JR. Endothelin-1 vasoactive responses in lambs with pulmonary hypertension and increased pulmonary blood flow. *Am J Physiol*. 1995 Dec;269(6 Pt 2):H1965-72.
50. Hutton RD. The effect of iron deficiency on whole blood viscosity in polycythaemic patients. *Br J Haematol*. 1979 Oct;43(2):191-9.
51. Kaemmerer H, Fratz S, Braun SL, Koelling K, Eicken A, Brodherr-Heberlein S, Pietrzik K, Hess J. Erythrocyte indexes, iron metabolism, and hyperhomocysteinemia in adults with cyanotic congenital cardiac disease. *Am J Cardiol*. 2004 Sep 15;94(6):825-8.
52. Rosove MH, Perloff JK, Hocking WG, Child JS, Canobbio MM, Skorton DJ. Chronic hypoxaemia and decompensated erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Lancet*. 1986 Aug 9;2(8502):313-5.
53. Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA. Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease. *Lancet*. 2007 Nov 3;370(9598):1530-2.

54. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(23):2915-57. Epub 2010 Aug 27.
55. Fredriksen PM, Ingjer F, Nystad W, Thaulow E. A comparison of VO₂(peak) between patients with congenital heart disease and healthy subjects, all aged 8-17 years. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1999 Oct;80(5):409-16.
56. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA, Freeman M, Liu P, Siu S, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol*. 2001 Feb 1;87(3):310-4.
57. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):828-35. Epub 2005 Aug 1.
58. DeFilippis AP, Law K, Curtin S, Eckman JR. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev*. 2007 Jan-Feb;15(1):31-4.
59. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998 Dec;19(12):1845-55.
60. Perloff JK. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. *Cardiol Clin*. 1993 Nov;11(4):689-99.
61. Colon-Otero G, Gilchrist GS, Holcomb GR, Ilstrup DM, Bowie EJ. Pre-operative evaluation of hemostasis in patients with congenital heart disease. *Mayo Clin Proc*. 1987 May;62(5):379-85.
62. Henriksson P, Värendh G, Lundström NR. Haemostatic defects in cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J*. 1979 Jan;41(1):23-7.
63. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. *Ann Intern Med*. 1988 Sep 1;109(5):406-13.
64. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilén U, Kaemmerer H, Moons P, Meijboom F, Popelová J, Laforest V, Hirsch R, Daliento L, Thaulow E, Mulder B. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2325-33. Epub 2005 Jul 4.
65. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial throm-

- basis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):634-42. Epub 2007 Jul 30.
66. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Santoro G, Sarubbi B, Gaio G, Mélot C, Russo MG, Naeije R, Calabrò R. Pulmonary vasoreactivity predicts long-term outcome in patients with Eisenmenger syndrome receiving bosentan therapy. *Heart*. 2010 Sep;96(18):1475-9. Epub 2010 Jul 28.
 67. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Nov;23(6):545-54.
 68. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev*. 2012 Dec 1;21(126):328-37.
 69. Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK, Venkitachalam CG, Tharakan J, Titus T, Kutty R. Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *Int J Cardiol*. 1994 Jul;45(3):199-207.
 70. Yap SC, Harris L, Chauhan VS, Oechslin EN, Silversides CK. Identifying high risk in adults with congenital heart disease and atrial arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2011 Sep 1;108(5):723-8. Epub 2011 Jun 20.
 71. Hjortshøj CMS, Kempny A, Jensen AS, Sørensen K, Nagy E, Dellborg M, Johansson B, Rudiene V, Hong G, Opatowsky AR, Budts W, Mulder BJ, Tomkiewicz-Pajak L, D'Alto M, Prokšelj K, Diller GP, Dimopoulos K, Estensen ME, Holmstrøm H, Turanlahti M, Thilén U, Gatzoulis MA, Søndergaard L. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2017 Jul 7;38(26):2060-2067.
 72. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brigole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803-69. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2013 Mar;15(3):361-2.
 73. Fijalkowska A, Kurzyrna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a

- prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006 May;129(5):1313-21.
74. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8):865-70.
 75. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, Alvarez-Barredo M, Koo C, Kempny A, Harries C, Parfitt L, Uebing AS, Swan L, Marino PS, Wort SJ, Gatzoulis MA. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol*. 2013 Aug 10;167(3):840-7. Epub 2012 Mar 3.
 76. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1185.
 77. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 Oct;30(20):2493-537. Erratum in: *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(8):926.
 78. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(11):691-700. Epub 2013 Oct 29.
 79. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):733-40.
 80. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart*. 2002 Sep;88 (1 Suppl):i1-14.
 81. Gatzoulis MA, Beghetti M, Landzberg MJ, Galiè N. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: recent advances and future directions. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 15;177(2):340-7. Epub 2014 Sep 28.
 82. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Donti A, Branzi A, Picchio FM. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008;68(8):1049-66.
 83. Nashat H, Kempny A, McCabe C, Price LC, Harries C, Alonso-Gonzalez R, Gatzoulis MA, Wort SJ, Dimopoulos K. Eisenmenger syndrome: current perspectives. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2017 Feb 2;8:1-12.

84. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(3):256-65. Epub 2009 Jan 15.
85. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, Del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation*. 2008 Dec 2;118(23):2395-451. Epub 2008 Nov 7.
86. Balint OH, Samman A, Haberer K, Tobe L, McLaughlin P, Siu SC, Horlick E, Granton J, Silversides CK. Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart*. 2008 Sep;94(9):1189-93. Epub 2007 Oct 11.
87. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart*. 2002 Dec;88(6):658-64.
88. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(11):716-24. Epub 2013 Mar 1.
89. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 1;164(9):1682-7.
90. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Sep;28(3):768-72.
91. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, Giannakoulas G, Tzifa A, Goletto S, Broberg C, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol*. 2011 Sep 15;151(3):307-12. Epub 2010 Jul 1.
92. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, Vachiéry JL, Paelinck B, Morissens M, Budts W. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2790-9.
93. Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A, Hager A, Lang I, Hess J, Kaemmerer H, The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Nov;6(4):363-72.
94. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Oct;29(10):1104-18.

95. Hjortshøj CS, Jensen AS, Søndergaard L. Advanced Therapy in Eisenmenger Syndrome: A Systematic Review. *Cardiol Rev.* 2017 May/Jun;25(3):126-132.
96. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2007 Sep 3;120(3):301-5. Epub 2006 Dec 14.
97. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J.* 2006 Apr;151(4):851.e1-5.
98. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, Li XL, Wu BX, Zhao QH, Wang Y, Dai LZ, Pan L, Gomberg-Maitland M, Jing ZC. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart.* 2011 Nov;97(22):1876-81. Epub 2011 Sep 21.
99. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, Harries C, Wort SJ, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol.* 2011 Jun 16;149(3):372-6. Epub 2010 Mar 20.
100. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation.* 2006 Oct 24;114(17):1807-10. Epub 2006 Oct 9.
101. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K, Landzberg MJ. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol.* 2003 Mar 1;91(5):632-5.
102. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999 Apr 13;99(14):1858-65.
103. Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M. Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4117-21. Epub 2013 Jul 25.
104. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiocci E, Landzberg M; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1):48-54. Epub 2006 Jun 26.
105. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
106. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004 Sep;24(3):353-9.

107. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):896-903. Erratum in: *N Engl J Med* 2002 Apr 18;346(16):1258.
108. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, Tapson VF, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003 Jul;124(1):247-54.
109. Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.
110. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart*. 2005 Nov;91(11):1447-52. Epub 2005 Mar 10.
111. Christensen DD, McConnell ME, Book WM, Mahle WT. Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2004 Jul 15;94(2):261-3.
112. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, Mikhail GW, Gibbs JS. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2005 Jan;98(1):147-51.
113. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, Witt C, Gruenig E, Enke B, Borst MM, Lange PE, Hoeper MM. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J*. 2005 Oct;150(4):716.
114. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008 Jun 23;127(1):27-32. Epub 2007 Jul 20.
115. Berger RM, Beghetti M, Galiè N, Gatzoulis MA, Granton J, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis. *Int J Cardiol*. 2010 Oct 29;144(3):373-8. Epub 2009 May 21.
116. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, Harries C, Uebing A, Li W, Koltsida E, Gibbs JS, Gatzoulis MA. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007 Aug;93(8):974-6.
117. Kaya MG, Lam YY, Erer B, Ayhan S, Vatankulu MA, Nurkalem Z, Meric M, Eren M, Eryol NK. Long-term effect of bosentan therapy on cardiac function and symptomatic benefits in adult patients with Eisenmenger syndrome. *J Card Fail*. 2012 May;18(5):379-84. Epub 2012 Mar 10.
118. Monfredi O, Griffiths L, Clarke B, Mahadevan VS. Efficacy and safety of bosentan for pulmonary arterial hypertension in adults with congenital

- heart disease. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 15;108(10):1483-8. Epub 2011 Sep 21.
119. Vis JC, Duffels MG, Mulder P, de Bruin-Bon RH, Bouma BJ, Berger RM, Hoendermis ES, van Dijk AP, Mulder BJ. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013 Mar 20;164(1):64-9. Epub 2011 Jul 1.
 120. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, Badagliacca R, Santoro G, Poscia R, Sarubbi B, Mancone M, Argiento P, Ferrante F, Russo MG, Fedele F, Calabrò R. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart.* 2007 May;93(5):621-5. Epub 2006 Nov 29.
 121. Abd El Rahman MY, Rentzsch A, Scherber P, Mebus S, Miera O, Balling G, Böttler P, Dubowy KO, Farahwaschy B, Hager A, Kreuder J, Peters B, Berger F, Schulze-Neick I, Abdul-Khaliq H. Effect of bosentan therapy on ventricular and atrial function in adults with Eisenmenger syndrome. A prospective, multicenter study using conventional and Speckle tracking echocardiography. *Clin Res Cardiol.* 2014 Sep;103(9):701-10. Epub 2014 Mar 30.
 122. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart.* 2007 Mar;93(3):350-4. Epub 2006 Sep 15.
 123. van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, Berger RM. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J.* 2007 Oct;154(4):776-82.
 124. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N, Corra A, Scognamiglio G, Russo MG, Calabrò R. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 22;155(3):378-82. Epub 2010 Nov 16.
 125. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J.* 2010 May;31(9):1124-31. Epub 2010 Mar 3.
 126. Reardon LC, Williams RJ, Houser LS, Miner PD, Child JS, Aboulhosn JA. Usefulness of serum brain natriuretic peptide to predict adverse events in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 2012 Nov 15;110(10):1523-6. Epub 2012 Aug 3.
 127. Kempny A, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R, Alvarez-Barredo M, Tutarel O, Uebing A, Piatek P, Marino P, Swan L, Diller GP, Wort SJ, Gatzoulis MA. Six-minute walk test distance and resting oxygen saturations but not functional class predict outcome in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12;168(5):4784-9. Epub 2013 Aug 2.

128. Diller GP, Körten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, Berger F, Baumgartner H, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2016 May 7;37(18):1449-55. Epub 2016 Feb 2.
129. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, Harries C, Goktekin O, Gibbs JS, Gatzoulis MA. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1737-42. Epub 2006 Jun 22.
130. Arnott C, Strange G, Bullock A, Kirby AC, O'Donnell C, Radford DJ, Grigg LE, Celermajer DS. Pulmonary vasodilator therapy is associated with greater survival in Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2017 Aug 9.
131. Hascoët S, Baruteau AE, Humbert M, Simonneau G, Jais X, Petit J, Laux D, Sitbon O, Lambert V, Capderou A. Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Apr;36(4):386-398. Epub 2016 Oct 15.
132. Kompetenznetz für angeborene Herzfehler, Studienprotokoll der Studie HP 3.2 "Therapie der PAH bei angeborenen Herzfehlern"; Abschnitt Ib "Therapie mit Bosentan bei Eisenmenger-Syndrom". 2004.
133. Van De Bruaene A, De Meester P, Voigt JU, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, Vachiéry JL, Paelinck BP, Morissens M, Budts W. Worsening in oxygen saturation and exercise capacity predict adverse outcome in patients with Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1386-92. Epub 2013 Jan 5.
134. Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, Li W, Opatowsky AR, Landzberg MJ, Jensen AS, Søndergaard L, Estensen ME, Thilén U, Budts W, Mulder BJ, Blok I, Tomkiewicz-Pająk L, Szostek K, D'Alto M, Scognamiglio G, Prokšelj K, Diller GP, Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation*. 2017 Apr 11;135(15):1432-1440. Epub 2016 Dec 15.
135. Broberg CS, Van Woerkom RC, Swallow E, Dimopoulos K, Diller GP, Al-lada G, Gatzoulis MA. Lung function and gas exchange in Eisenmenger syndrome and their impact on exercise capacity and survival. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 15;171(1):73-7. Epub 2013 Nov 23.
136. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007 Apr;93(4):476-82. Epub 2006 Sep 27.
137. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, Dimopoulos K, Inuzuka R, Giannakoulas G, Castle L, Lammers AE, Hooper J, Uebing A, Swan L, Gatzoulis M, Wort SJ. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart*. 2012 May;98(9):736-42. Epub 2012 Mar 7.

138. Schuurin MJ, van Riel AC, Vis JC, Duffels MG, van Dijk AP, de Bruin-Bon RH, Zwinderman AH, Mulder BJ, Bouma BJ. New predictors of mortality in adults with congenital heart disease and pulmonary hypertension: Midterm outcome of a prospective study. *Int J Cardiol.* 2015 Feb 15;181:270-6. Epub 2014 Dec 13.
139. Alonso-Gonzalez R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, Ruíz JM, González IO, Cubero JS, del Cerro MJ, Salvador ML, Dos Subira L, Gallego P, Escribano-Subias P; REHAP investigators. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:717-23. Epub 2015 Feb 24.
140. Mocerri P, Kempny A, Liodakis E, Alonso Gonzales R, Germanakis I, Diller GP, Swan L, Marino PS, Wort SJ, Babu-Narayan SV, Ferrari E, Gatzoulis MA, Li W, Dimopoulos K. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:455-60. Epub 2014 Nov 13.
141. An HS, Kim GB, Song, MK, Bang JS, Lee SY, Bae EJ, Noh CI, Eisenmenger Syndrome in Adults: Treatment Pattern and Prognostic Factors in the Advanced Pulmonary Vasodilator Era. *Pediatr Cardiol.* 2019 Jan;40(1):23-8. Epub 2018 Aug 18.
142. Baskar S, Horne P, Fitzsimmons S, Khoury PR, Vettukattill J, Niwa K, Agaki T, Spence M, Sakazaki H, Veldtman G. Arrhythmia burden and related outcomes in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2017 Jul; 12(4):512-9. Epub 2017 May 19.
143. Mocerri P, Dimopoulos K, Liodakis E, Germanakis I, Kempny A, Diller GP, Swan L, Wort SJ, Marino PS, Gatzoulis MA, Li W. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation.* 2012 Sep 18;126(12):1461-8. Epub 2012 Aug 16.
144. Martin-Garcia AC, Arachchillage DR, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Martin-Garcia A, Uebing A, Swan L, Wort SJ, Price LC, McCabe C, Sanchez PL, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Platelet count and mean platelet volume predict outcome in adults with Eisenmenger syndrome. *Heart.* 2018 Jan;104(1):45-50. Epub 2017 Jun 29.
145. Hascoet S, Fournier E, Jaïs X, Le Gloan L, Dauphin C, Houeijeh A, Godart F, Iriart X, Richard A, Radojevic J, Amedro P, Bossier G, Souletie N, Bernard Y, Mocerri P, Bouvaist H, Mauran P, Barre E, Basquin A, Kar-senty C, Bonnet D, Iserin L, Sitbon O, Petit J, Fadel E, Humbert M, Ladouceur M, Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017 May; 110(5):303-16. Epub 2017 Mar 9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Luchner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeittherapie mit Bosentan bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum
02.09.2019

Unterschrift

Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte meiner Doktormutter, Fr. Prof. Dr. med. Schmitt, meinem Betreuer, Hrn. Dr. med. Oliver Miera sowie den Mitarbeitern des Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler herzlich für Ihre Unterstützung danken.