

Aus der Klinik für Innere Medizin des Unfallkrankenhauses Berlin  
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

Medikamentöse Kombinationstherapie bei pulmonalerterieller Hypertonie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Boos

aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. F. X. Kleber
2. Prof. Dr. med. R. Ewert
3. Prof. Dr. med. Ch. Witt

Datum der Promotion: 18.09.2009

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definition und Schweregrad	1
1.2	Einteilung	1
1.3	IPAH und APAH	2
1.4	Epidemiologische Faktoren IPAH vs. APAH	3
1.5	Genetischer Hintergrund	4
1.6	Pathogenese	4
1.7	Physiologie und Pathophysiologie	6
1.7.1	Widerstandsregulation des pulmonalen Gefäßbettes	6
1.7.2	Adaptationsfähigkeit des rechten Ventrikels	6
1.8	Symptome und diagnostischer Prozess	8
1.8.1	Allgemeiner Überblick	8
1.8.2	Klinisches Bild und Untersuchungen IPAH vs. APAH	10
1.9	Prognose und relevante Parameter	11
1.9.1	Natürlicher Verlauf	11
1.9.2	Prognostische Parameter	12
1.10	Derzeitiger Therapiemodus	12
1.10.1	Therapeutischer Algorithmus	12
1.10.2	Therapie IPAH vs. APAH	14
1.10.3	Medikamentengruppen	15
1.11	Behandlungsziele	16
<b>2</b>	<b>Herleitung der Aufgabenstellung</b>	<b>17</b>
2.1	Anforderungen und Ziele der vorliegenden Arbeit	17
2.2	Studien zur Kombinationstherapie im Überblick	18
2.2.1	Prostanoide plus Endothelinrezeptorantagonisten	18
2.2.2	Phosphodiesterase – 5 – Inhibitor plus Endothelinrezeptorantagonisten	21
2.2.3	Phosphodiesterase – 5 – Inhibitor plus Prostanoide	21
2.2.4	Kombination von Prostanoiden, Endothelinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase – 5 – Inhibitoren	23

---

---

<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>24</b>
3.1	Patientenbeschreibung und Einschlussvoraussetzungen	24
3.2	Indikationsstellung medikamentöser Kombinationstherapie	26
3.3	Beschreibung der Evaluationsphasen	28
3.4	Untersuchungsmethoden und Parameter	30
3.4.1	Durchgeführte Untersuchungen	30
3.4.2	Erläuterung der NYHA Klassifikation	30
3.4.3	Echokardiographie	31
3.4.4	Spiroergometrie	32
3.4.5	Rechtsherzkatheter	38
3.5	Statistische Analyse	41
<b>4</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>42</b>
4.1	NYHA Klasse	43
4.1.1	Einzeldarstellung der Patienten	43
4.1.2	Gesamtdarstellung	48
4.2	Systolischer pulmonalarterieller Druck	49
4.2.1	Systolischer PAP zu den jeweiligen Evaluationsphasen	49
4.2.2	Prognostischer Zielbereich	50
4.2.3	Systolischer PAP bei IPAH vs. APAH	53
4.3	Spiroergometrische Prognoseparameter	53
4.3.1	Maximale Sauerstoffaufnahme	54
4.3.2	Korrelation peak VO <sub>2</sub> mit dem systolischen PAP	55
4.3.3	peak VO <sub>2</sub> bei IPAH vs. APAH	56
4.3.4	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle	57
4.3.5	VE / VCO <sub>2</sub> slope	58
4.3.6	EQCO <sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle (AT)	59
4.3.7	PETCO <sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle (AT)	60
4.3.8	Maximaler Sauerstoffpuls	61
4.4	Hämodynamische Prognoseparameter	63
4.4.1	Invasiver mittlerer rechtsatrialer Druck	64
4.4.2	Invasiver systolischer pulmonalarterieller Druck	64
4.4.3	Invasiver mittlerer pulmonalarterieller Druck	65

---

---

4.4.4	Invasiver pulmonalvaskulärer Widerstand	66
4.4.5	Invasiver Cardiac Output	66
4.4.6	Invasiver Cardiac Index	67
4.4.7	Invasive pulmonalarterielle Sättigung	68
4.5	Überlebensanalyse	68
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>69</b>
5.1	NYHA Klasse	69
5.2	Systolischer pulmonalarterieller Druck	70
5.3	Spiroergometrische Prognoseparameter	74
5.4	Hämodynamische Prognoseparameter	78
5.5	Langzeittherapieeffekte und Modulation der multiplen Signalwege	81
5.6	Individuelle Anpassung der Kombinationstherapie	87
5.7	IPAH vs. APAH unter Kombinationstherapie	89
5.8	Kombinationsarten	91
5.9	Limitationen der vorliegenden Arbeit	92
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>98</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	107
	<b>Danksagung</b>	108
	<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b>	109
	<b>Lebenslauf *</b>	110

---

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Schweregrad

Der Begriff pulmonalarterielle Hypertonie bezieht sich auf Zustände, bei denen es zu einer isolierten Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks, hämodynamisch definiert als Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (PAPm) in Ruhe > 25 mmHg bzw. unter Belastung > 30 mmHg mit normalem pulmonalkapillärem oder linksatrialem Druck (< 15 mmHg), kommt [26; 27]. Der pulmonalvaskuläre Widerstand ist meist auf > 3 WE erhöht [105]. Nach echokardiographischen Kriterien wird eine pulmonale Hypertension angenommen, wenn sich ein systolischer pulmonalarterieller Druck > 35 [105] bzw. > 40 mmHg [28] in Ruhe darstellen lässt.

Die pulmonale Hypertonie lässt sich nach der klinischen Symptomatik, hämodynamischen Parametern und der rechtsventrikulären Funktion in 4 Schweregrade unterteilen [105]. Die folgende Tabelle gibt dazu einen Überblick. Meist besteht eine gute Korrelation zwischen funktionellem Status und hämodynamischen Parametern [105].

Klasse	WHO/NYHA	Echokardiographie	Rechtsherzkatheter
leicht	I (1)	PAPs 35-50 mmHg	PAPm > 25 mmHg in Ruhe, > 30 mmHg unter Belastung, PVR > 3 WE (mmHg/l/min)
mittel	II (2)	PAPs > 50 mmHg	PAPm > 35 mmHg
schwer	III (3)	Rechtsventrikuläre Funktion ↓↓	SvO2 < 60 % PVR ↑↑
Sehr schwer	IV (4)	Rechtsventrikuläre Funktion ↓↓↓	SvO2 < 50 % RAP > 15 mmHg PVR ↑↑↑

**Tabelle 1: Angepasste Definition und Stadieneinteilung der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAPs = systolischer pulmonalarterieller Druck, PAPm = pulmonalarterieller Mitteldruck, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand, SvO2 = gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, RAP = rechtsatrialer Druck)**

## 1.2 Einteilung

Die pulmonale Hypertonie (PHT) wird derzeit nach der Venedig Klassifikation in 5 unterschiedliche Gruppen eingeteilt. In dieser erfolgt die Abgrenzung der pulmonalarteriellen Hypertonie von den anderen Formen der pulmonalen Hypertonie, die als Folge von

Linksherzerkrankungen, Erkrankungen des respiratorischen Systems, thromboembolischen Erkrankungen oder anderen seltenen Ursachen auftreten.

<b>1. pulmonalerterielle Hypertonie (PAH)</b>
1.1 idiopathische PAH (IPAH) 1.2 familiäre PAH (FPAH) - genetische Determination 1.3 PAH assoziiert mit anderen Erkrankungen, Medikamenten / Drogen / Toxinen, (APAH) - Bindegewbserkrankungen / Kollagenosen, angeborene Shuntvitien, portale Hypertension, HIV- Infektion 1.4 PAH mit venöser / kapillärer Manifestation - pulmonal venookklusive Erkrankungen ( PVOD), pulmonalkapilläre Hämangiomatose (PCH) 1.5 Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN)
<b>2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen</b>
2.1 atrial 2.2 ventrikulär 2.3 valvulär
<b>3. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und / oder Hypoxämie</b>
3.1 COPD 3.2 interstitielle Lungenerkrankungen 3.3 Schlafapnoesyndrom 3.4 Hypoventilation 3.5 Höhenbewohner 3.6 andere Lungenerkrankungen
<b>4. Pulmonale Hypertonie bei chronisch thrombotischen u. / o. embolischen Erkrankungen (CTEPH)</b>
4.1 thromboembolische Obstruktion der proximalen / distalen Pulmonalarterien 4.2 Tumormaterial 4.3 Parasiten 4.4 Fremdkörper
<b>5. Pulmonale Hypertonie aufgrund anderer Erkrankungen</b>
5.1 Sarkoidose 5.2 Langerhanszell - Histiozytose 5.3 Kompression der Pulmonalgefäße u. a.

**Tabelle 2: Einteilung der pulmonalen Hypertonie (PHT) in Anlehnung an die Venedig Klassifikation [1; 2; 30; 105].**

### 1.3 IPAH und APAH

Die idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie (IPAH) ist dadurch definiert, dass alle anderen in der Venedig Klassifikation genannten Auslöser bzw. Erkrankungen ausgeschlossen sind bzw. ein Zusammenhang unwahrscheinlich ist [108]. Sind in einer Familie mindestens 2 Mitglieder betroffen wird von einer familiären PAH (FPAH) gesprochen. Die IPAH und die FPAH sind ansonsten nicht zu unterscheiden [108].

---

Alle Kollagenosen können mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie assoziiert sein (APAH). Diese Komplikation tritt üblicherweise beim CREST - Syndrom (Calcinosis, Raynaud - Phänomen, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien), bei der diffus progressiven Sklerodermie [52], seltener beim Lupus erythematosus [53], dem Sjögren Syndrom, der Dermatomyositis und Polymyositis sowie bei der rheumatoiden Arthritis [54] auf. Diese Patienten haben gewöhnlich eine geringfügige interstitielle Lungenfibrose, selbst wenn diese weder im Thoraxröntgenbild, CT oder Lungenfunktionstest auffällt [72].

#### 1.4 Epidemiologische Faktoren IPAH vs. APAH

Die IPAH ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1 - 2 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr [59; 60]. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer [47; 61]. In der Literatur wird das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist um die 36 Jahre [47; 61] angegeben. Heutzutage ist in der Praxis eher eine Verschiebung in Richtung eines mittleren Lebensalters von 50 Jahren [105, S.334] zu sehen, was möglicherweise daran liegen mag, dass ältere Patienten früher oft fehl diagnostiziert wurden. Ohne adäquate Behandlung verläuft die Erkrankung gewöhnlich innerhalb von 3 Jahren letal [61]. In der Literatur finden sich 1 - Jahresüberlebensraten (JÜL) von 68 %, 2 - JÜL von 48 % und 5 - JÜL von nur 34 % nach Diagnosestellung [38]. Durch die heutigen, modernen Therapiekonzepte konnte eine Verbesserung der Belastbarkeit der Patienten und die Verlängerung des Überlebenszeitraums erreicht werden. Die 5 - Jahresüberlebensrate beträgt unter Therapie heute mehr als 50 Prozent [61].

Die Beurteilung der Prävalenz der APAH bei Patienten mit Bindegewebserkrankungen bzw. Kollagenosen gestaltet sich als schwierig, da übereinstimmende epidemiologische Daten fehlen [30; 55]. Ursächlich für diese Variabilität sind unterschiedliche Definitionen, Messmethoden und Studienpopulationen. Die systemische Sklerose und besonders das CREST Syndrom, als limitierte Variante der systemischen Sklerose, stellen den Hauptanteil der PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen / Kollagenosen [30]. Ungefähr bis zu 15% der Patienten mit Sklerodermie entwickeln eine PAH [59]. Laut einer Studie aus UK (Mukerjee et al.), die 722 Patienten mit systemischer Sklerose umfasste, lag die Prävalenz für eine PAH bei 12 % [52]. In einer anderen Studie mit 930 Patienten mit systemischer Sklerose hatten 13 % eine pulmonale Hypertonie [56]. In der UNCOVER-Studie von Wigley et al. hatten 26,7 %



---

der Sklerodermie - Patienten eine PAH [106]. Die Mortalität liegt höher als bei Patienten mit IPAH (40 % Einjahres - Mortalität im fortgeschrittenen Stadium).

## 1.5 Genetischer Hintergrund

Ein Teil der Erkrankungen tritt familiär gehäuft auf, so dass eine genetische Komponente nahe liegt. Die familiäre PAH tritt autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz auf [72]. Bei über 50% der vererbten (familiären) PAH lassen sich Mutationen im Gen, das für den „bone morphogenetic protein receptor type - 2 (BMP2)“ kodiert, nachweisen [21; 23]. Dieses Gen ist auf Chromosom 2q (31-) 33 [23; 72] lokalisiert. Bei einer Minderheit von Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie und koexistierender PAH zeigen sich Mutationen im „activin-like kinase type - 1 (ALK1) - Gen“ [62]. Beide fungieren als Rezeptoren in der „transforming growth factor (TGF) - beta family“ [23]. Der Rezeptor ist auf den Endothelzellen lokalisiert. Durch Stimulation werden Wachstumshemmung und Apoptoseinduktion hervorgerufen. Bei einer Mutation, getriggert durch weitere Faktoren, kann eine Inhibierung der TGF -  $\beta$  - Signaltransduktion zu einer überschießenden Gefäßproliferation führen und so zur Entstehung einer pulmonalarteriellen Hypertonie beitragen [107]. Früher wurde angenommen, dass sich bei über 25 % der Patienten mit sporadischer PAH (IPAH) BMP2 - Mutationen finden lassen [22]. Neuere Studien weisen darauf hin, dass der Anteil von Patienten mit IPAH, die Mutationen im BMP2 - Gen aufweisen, eher bei 10% liegt [23]. Mutationen des BMP2 - Gens bei Patienten mit kollagenoseassoziiierter PAH, speziell aus dem Formenkreis der Sklerodermie, konnten in 2 Studien mit einmal 24 und 12 Patienten nicht nachgewiesen werden [24; 25]. Der unterschiedliche Ausprägungsgrad bei Patienten, die eine Mutation aufweisen, eine pulmonale Hypertonie zu entwickeln macht Gen - Gen und / oder Genetik - Umwelt - Interaktionen wahrscheinlich, die sich entweder verstärkend oder schützend auf die Entwicklung einer pulmonalarteriellen Hypertonie auswirken [23].

## 1.6 Pathogenese

Das Krankheitsbild der pulmonalarteriellen Hypertonie zeichnet sich durch eine multifaktorielle Pathogenese aus. Dabei spielen Vasokonstriktion, der Umbau arterieller Blutgefäße, sowie Thrombosebildung eine wesentliche Rolle und sind an der Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes beteiligt [6; 7; 8]. Dabei steht bei der fortgeschrittenen

---

PAH weniger die pulmonalvasokonstriktorische Komponente als pulmonalvaskuläre Umbauprozesse („vaskuläres Remodelling“) im Vordergrund [3; 5; 105]. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie erfahren besonders die Arterien vom muskulösen Typ eine Umwandlung [4]. Die pulmonalvaskulären Umbauprozesse sind in allen Schichten der Gefäßwand zu finden und beziehen zelluläre und funktionelle Veränderungen von Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Fibroblasten, inflammatorischen Zellen und Thrombozyten mit ein [7; 8]. Histopathologisch finden sich überwiegend Veränderungen im Endothel, den glatten Muskelzellen und der extrazellulären Matrix der Pulmonalarterien. Die häufigsten Befunde sind eine Mediahypertrophie [4; 72], eine Intimafibrose bzw. -proliferation [72] und obliterierte Gefäße [4; 6; 7; 72] sowie fibrinöse Netze und plexiforme Läsionen [4; 72]. Diese histopathologischen Zeichen lassen sich bei allen Formen der PAH nachweisen [72].

Molekular bzw. pathophysiologisch gesehen, tragen eine Vielzahl von Faktoren zur Entstehung der pulmonalarteriellen Hypertonie bei. Es zeigt sich eine Dysbalance zwischen vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Komponenten. Dazu gehören u. a. die Hemmung spannungsabhängiger Kaliumkanäle mit Vasokonstriktion der pulmonalarteriellen glatten Muskelzellen [7; 15; 16; 17; 63], eine Überexpression von Vasokonstriktoren wie Endothelin - 1 (ET - 1) [14] sowie die reduzierte Expression der Vasodilatoren NO (Nitric Oxide) [9; 12; 13] und Prostacyclin (Prostaglandin) [9; 11; 12; 13; 72]. Hinzu kommt eine verstärkte Expression von Fibroblastenwachstumsfaktoren [72] sowie Thrombinablagerungen bei einem prokoagulatorischem Status [68 - 71; 72]. Ebenfalls in die Pathogenese der PHT ist Serotonin (5 - Hydroxytryptamin) involviert, wobei v. a. Vasokonstriktion und der mitosestimulierende Effekt eine Rolle spielen [64; 65; 66]. Bei Patienten mit PAH (IPAH) zeigen sich erhöhte Level von Serotonin sowie eine erhöhte Expression von 5 HT - Rezeptoren [18; 19; 20]. Inflammatorische Mechanismen scheinen ebenso eine Rolle zu spielen. In Abhängigkeit von der Art der pulmonalen Hypertonie (z. B bei der IPAH oder kollagenoseassoziierten PAH) konnten Veränderungen wie zirkulierende Autoantikörper, erhöhte Werte von proinflammatorischen Zytokinen IL - 1 und IL - 6 sowie inflammatorische Infiltrate (Makrophagen und Lymphozyten) nachgewiesen werden [7; 9; 10].

Histopathologische Veränderungen bei Patienten mit PAH assoziiert mit Bindegewebs-erkrankungen / Kollagenosen sind im Allgemeinen nicht zu unterscheiden von den Patienten mit IPAH [30]. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen, die bei Patienten mit Kollagenosen zu einer PAH führen, bleiben bisher weitgehend unbekannt.

---

Diskutiert werden pulmonale Vasospasmen, auch bezeichnet als „pulmonales Raynaud Phänomen“, welches hypothetisch eine Rolle spielen könnte. Für eine immunologische Komponente sprechen der Nachweis von antinukleären Antikörpern, Rheumafaktoren, Immunglobulin-G und Komplementfaktoren in den pulmonalen Gefäßwänden [30].

## 1.7 Physiologie und Pathophysiologie

### 1.7.1 Widerstandsregulation des pulmonalen Gefäßbettes

Um die Pathophysiologie zu verstehen, ist es wichtig kurz auf die physiologische Widerstandsregulation einzugehen. Das pulmonale Gefäßbett weist eine grundsätzlich andere Physiologie der Widerstandsregulation als andere Gefäßprovinzen auf. Im Gegensatz zur hypoxisch vermittelten Vasodilatation arterieller Gefäße kommt es im Rahmen einer Hypoxie zur Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäßstrombahn (Euler - Liljestrand Reflex). Darüber hinaus wird im Gegensatz zu anderen Organen in der Lunge bei steigendem Blutfluß durch eine aktive Gefäßerweiterung der Druck in der A. pulmonalis weitgehend konstant gehalten. Neben der druckpassiven Rekrutierung der apikalen Gefäßabschnitte kann der Vasotonus des pulmonalvaskulären Systems durch Autoregulationsmechanismen weiter vermindert werden. Mediatoren dieser aktiven Vasodilatation sind u. a. vom Endothel produziertes Stickstoffmonoxyd (NO) und Prostazyklin. Der pulmonale Perfusionswiderstand ergibt sich aus dem Druckabfall über sämtliche Gefäßwiderstände der pulmonalen Gefäßbahn. Er berechnet sich aus  $PVR = 80 \cdot (PAPm - PC) / HZV$ , (PVR = pulmonalvaskuläre Resistance; PAPm = pulmonalarterieller Mitteldruck; PC = pulmonalerkapillärer Verschlußdruck; HZV = Herzzeitvolumen). Als Normwert des pulmonalen Gefäßwiderstandes gilt ein Wert von  $70 \pm 30 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Aufgrund der unterschiedlichen hydrostatischen Druckverteilung in den verschiedenen Lungenabschnitten werden in der Regel die Lungenoberfelder unter Ruhebedingungen nur wenig perfundiert. Erst mit einer Steigerung des pulmonalarteriellen Druckes kommt es zu einer Umverteilung mit Recruitment der Oberfelder [29].

### 1.7.2 Adaptationsfähigkeit des rechten Ventrikels

Die Funktion des rechten Herzens wird von folgenden Faktoren beeinflusst: dem Widerstand bzw. Druck (Nachlast = rechtsventrikulärer systolischer Druck, RVPS), gegen den der rechte Ventrikel Blut auswerfen muß. Dieser Druck ist dem rechtsventrikulären Schlagvolumen

---

indirekt proportional, d. h. je höher der pulmonalarterielle Widerstand, desto weniger Blut kann ausgeworfen werden. Der zweite zu nennende Faktor ist das Füllungsvolumen des rechten Ventrikels (Vorlast). Die Vorlast ist dem Schlagvolumen direkt proportional. Das Schlagvolumen nimmt unabhängig vom pulmonalarteriellen Widerstand mit dem enddiastolischen rechtsventrikulären Volumen zu. Der dritte Faktor ist die Kontraktilität des rechten Ventrikels. Die Kontraktilität wird u. a. von der strukturellen Integrität des Myokards, der sympathischen Innervation und der Katecholaminkonzentration im Blut bestimmt. Die Dehnbarkeit (Compliance) des rechten Ventrikels ist groß und wird erst durch das Perikard limitiert [96; 109]. Die Fähigkeit des rechten Ventrikels, sich an einen erhöhten vaskulären Widerstand anzupassen, wird von verschiedenen Faktoren wie z. B. dem Alter und der Geschwindigkeit der Entwicklung der pulmonalen Hypertonie beeinflusst. Eine gleichzeitig bestehende Hypoxämie durch eine Lungenkrankheit oder eine Koronarinsuffizienz kann die Kompensationsfähigkeit des Ventrikels zusätzlich einschränken [72].

Die rechtsventrikuläre Reaktion auf eine *akute* pulmonale Drucksteigerung ist eine Dilatation. Bei einer *chronischen* Drucksteigerung kommt es zunächst zu einer kompensatorischen Hypertrophie, welche im Gegensatz zum linken Ventrikel stark eingeschränkt ist, letztendlich kommt es jedoch auch zu einer Dilatation mit Entwicklung eines chronischen Cor pulmonale [81; 96; 109].

Der rechte Ventrikel reagiert auf einen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes mit einer Erhöhung des rechtsventrikulären systolischen Drucks, um das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten [72; 81]. Wenn der systolische Druck 40 bis 45 mmHg übersteigt dekompenziert der rechte Ventrikel [96; 81]. Das Einsetzen eines klinischen Rechtsherzversagens (Dekomensation) ist mit einer schlechten Prognose assoziiert [72] und ist letztendlich als limitierender Faktor bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu sehen.

Einheitliche Definitionen der Rechtsherzinsuffizienz und Rechtsherzdekompensation lassen sich in der Literatur nicht finden. Bei einer *latenten* Rechtsherzinsuffizienz sind die kardialen Funktionsparameter (RAPm < 8 mmHg [149]) unter Ruhebedingungen noch normal. Unter Belastung steigt das Herzzeitvolumen jedoch nicht adäquat an und / oder der Füllungsdruck ist erhöht [108]. Die *manifeste* Rechtsherzinsuffizienz ist durch bereits in Ruhe erhöhte Druckwerte (RAPm > 9 mmHg) gekennzeichnet [149].

---

Rechtsherzdekompensation lässt sich beschreiben als ein Zustand mit manifestem rechtsventrikulären Vorwärts – oder Rückwärtsversagen. Dabei ist der Herzindex häufig  $< 1,5$  l/min/m<sup>2</sup>, der rechtsatriale Druck  $> 18$  mmHg und die gemischtvenöse O<sub>2</sub> – Sättigung  $< 50$  % (nur bei einer systemisch arteriellen O<sub>2</sub> – Sättigung  $> 90$  % sicher verwertbar) [108]. Allgemein gilt, dass die Rechtsherzinsuffizienz bei der pulmonalarteriellen Hypertonie prognoseführend ist.

## 1.8 Symptome und diagnostischer Prozess

### 1.8.1 Allgemeiner Überblick

Der diagnostische Prozess bei der PHT beinhaltet eine Reihe von Untersuchungen, die zur Diagnosestellung, Evaluation der Ätiologie und Eingruppierung in eine „Venedig-Klasse“ sowie zur Beurteilung von funktioneller und hämodynamischer Verschlechterung einer bereits bekannten pulmonalen Hypertonie erforderlich sind. Anamnese und körperliche Untersuchung liefern erste richtungweisende Befunde. Das häufigste Symptom, das einer pulmonalen Hypertonie zugeordnet werden kann, ist eine Belastungsdyspnoe [47, 150]. Andere Symptome sind Müdigkeit, Angina pectoris Beschwerden, die Synkope bzw. präsynkopale Zustände und periphere Ödeme [72]. Bei der körperlichen Untersuchung fallen typischerweise ein erhöhter Jugularvenendruck, ein reduzierter Carotispuls und ein tastbarer rechtsventrikulärer Herzspitzenstoß auf. Die meisten Patienten haben eine verstärkte pulmonale Komponente ihres 2. Herztons und einen rechts gelegenen 4. Herzton. Die Trikuspidalinsuffizienz ist ein klinisches Zeichen der Rechtsherzvergrößerung. Eine periphere Zyanose und / oder Ödeme treten eher in späteren Erkrankungsstadien auf. Trommelschlegelfinger können ein klinischer Hinweis darauf sein, dass der Patient eine zugrunde liegende kongenitale Herzerkrankung oder eine hypoxische Lungenkrankheit hat [72]. Der klinische Verdacht sollte sich bei gemeinsamem Auftreten von Symptomen bzw. klinischen Zeichen und dem Vorliegen von zu PHT prädisponierenden Erkrankungen (wie Kollagenosen) erhärten [30].

Besteht aufgrund von Symptomatik, körperlichen Untersuchungsbefunden oder von unspezifischen Tests bzw. von Routineuntersuchungen (wie EKG, Röntgenthorax, TTE) der Verdacht auf eine PHT, sollte sich eine weiterführende nicht – invasive und invasive Diagnostik zur Diagnosesicherung, Ursachensuche und Einschätzung des Schweregrades

---

anschließen [30]. Eine genaue Klärung der Ätiologie der PHT (und Eingruppierung innerhalb der Venedig – Klassifikation) ist für eine gezielte Therapie notwendig.

Zu den wichtigsten nicht – invasiven Untersuchungsmethoden zählt die Echokardiographie [105]. Die Abschätzung des systolischen PAP bzw. des RVPS mittels Dopplerechokardiographie ist für die Formulierung der Diagnose einer PHT essentiell. Neben der screenenden Funktion ist sie des Weiteren hilfreich für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs und Ansprechens auf eine Therapie [31]. Der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVPS) entspricht in der Regel (wenn keine Pulmonalstenose vorliegt) dem systolischen pulmonalarteriellen Druck. Dieser ergibt sich aus der Summe des transtrikuspidalen Druckgradienten und dem rechtsatrialen Druck (RAP). Der RAP entspricht dem ZVD und beträgt normalerweise 5 – 10 mmHg. Der normale RVPS liegt bei  $28 \pm 5$  mmHg, ein Wert  $> 35$  mmHg gilt als pathologisch [30; 105]. Liegt der echokardiographisch gemessene RVPS über 35 mmHg und / oder ist der Patient symptomatisch sollte eine invasive Diagnostik folgen. Typische morphologische echokardiographische Befunde bei manifester pulmonaler Hypertonie sind ein hypertrophierter und dilatierter rechter Ventrikel, ein abgeflachtes Ventrikelseptum (ggf. mit paradoxer Bewegung), ein dilatierter rechter Vorhof sowie eine dilatierte V. cava inferior und bei schweren Formen oft ein Perikarderguss [33]. Durch aufwendigere Untersuchungen können zusätzlich Parameter zur Beschreibung der rechtsventrikulären Funktion wie Tei – Index und TAPSE (Tricuspid Annulare Plane Systolic Excursion) bestimmt werden [105]. Bei Verdacht auf eine latente PAH sollte eine Stressechokardiographie eingesetzt werden, um die pulmonalarteriellen Druckwerte unter Belastung zu überprüfen [98]. Eine routinemässige halbjährliche bis jährliche echokardiographische Untersuchung der Patienten aus Hochrisikogruppen (bekannte Sklerodermie, FAPH) ist aufgrund der limitierenden Prognose der PAH empfehlenswert [98].

Neben der Echokardiographie spielen auch spezielle Laboruntersuchungen (Troponin T und BNP bzw. NT – pro – BNP (als Herzinsuffizienzparameter), Gerinnungsstatus, Transaminasen, Leberfunktionsdiagnostik, Hepatitisserologie, HIV) und Untersuchungen zum Nachweis bzw. Ausschluss von Grunderkrankungen eine wichtige Rolle (Spiral – CT bzw. Perfusions / Ventilationsszintigraphie mit der Frage nach LAE / CTEPH; HRCT zum Ausschluss von Lungenerkrankungen / Lungenfibrose; Sonographie des Abdomens hinsichtlich möglicher Lebererkrankungen / portale Hypertension; Linksherzkatheter mit der Frage nach

---

Vitien, KHK, DCM u. a.; Lungenfunktion zum Ausschluß einer primären pulmonalen Genese der Dyspnoe mit Beurteilung der Diffusionskapazität) [30; 105].

Die Diagnose von einer PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen / Kollagenosen wird vorrangig anhand von klinischen Kriterien und Laborwerten gestellt. Ein diesbezüglich durchgeführtes Autoimmunscreening umfasst den Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), anti – centromer Antikörper (ACA), anti – SCL70 (und RNP) [30]. Patienten mit erhöhten ANA Werten und / oder klinischem Verdacht auf eine PAH bei Bindegewebserkrankungen benötigen auf jeden Fall eine erweiterte serologische und rheumatologische Abklärung [30].

Die objektive Beurteilung der Belastungskapazität bei Patienten mit PAH ist ein wichtiges Instrument, um den Schweregrad [39; 40] der Krankheit zu beurteilen. Die dafür meist angewendeten Tests sind der 6 – Minutengehtest und die Spiroergometrie [30]. Sie werden ferner eingesetzt zur Therapiekontrolle (Behandlungseffekte) und prognostischen Bewertung [48; 49]. Die wichtigsten zu beurteilenden Belastungsparameter sind die Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub> und VO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle) und die ventilatorische Effizienz (VE / VCO<sub>2</sub> slope). Der O<sub>2</sub> – Puls ist bei PAH meist auch vermindert und sollte daher mit evaluiert werden [40].

Zur endgültigen Diagnosebestätigung der PHT, Einschätzung des Schweregrades einer eingeschränkten Hämodynamik sowie zur Testung der Vasoreagibilität bedient man sich der Untersuchung mittels Rechtsherzkatheters. Die Vasoreagibilitätstestung ist eine pharmakologische Untersuchung des pulmonalen Druck- und Widerstandsverhaltens unter Applikation von (kurzwirksamen) Vasodilantien (z. B. NO oder inhalativem Iloprost) zur Identifikation von „Respondern“. Diese Patienten profitieren von einer Therapie mit hochdosierten Calciumantagonisten [30; 108].

### 1.8.2 Klinisches Bild und Untersuchungen IPAH vs. APAH

Im Vergleich zu den Patienten mit IPAH sind die Patienten mit PAH assoziiert mit Kollagenosen hauptsächlich Frauen, älter (mittleres Alter 66 Jahre) und zeigen einen Trend zu einem kürzeren Überlebenszeitraum. Laut einem Register aus UK beträgt die durchschnittliche Zeit zwischen Diagnose der systemischen Sklerose und PAH 14 Jahre. Die pro-

---

gnostisch relevanten Parameter sind dieselben wie bei der IPAH. Symptome und Klinik sind sehr ähnlich verglichen mit denen bei Patienten mit einer IPAH. Gewöhnlich lassen sich die Patienten mit PAH assoziiert mit Kollagenosen durch immunologische (screening) Tests identifizieren. Die Durchführung eines HRCT ist hilfreich, um eine signifikante Fibrose zu diagnostizieren [30]. Bei symptomatischen Patienten mit Erkrankungen aus dem Kreis der Bindegewebserkrankungen / Kollagenosen sowie bei asymptomatischen Patienten mit Sklerose sollte ein jährliches echokardiographisches Screening durchgeführt werden [56]. Bei Auftreten von jeglichen Symptomen, die mit einer PAH in Zusammenhang stehen können, sollte umgehend eine vollständige und gründliche echokardiographische Beurteilung erfolgen [30]. Wie bei allen anderen Formen der PAH ist eine Herzkatheteruntersuchung empfohlen, um die Diagnose zu bestätigen, den Schweregrad festzulegen sowie um Linksherzerkrankungen auszuschließen [30].

## 1.9 Prognose und relevante Parameter

### 1.9.1 Natürlicher Verlauf

Der natürliche Verlauf der IPAH ist unbekannt, da die Erkrankung zunächst überwiegend asymptomatisch verläuft. Durch den oft schleichenden Symptombeginn (v. a. Dyspnoe) wird die Erkrankung typischerweise erst relativ spät in ihrem Verlauf diagnostiziert. Vor Einführung der gegenwärtigen Therapien wurde eine mittlere Überlebenszeit von 2 – 3 Jahren nach Diagnosestellung berichtet. Es scheint, dass die Überlebenszeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge von kongenitalen Herzerkrankungen länger ist als bei Patienten mit IPAH / FPAH, während die Überlebenszeit von Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei Sklerodermie kürzer ist [72].

Es ist die Anpassungsfähigkeit des rechten Ventrikels an einen erhöhten PAP, der sowohl die Schwere der Symptome, als auch das Überleben bestimmt [87]. Der klinische Schweregrad und die Sterblichkeit nehmen mit Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion und Herz- auswurfleistung eindeutig zu [87; 97]. Die Todesursache ist normalerweise ein Rechtsherz- versagen, welches mit progressiver Hypoxämie, Tachykardie, Hypotonie und Ödemen manifest wird [72].



---

## 1.9.2 Prognostische Parameter

Die Prognoseparameter sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

<b>1. Klinische Parameter</b>
Schlechte Prognose bei einer höhergradigen funktionellen NYHA Klassifikation (> II) und Auftreten von Rechtsherzversagen in der Anamnese [30; 72; 137].
<b>2. Parameter der Belastungskapazität</b>
6 – Minutengehtest (schlechte Prognose bei < 380 m [137]); Peak VO <sub>2</sub> (schlechte Prognose bei < 14 bzw. sehr schlechte bei < 10,4 ml/min/kg [76 -78; 89]); VO <sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle < 11 ml/min/kg [89; 94]; VE / VCO <sub>2</sub> slope (ungünstig wenn > 35 [78; 79; 89]). Bei einem peak VO <sub>2</sub> < 10,4 ml/min/kg und einem maximalen systolischen Blutdruck ≤ 120 mmHg unter Belastung sind Patienten mit PAH stark gefährdet, die nächsten 12 Monate nicht zu überleben [40].
<b>3. Echokardiographische Parameter</b>
Prognostisch bedeutsam sind folgende Parameter: vergrößerter rechter Vorhof, verminderter enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels, signifikante Trikuspidalinsuffizienz [35] mit erhöhtem rechtsventrikulärem Druck (ungünstig > 45 – 50 mmHg [96]), ein Perikarderguss [36], sowie eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Pumpfunktion [37]. Ferner sind Tei-Index (ungünstig > 0,88) und TAPSE (ungünstig < 14 mm) zuverlässige Verlaufsparemeter mit prognostischer Bedeutung [105].
<b>4. Hämodynamik</b>
RAPm (ungünstig > 9 bzw. 12 mmHg [73]); erhöhter mittlerer PAP; Cardiac output (HZV) bzw. Cardiac Index (ungünstig < 2,5 l/min bzw. < 2 l/min/m <sup>2</sup> [73; 83]); PAO <sub>2</sub> Sättigung (ungünstig < 62 % [73]). Ein positiver akuter Respon auf vasoreaktive Tests ist prognostisch günstig.
<b>5. Bluttests</b>
Bei den meisten Patienten mit pulmonaler Hypertonie lässt sich eine Hyperurikämie (erhöhte Harnsäurewerte) feststellen [42]. Brain natriuretic peptide (BNP) ist bei einem Anstieg des rechtsventrikulären Drucks erhöht und korreliert mit der Schwere der rechtsventrikulären Dysfunktion und Mortalität bei Patienten mit PAH [43]. Die Plasmaspiegel von Noradrenalin [44] und Endothelin – 1 [45] korrelieren mit dem Überleben. Die Beurteilung des Troponinspiegels bei Patienten mit PAH (zum Zeitpunkt „baseline“ sowie nach „gezielter“ Therapie) scheint ebenfalls prognostisch relevant zu sein [46].

**Tabelle 3: Prognostische Parameter**

## 1.10 Derzeitiger Therapiemodus

### 1.10.1 Therapeutischer Algorithmus

Nach dem derzeitigen Algorithmus zur Behandlung einer pulmonalarteriellen Hypertonie wird mit einer supportiven Basistherapie wie Antikoagulation, Sauerstoffgabe bei Hypoxämie oder Diuretikagabe bei Ödemen begonnen. Zusätzlich werden Herzglykoside bei supra-ventrikulären Arrhythmien eingesetzt, frühzeitig eine antibiotischen Therapie bei bakteriellen Infekten eingeleitet sowie Schutzimpfungen (zur Vorbeugung einer Dekompensation) durchgeführt [2; 30; 51; 95]. Die gezielte Therapie einer PHT sollte an spezialisierten Zentren

---

erfolgen. Vor Therapiebeginn sollte bei allen Patienten mit PAH eine Vasoreagibilitätsprüfung mittels Rechtsherzkatheters durchgeführt werden, v. a. bei Patienten mit IPAH und PAH assoziiert mit Gebrauch von Appetitzüglern, da diese Patienten den größten positiven Respons zeigen und von einer Therapie mit hochdosierten Calciumantagonisten am meisten profitieren [30; 51]. Leider sprechen weniger als 10% der Patienten mit IPAH langfristig auf Calciumantagonisten an [2].

Die Therapie bei der PAH richtet sich u. a. an der funktionellen NYHA Klasse. Bei Patienten der NYHA Klasse 1 + 2 existieren bisher sehr wenige Daten. Patienten der **NYHA Klasse 1 + 2** sollten unter regelmäßigen Kontrollen vorrangig mit supportiven Maßnahmen (Antikoagulation, Diuretika, Sauerstoffgabe, ggf. Herzglykoside) behandelt werden und bei Vorliegen einer positiven Vasoreagibilität mit Calciumantagonisten [2; 30; 51].

Die überwiegende Mehrzahl der PAH Patienten sind Nonresponder bei der Vasoreagibilitätsprüfung, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium **NYHA 3** befinden. Diese Patienten sowie die Responder, die unter Behandlung mit Calciumantagonisten dennoch in der NYHA Klasse 3 verbleiben, sollten zunächst mit einem Endothelinrezeptorantagonisten (z. B. Bosentan) oder einem Prostanoid (in Deutschland vorzugsweise Iloprost – Aerosol) oder mit einem oralen Phosphodiesteraseinhibitor (z. B. Sildenafil) behandelt werden [2; 30]. Die Therapieempfehlungen berücksichtigen bei Patienten der NYHA Klasse 3 zudem das intravenöse Prostacyclin (Epoprostenol), besonders zur primären Therapie der IPAH. Zu erwähnen ist jedoch, dass Epoprostenol besonders teuer ist [2; 84].

Hämodynamisch **stabile** Patienten (ohne rechtsventrikuläre Dekompensation) im funktionellen Stadium der **NYHA Klasse 4** können zunächst auch mit Endothelinrezeptorantagonisten, Prostanoiden oder Phosphodiesterase – 5 – Inhibitoren behandelt werden. Die meisten Experten schlagen bei Patienten der NYHA Klasse 4, die sich in einem **instabilen** Zustand befinden, Epoprostenol i. v. (in Deutschland auch Iloprost i. v. [2]) als firstline Therapie vor.

Bei weiterer unzureichender Verbesserung, Progredienz und / oder hämodynamischer Instabilität unter der herkömmlichen (Mono)Therapie der Patienten mit NYHA 3 / 4 sollte eine **Kombinationstherapie** zum Einsatz kommen. Diese sollte v. a. in spezialisierten Zentren erfolgen [2; 30]. Das Kombinieren der zur Verfügung stehenden Substanzklassen

---

[Calciumantagonisten, Prostanoiden, Endothelinrezeptorantagonisten, Phosphodiesterase – 5 – Inhibitoren] beruht auf der Nutzung synergistischer Effekte der einzelnen Wirkstoffe, da diese jeweils unterschiedliche Angriffspunkte innerhalb der Zelle aufweisen [75].

Bei Patienten mit refraktärer PAH, bei denen eine medikamentöse Therapie nicht suffizient angewendet werden kann oder erfolglos geblieben ist, kann eine Atrioseptostomie (Anlage eines Rechts – Links – Shunts auf Vorhofebene zur Entlastung des rechten Ventrikels) oder eine Lungen – bzw. Herz – Lungen – Transplantation nötig werden [2; 4].

### 1.10.2 Therapie IPAH vs. APAH

Die Behandlung von Patienten mit PAH assoziiert mit Kollagenosen hat sich komplexer erwiesen als die bei der IPAH. Eine immunsuppressive Therapie scheint nur in der Minderheit erfolgreich zu sein und dann v. a. bei Patienten, die nicht an einer Sklerodermie leiden. Bei der Anwendung von Calciumantagonisten ist die Rate von akuter Vasoreaktivität und Langzeitwirkung geringer als bei der IPAH. Die Anwendung von oralen Antikoagulationen ist nicht indiziert, da das Nutzen – Risiko – Verhältnis immer noch nicht gut verstanden ist [30].

In einem dreimonatigen randomisierten Versuch bei Patienten mit PAH assoziiert mit Kollagenosen konnte unter kontinuierlicher Therapie mit Epoprostenol eine Verbesserung der Symptome, der Belastungskapazität sowie der Hämodynamik erzielt werden. Eine Verbesserung des Überlebens konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [57]. In einer randomisierten doppelblinden Studie wurden 47 Patienten mit Bindegewebserkrankungen über 12 Wochen mit Bosentan vs. Placebo behandelt. In dieser Studie zeigten die Patienten mit Bosentan eine signifikante Verbesserung der Belastungskapazität, insbesondere der Gehstrecke [30; 58].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen weniger gut auf eine Therapie ansprechen und auch ein schlechteres Langzeitüberleben verglichen zu Patienten mit IPAH zeigen [30].

---

### 1.10.3 Medikamentengruppen

#### **Calciumantagonisten**

Bei Patienten die eine erhebliche Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks unter Anwendung eines kurzwirksamen Vasodilatators bei der Herzkatheteruntersuchung gezeigt haben, sollte ein Therapieversuch mit oralen Calciumantagonisten (z. B. Nifedipin, Amlodipin oder Diltiazem) unternommen werden. Normalerweise werden hohe Dosen benötigt. Bei Patienten, die auf diese Therapie ansprechen, nehmen normalerweise der pulmonalarterielle Druck und Widerstand dramatisch ab. Dies geht mit einer erheblichen Verbesserung der Symptome, einer Regression der rechtsventrikulären Hypertrophie und möglicherweise einem verbesserten Überleben bei chronischer Therapie einher. Allerdings werden diese Reaktionen langfristig bei bedeutend weniger als 20 Prozent der Patienten beobachtet. Diese Medikamente sind nicht ungefährlich, wenn sie Patienten verabreicht werden, die nicht günstig reagieren, da sie zur systemischen Hypotonie, Hypoxämie, Tachykardie und Verschlechterung der Herzfunktion führen können [72].

#### **Prostanoide (Prostazyklinanaloga)**

Prostazyklinanaloga ersetzen das bei PAH reduzierte bzw. fehlende endogene Prostacyclin [75]. Dazu gehören Epoprostenol (synthetisches Prostazyklinanalogon), das stabile Prostazyklinanalogon Iloprost (Ilomedin), welches vorrangig in Deutschland und Australien zugelassen ist, sowie Beraprost und Treprostenil [108, 111].

#### **Endothelinrezeptorantagonisten**

Durch Endothelinrezeptorantagonisten werden die Endothelinrezeptoren (je nach Affinität ET – A bzw. ET – B – Rezeptoren) blockiert und die Wirkung von Endothelin (wobei ET – 1 bei der Regulation des Gefäßtonus eine relevante Rolle spielt) abgeschwächt, welches bei der PAH überexprimiert wird. Dadurch wird einer verstärkten pulmonalen Vasokonstriktion und Proliferation, vermittelt durch Endothelin – 1, entgegengewirkt. Verwendet werden Bosentan (nicht – selektiver ET – A – und ET – B – Rezeptorantagonist) und die für den ET – A – Rezeptor selektiveren Antagonisten Sitaxsentan und Ambrisentan [67; 75; 105; 108; 148]. Weitere Antagonisten sind in klinischer Erprobung.

#### **Phosphodiesterase – 5 – Inhibitoren**

Die PDE – 5 ist in der Lunge hoch exprimiert (besonders bei der PAH) und reguliert v. a. über die Beeinflussung des NO / cGMP – Weges die Wirkung endogener Vasodilatoren [105,

---

S.311]. Durch Hemmung der PDE – 5 mit Sildenafil oder Tadalafil kommt es zu einem verminderten Abbau des cGMP, was zu einer verlängerten Wirkung endogener Vasodilatoren (wie NO) führt. Neben der reinen vasodilatatorischen Komponente haben PDE – 5 Inhibitoren auch eine antiproliferative Wirkung auf pulmonale Gefäßmuskelzellen [105, S.311].

### 1.11 Behandlungsziele

Eine erfolgreiche Behandlung der pulmonalen Hypertonie ist dadurch charakterisiert, dass sich die rechtsventrikuläre Funktion verbessert, das Herzzeitvolumen normalisiert, ggf. die Oxygenation zunimmt sowie die vasoproliferativen Prozesse im pulmonalen Gefäßbett gehemmt werden [72]. Ferner sollte die Therapie nach Hoeper et al. zielorientiert erfolgen und sich an den gängigen prognostischen Kriterien orientieren [122].

---

## 2 Herleitung der Aufgabenstellung

### 2.1 Anforderungen und Ziele der vorliegenden Arbeit

Wie bereits oben beschrieben, sind die molekularen Mechanismen der PHT vielfältig und bieten somit eine erweiterte Angriffsmöglichkeit hinsichtlich der Therapie. An dieser Stelle sei deshalb noch einmal auf die möglichen Modulationspunkte über den Prostacyclin – cAMP – Signalweg, die NO (Nitric oxide) – cGMP – Kaskade und den Endothelin – Signalweg verwiesen [137]. Es scheint daher sinnvoll, Medikamente unterschiedlichen Wirkansatzes zu kombinieren, um möglichst viele Signalwege zu beeinflussen bzw. Medikamente mit gleichem Wirkansatz zu kombinieren, um die Wirkung zu potenzieren [105; 137]. Ziel ist es also, die Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie durch einen additiven und synergistischen Therapieansatz effektiver zu machen.

Als allgemeine Ziele der Behandlung von PHT Patienten gelten eine Sicherung der Lebensqualität und das Verlängern des Überlebens [137] mit einer zielorientierten Therapie hinsichtlich der oben beschriebenen prognostisch relevanten Parameter. Der Einsatz von Kombinationstherapien nimmt in jüngster Zeit dabei einen immer wesentlicheren Stellenwert ein. Eine Kombinationstherapie sollte insbesondere bei den Patienten in den NYHA Stadien 3 und 4 erwogen werden, wenn eine Monotherapie nicht zum Erreichen dieser prognostisch relevanten Therapieziele führt. Oft ist eine Monotherapie wegen der im Verlauf nachlassenden Wirkung und dem natürlichen Progress der Grunderkrankung langfristig nicht ausreichend [105]. Darüber hinaus ist eine Kombination erstrebenswert zur Vermeidung eines kontinuierlichen Einsatzes einer intravenösen Medikation (wie Iloprost i. v.) mit den damit verknüpften Nebenwirkungen sowie, um eine Transplantation zu verhindern, hinauszuschieben oder nach Mogollon et al. [138] gar möglich zu machen.

Ein definitiver Vorteil einer bestimmten Kombination ist derzeit nicht beschrieben und dürfte aufgrund der auch individuellen Komplexität der Erkrankung schwer zu finden sein. Aus diesem Grunde halte ich einen individuellen angepassten Therapieansatz hinsichtlich der Kombination für sehr sinnvoll. Darunter sollten prognostisch relevante Zielkriterien erfüllt, insbesondere die rechtsventrikuläre Funktion stabilisiert und so die Morbidität und Mortalität gesenkt werden.

---

Unter diesen Gesichtspunkten erfolgte die Evaluation nach folgenden Endpunkten:

- Reduktion der funktionellen NYHA Klasse bzw. Verhindern einer weiteren Verschlechterung unter Kombinationstherapie.
- Reduktion bzw. Vermeiden einer relevanten Zunahme des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PAPs) unter Kombinationstherapie mit dem Hauptziel diesen in einen prognostisch günstigen Bereich  $\leq 50$  mmHg zu senken, um einer terminalen Rechtsherzdekompensation entgegen zu wirken und eine längerfristige Konsolidierung zu erreichen.
- Verbesserung bzw. Stabilisierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit unter Kombinationstherapie. Evaluation anhand der spiroergometrisch erhobenen Prognoseparameter. Ziel ist es, so lange mittels Kombinationstherapie zu therapieren, bis die Parameter in dem Bereich liegen, der mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist.
- Verbesserung bzw. Stabilisierung der Hämodynamik unter individueller Kombinationstherapie. Beurteilung der mittels Rechtsherzkatheters erhobenen hämodynamischen Prognoseparameter mit dem Ziel, diese Parameter in einem Bereich zu etablieren, der mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht.

Die derzeitigen Studien zur Kombinationstherapie sind in nachfolgendem Abschnitt dargestellt.

## 2.2 Studien zur Kombinationstherapie im Überblick

### 2.2.1 Prostanoid plus Endothelinrezeptorantagonisten

#### **Epoprostenol i.v. plus Bosentan**

Eine mögliche Kombination von Bosentan (Endothelinrezeptorantagonist) vs. Placebo zu einer Basistherapie mit Epoprostenol, einem intravenösem Prostaglandin, wurde in der BREATHE – 2 Studie evaluiert. Diese doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie zeigte unter Kombination Trends, jedoch keine statistisch signifikanten Verbesserungen der Hämodynamik (Senkung des TPVR als primärer Endpunkt) bei 33 Patienten mit IPAH oder PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen der NYHA Klasse III / IV. Die 6 – Minutengehstrecke verbesserte sich unter Kombination nicht [125].

---

In einer retrospektiven Studie wurde die Nützlichkeit des Hinzufügens von Bosentan zu einer Prostanoidtherapie (Epoprostenol i. v. oder Treprostenil s. c.) bei 86 Kindern mit PAH untersucht. In der Kombination von Bosentan zu einer vorbestehenden intravenösen Prostanoidtherapie ließen sich nur geringfügige Effekte feststellen. Nach im Mittel von 12 Monaten zeigten nur 35 % eine Verbesserung, 50 % keine relevanten Veränderungen und 15 % eine Verschlechterung der funktionellen NYHA Klasse [147].

In der Zusammenfassung ließ sich kein wirklich positiver Effekt in der Kombination von Bosentan und Epoprostenol dokumentieren.

### **Treprostenil plus Bosentan**

In einer Studie an 19 Patienten mit PAH wurde Bosentan zu einer ca. 770 ± 307 Tage bestehenden Therapie mit Treprostenil s. c. (Prostanoid) hinzugefügt. Die Beurteilung erfolgte vor Behandlung mit Treprostenil, vor der Behandlung mit Bosentan und zum letzten Evaluationspunkt unter Kombination (18 ± 4 Monate). Insgesamt zeigte sich eine Verbesserung des PAP (60 ± 3,5; 56 ± 3,6; 47 ± 2,7 mmHg, p = 0,002), des RAP (7 ± 0,9; 10 ± 1,6; 5 ± 0,9 mmHg), des 6 – Minutengehtestes (307 ± 14; 333 ± 18; 374 ± 25 m) sowie des Borg Scores für Dyspnoe (4,3 ± 0,6; 3,6 ± 0,5; 2,9 ± 0,4). Zum Zeitpunkt der „baseline“ – Evaluation befanden sich 18 Patienten (94 %) in der NYHA Klasse III oder IV. Unter Treprostenil blieben 57 % in der Klasse III und 43 % befanden sich in der Klasse II. Zum Zeitpunkt der letzten Observation unter Kombination waren 74 % in der NYHA Klasse I oder II und 16 % in der Klasse III [145].

Zusammenfassend findet sich ein positiver Effekt mit relevanter Verbesserung der Hämodynamik, der körperlichen Belastbarkeit und der funktionellen NYHA Klasse unter der Kombination Treprostenil plus Bosentan.

### **Nonparenterale Prostanoid plus Bosentan**

In einer Beobachtungsstudie (nicht randomisiert oder placebokontrolliert) aus dem Jahre 2003 untersuchten Hoepfer et al. den „add on“ – Effekt von Bosentan zu inhalativem Iloprost (n = 9 Patienten) bzw. zu oralem Beraprost (n = 11 Patienten) bei Patienten mit IPAH. Unter der vorher bestehenden Prostanoidtherapie hatten sich die Patienten allmählich verschlechtert [130]. Nach 3 Monaten Kombination von dem Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan und nonparenteralen Prostanoiden ist die 6 – Minutengehstrecke um 58 ± 43 m angestiegen und



---

haben sich die maximale Sauerstoffaufnahme von  $11 \pm 2,3$  auf  $13,8 \pm 3,6$  ml/min/kg, die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle um 15 % (von 10,2 auf 11,7 ml/min/kg), der VE / VCO<sub>2</sub>slope sowie der maximale O<sub>2</sub> – Puls (als Indikator des Schlagvolumens) verbessert. Die 6 – Minutengehstrecke verlängerte sich um durchschnittlich 58 m. Insgesamt zeigte sich unter der Kombinationstherapie eine Verbesserung der kardialen Belastbarkeit. Wesentliche Nebenwirkungen wie extreme Hypotension fanden sich nicht [130].

In einer nicht kontrollierten Studie (von Seyfarth et al.) verbesserte sich bei Patienten mit unterschiedlicher PHT (n = 10 mit PAH, n = 5 mit chronisch embolischer PHT, ein Patient mit PHT bei Lungenfibrose) unter dem Hinzufügen von Bosentan zu einer vorher existierenden Prostanoidtherapie (Beraprost n = 3, inhalatives Iloprost n = 10, intravenöses Iloprost n = 3), worunter sich die Patienten verschlechtert hatten, nach 6 Monaten die 6 – Minutengehstrecke sowie der TEI – Index als Parameter zur Evaluation der rechtsventrikulären Funktion [128].

In der randomisierten und doppelblinden STEP – Studie (von McLaughlin et al.) erhielten insgesamt 67 Patienten (55 % IPAH, 45 % assoziierte PAH) zu einer Bosentantherapie inhalatives Iloprost oder ein Placebo. Nach 12 Wochen erfolgte eine Intention – to – treat – Analyse der Endpunkte. Als primärer Endpunkt wurde die Therapiesicherheit gewählt. Es zeigte sich eine gute Verträglichkeit unter beschriebener Kombination. Zusätzlich wurde die Kombinationstherapie auf relevante Wirksamkeit geprüft. Es bestand eine statistisch signifikante Verbesserung des NYHA – Stadiums (initial 94 % mit NYHA III; Verbesserung um eine Klasse bei der Iloprostgruppe 34 % vs. 6 % in der Placebogruppe, p = 0,002), Senkung des pulmonalarteriellen Drucks (PAPm nach 12 Wochen (postinhalationem): - 6 mmHg für die Iloprostgruppe vs. + 2 mmHg für die Placebogruppe, p < 0,001) und des PVR (nach 12 Wochen (postinhalationem): in der Iloprostgruppe - 164 dyn•s•cm<sup>-5</sup> vs. + 81 dyn•s•cm<sup>-5</sup> in der Placebogruppe, p = 0,007) sowie eine Verzögerung einer klinisch relevanten Verschlechterung. Die 6 – Minutengehstrecke war unter Kombination mit inhalativem Iloprost um 30 m und in der placebokontrollierten Gruppe um 4 m länger als unter einer Monotherapie mit Bosentan [120].

---

### 2.2.2 Phosphodiesterase – 5 – Inhibitor plus Endothelinrezeptorantagonisten

In einer kleinen Studie (von Hoepfer et al.) mit 9 Patienten mit schwerer IPAH, NYHA Klasse III / IV, wurde Sildenafil zu einer vorher bestehenden Therapie mit Bosentan hinzugefügt. Unter der Therapie mit Bosentan zeigten die Patienten nach initialer Verbesserung eine erneute Verschlechterung (nach ca. 11,5 Monaten) der NYHA Klasse, des 6 – Minutengehtests und der maximalen Sauerstoffaufnahme. Zu diesem Zeitpunkt wurde Sildenafil hinzugefügt. Bereits nach 3 Monaten zeigte sich eine Verbesserung der 6 – Minutengehstrecke (von  $277 \pm 80$  m auf  $392 \pm 61$  m) und des peak VO<sub>2</sub> (von  $10,4 \pm 2,3$  ml/min/kg auf  $13,8 \pm 1,5$  ml/min/kg). In der 6 bis 12 – monatigen Nachbeobachtungsphase konnte eine Stabilität erreicht werden. Die Kombination wurde insgesamt gut toleriert [129].

Die Arbeitsgruppe von Mathai et al. fügten Sildenafil zu einer Bosentan – Monotherapie bei Verschlechterung von Klinik und körperlicher Belastbarkeit bei Patienten mit IPAH (n = 13) und sklerodermieassoziiertes PAH (n = 12) hinzu. Darunter wiesen die Patienten mit IPAH im Vergleich zu den Patienten mit sklerodermieassoziiertes PAH eine deutliche Verbesserung der NYHA Klasse als auch der 6 – Minutengehstrecke (Patienten mit IPAH  $47 \pm 77$  m versus  $-7 \pm 40$  m bei Patienten mit assoziiertes PAH) auf [136].

Auch in der Kinderkardiologie gibt es Fallberichte, wo unter Anwendung von Sildenafil plus Bosentan gute Langzeitergebnisse bezüglich der Effektivität und Sicherheit in der Behandlung der IPAH erzielt werden konnten. Eine initial notwendig erscheinende Transplantation konnte unter Kombination vermieden werden [141].

### 2.2.3 Phosphodiesterase – 5 – Inhibitor plus Prostanoid

In einer (nicht kontrollierten) Langzeitstudie mit n = 14 Patienten mit PAH (9 mit IPAH und 5 mit kollagenoseassoziiertes PAH) von Ghofrani et al. wurde orales Sildenafil zu einer Langzeittherapie mit inhalativem Iloprost, worunter sich die Patienten (nach  $18 \pm 4$  Monaten) verschlechtert hatten, hinzugegeben. Der Beobachtungszeitraum unter dieser Kombination lag bei 9 – 12 Monaten. Darunter kam es bereits nach 3 Monaten zu einer Verbesserung der 6 – Minutengehstrecke und der NYHA Klasse. Der pulmonalvaskuläre Widerstand konnte nach 3 Monaten Kombinationstherapie wesentlich gesenkt werden ( $2.494 \pm 256$  auf  $1.950 \pm 128$  dyn•s•cm<sup>-5</sup>). Insgesamt konnte unter inhalativem Iloprost plus Sildenafil in dem Beob-

---

achtungszeitraum von einem Jahr eine Stabilisierung der Leistungsfähigkeit und des Lungengefäßwiderstandes erreicht werden. Es starben 2 Patienten während der Kombinationstherapiephase an einer Pneumonie, weitere relevante Nebenwirkungen oder Ereignisse wurden nicht beobachtet [131].

Ghofrani et al. zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Akutstudie (30 Patienten, davon 16 mit PAH (IPAH und CREST – Syndrom), 13 mit chronisch thrombembolischer PHT, 1 Patient mit PHT bei Aplasie der linken Pulmonalarterie) eine überlegene Wirksamkeit in der Kombination von Sildenafil plus inhalativem Iloprost im Vergleich zu der Applikation der Einzelsubstanzen. Die besten Ergebnisse wurden unter hochdosiertem Sildenafil (50 mg) plus inhalativem Iloprost erzielt: Senkung des Gefäßwiderstandes und Verbesserung des Cardiac Index um fast 50 % sowie eine Wirkungsverlängerung unter Kombination. Die Fläche unter der Kurve für die Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes war unter Kombination von hochdosiertem Sildenafil plus inhalativem Iloprost sogar größer, als wenn die Einzeleffekte der beiden Monotherapien addiert würden. Eine synergistische Wirkung wurde postuliert [119].

Die hämodynamischen Akuteffekte der Kombination von inhalativem Iloprost plus Sildenafil wurden auch von der Arbeitsgruppe von Wilkens et al. demonstriert. Die Kombination dieser Substanzklassen erfolgte unter dem Aspekt des verlängerten und verstärkten vasorelaxierenden Effektes. Unter Kombination zeigte sich eine stärkere und längere Senkung des invasiv gemessenen PAPm als unter Applikation der jeweiligen Einzelsubstanzen. Zusätzlich fand sich eine Erhöhung des Cardiac Output und eine Abnahme des PVR [118].

Ikeda et al. untersuchten ebenfalls die akute Wirkung der Kombination PDE – 5 – Inhibitor plus Prostacyclinanalogon (Sildenafil + Beraprost). Die Untersuchung erfolgte an 6 Patienten (n = 4 mit CTEPH; n = 1 mit PAH bei systemischer Sklerose; n = 1 mit PHT bei Eisenmenger Syndrom). In der beschriebenen Kombination zeigte sich eine 2,2 fach größere und länger anhaltende Reduktion des PAPm ( $p < 0,01$ ), gemessen mittels Rechtsherzkatheter, als in der alleinigen Applikation von Beraprost. Der pulmonale Gefäßwiderstand ließ sich um das 1,6 fache ( $p = 0,04$ ) unter Beraprost + Sildenafil senken [127].

Itoh et al. untersuchten die Wirkung der Kombination von oralem Sildenafil und Beraprost am Rattenmodell bei Monocrotaline – induzierter pulmonaler Hypertonie. In der Kombination

---

kam es unter additivem Effekt (höhere und länger anhaltende cAMP – und cGMP – Level) zu einer deutlichen Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik (mit relevanter Senkung des rechtsventrikulären systolischen Drucks) gegenüber der alleinigen Applikation der Medikamente. Histologisch zeigte sich unter Kombination eine stärkere und günstigere Beeinflussung des pulmonalen vaskulären Remodellings. Unter Kombination überlebten im Gegensatz zu den anderen Kontrollgruppen (reine Kontrollgruppe – mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt 30 %, Sildenafilgruppe 90 %, Beraprostgruppe 80 %) alle Ratten (100 %) die sechswöchige Nachkontrollphase [139].

Die Arbeitsgruppe um Katoka machte in einer Studie bei Patienten mit IPAH (n = 20) auf eine Verbesserung der Hämodynamik und klinischen Symptomatik unter dem Hinzufügen von Sildenafil zu einer refraktären Epoprostenoltherapie (n = 5 Patienten) aufmerksam. Eine Lungentransplantation konnte so abgewendet werden [133].

#### 2.2.4 Kombination von Prostanoiden, Endothelinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase – 5 – Inhibitoren

Einige Autoren wie Hoepfer oder Halank et al. kombinierten auch PDE – 5 – Inhibitoren plus Endothelinrezeptorantagonisten plus Prostanoiden. Darunter konnten prognostisch definierte Ziele erreicht und ein Langzeitüberleben unter Umgehung einer Transplantation gesichert werden [122; 124].

Beyer et al. untersuchten den Langzeittherapieerfolg in einer prospektiven Beobachtungsstudie bei 23 Patienten mit schwerer PHT (n = 15 mit IPAH, n = 4 kollagenoseassoziierte PAH, n = 4 CTEPH) unter Anwendung gängiger Vasodilatoren (orales Bosentan, inhalatives Iloprost oder orales Sildenafil) in unterschiedlicher Variation. Unter Kombinationstherapie verbesserte sich nach 3 Monaten der 6 – Minutengehtest ( $+ 46,7 \pm 24,8$  m;  $p = 0,02$ ), der Borg Score und die funktionelle NYHA Klasse. Auch nach 6 Monaten zeigte sich eine Stabilität. Die Kombinationen wurden von allen Patienten gut toleriert [142].

---

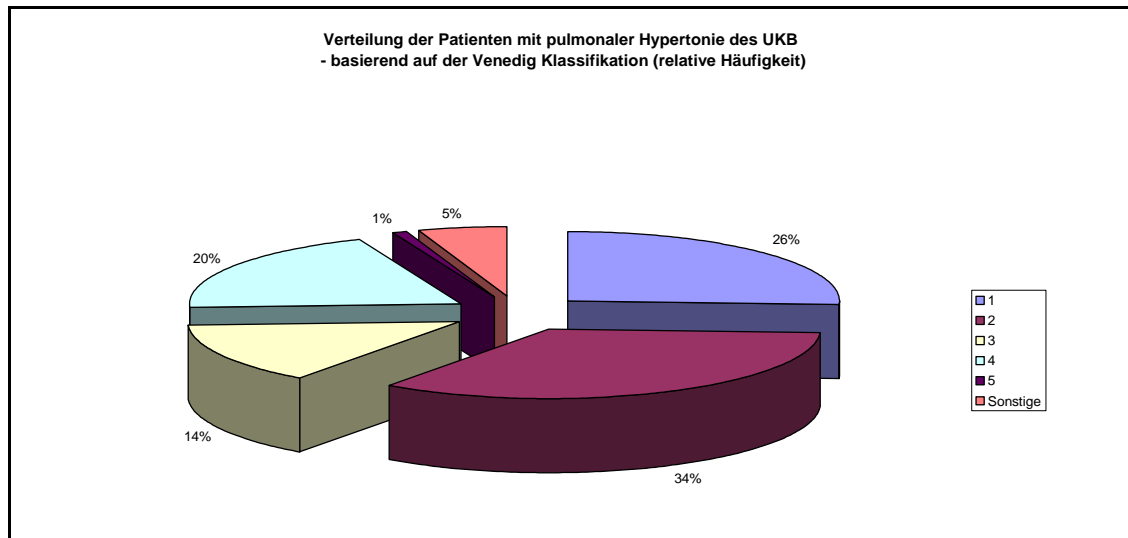
### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Patientenbeschreibung und Einschlussvoraussetzungen

Das Gesamtregister – Pulmonale Hypertonie – des UKB von 1999 bis 2005 umfasst 240 Patienten mit unterschiedlichen Ursachen einer pulmonalen Hypertonie. In Anlehnung an die Venedig Klassifikation von 2003 [1; 6] zur Einteilung der pulmonalen Hypertonie lassen sich unsere Patienten den folgenden Gruppen zuordnen.

Eine pulmonalarterielle Hypertonie (Venedig Klasse 1) haben  $n = 62$  (26 %) Patienten, eine pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (Venedig 2)  $n = 82$  (34 %), eine pulmonale Hypertonie bei Erkrankung des respiratorischen Systems und / oder Hypoxämie (Venedig 3)  $n = 34$  (14 %), eine pulmonale Hypertonie infolge chronischer thrombotischer und / oder embolischer Prozesse haben  $n = 47$  (20 %) und eine pulmonale Hypertonie aufgrund anderwärtiger Ursachen (Venedig 5) haben  $n = 2$  (1 %) Patienten.

Bei 13 (5 %) Patienten konnte keine genaue Eingruppierung innerhalb der Venedig Klassifikation vorgenommen werden. Darunter befinden sich  $n = 8$  Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie für eine pulmonale Hypertonie, bei denen eine Zuordnung zu nur einer einzelnen Klassifikationsgruppe nicht möglich war: (Venedig Klasse 1 + 3  $n = 2$  Patienten, Venedig 2 + 3  $n = 3$ , Venedig 1 + 4  $n = 2$  und Venedig 1 + 5  $n = 1$  Patient). Bei  $n = 5$  Patienten mit erhöhten pulmonalen Druckwerten konnte keine Eingruppierung in eine Gruppe der Venedig Klassifikation erfolgen, da sich diese Patienten noch im diagnostischen Prozess befanden und eine genaue Ursache für die Druckerhöhung noch nicht eruiert werden konnte. Diese 13 Patienten werden im folgenden Kreisdiagramm als „Sonstige“ aufgeführt.



**Abbildung 1: Verteilung der Patienten mit pulmonaler Hypertonie des UKB**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit interessierten mich die Patienten mit einer pulmonalarteriellen Hypertonie (Venedig Klasse 1), speziell mit den Diagnosen „idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)“ und „assozierte pulmonalarterielle Hypertonie (APAH) bei Bindegewebserkrankungen / Kollagenosen“. Darunter haben n = 35 Patienten eine IPAH und n = 7 Patienten eine APAH (bei Sklerodermie n = 2, CREST n = 2, systemischer Kollagenose n = 1, Mischkollagenose n = 1, unspezifischer Kollagenose n = 1).

Aus dieser Patientengruppe untersuchte ich diejenigen im Verlauf genauer, die eine medikamentöse Kombinationstherapie bezüglich ihrer pulmonalarteriellen Hypertonie bekamen. Um die Effekte und einen Langzeitnutzen unter Kombinationstherapie im Verlauf beurteilen zu können, war eine Mindestbehandlungsdauer von ca. 6 Monaten nötig, da eine Verlaufskontrolle bzgl. Therapieeffizienz und Krankheitsprozess frühestens nach (3 -) 6 [146, S. 117] Monaten sinnvoll ist.

Diese Voraussetzung (IPAH oder APAH bei Bindegewebserkrankungen / Kollagenosen behandelt mit medikamentöser Kombinationstherapie) erfüllten n = 13 Patienten. Davon hatten n = 11 Patienten eine IPAH und n = 2 Patienten eine kollagenoseassoziierte pulmonalarterielle Hypertonie (n = 1 mit Sklerodermie und n = 1 mit einer Mischkollagenose). Zehn dieser Patienten waren weiblich und drei männlich. Zum Evaluationspunkt 1 (initial) lag das durchschnittliche Alter bei  $52 \pm 15$  Jahren und zum Evaluationspunkt 2 (vor Beginn der Kombinationstherapiephase) bei  $53,1 \pm 14,6$  Jahren.

---

Sechs Patienten erfüllten die Einschlussvoraussetzung nicht und mussten ausgeschlossen werden, da sie zwar zeitweilig eine Kombinationstherapie bezüglich ihrer pulmonalen Hypertonie erhielten, jedoch keine eindeutige Zuordnung zu einer der Diagnosen (IPAH oder kollagenoseassoziierte pulmonale Hypertonie) möglich war und die Therapiedauer (bei n = 5) zu kurz war, um einen Langzeiteffekt unter Kombinationstherapie beurteilen bzw. eine entsprechende Nachbeobachtungsphase gewährleisten zu können. Darunter befanden sich 3 Patienten deren Druckerhöhung nicht pulmonalarterieller Genese im Sinne Venedig 1 war (n = 2 mit Venedig 3; 1 Patient mit Venedig 4). Drei weitere Patienten wiesen eine multifaktorielle Genese (zwei Ursachen im Sinne der Venedig Klassifikation) auf: 1 Patient mit hepatischassoziierter PAH (Venedig 1) + thromboembolischer PHT (LAE) (Venedig 4), 1 Patient mit CREST (Venedig 1) + Sarkoidose (Venedig 5) und 1 Patient mit Sklerodermie (Venedig 1) + thromboembolischer PHT (LAE) (Venedig 4).

Nach der Meinung der Arbeitsgruppe (AG) für pulmonale Hypertonie des Unfallkrankenhauses Berlin (UKB) ist die Prognose und der Erfolg einer Behandlung mit einer Kombinationstherapie bei Patienten mit multifaktorieller Genese durch die Potenzierung der Krankheitsschwere stark limitiert und schafft keine gleichen Ausgangsvoraussetzungen gegenüber der Gruppe mit nur einer Ursache für die pulmonale Hypertonie.

### 3.2 Indikationsstellung medikamentöser Kombinationstherapie

Einen genau definierten und einheitlichen Zeitpunkt für den Beginn einer Kombinationstherapie gibt es bisher nicht. In der Literatur lassen sich die folgenden Empfehlungen für den Einsatz einer Kombinationstherapie finden. Bezogen auf den klinischen Zustand (NYHA) sollte eine Kombination in Betracht gezogen werden bei einem NYHA Stadium 4 oder einer Verschlechterung von NYHA 3 zu 4 oder einem persistierendem Stadium NYHA 3 mit Verschlechterung des spiroergometrischen Befundes [38; 73; 74]. Die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub>) sollte bei > 11 ml/min/kg liegen. Ein Wert kleiner 11 ml/min/kg gilt als prognostisch ungünstig und indiziert daher eine Erweiterung der medikamentösen Therapie. Ebenfalls prognostisch ungünstig ist, wenn der systemische systolische Blutdruck unter Belastung nicht über 120 mmHg ansteigt [40]. Nach echokardiographischen Gesichtspunkten sind die Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion und das Auftreten eines Perikardergusses als prognostisch ungünstig zu werten und rechtfertigen den Beginn einer Kombinationstherapie [41]. Bezogen auf die Rechtsherzkatheteruntersuchung sollte eine

---

Kombinationstherapie erwogen werden bei einem PVR  $> 10$  WE, einem CI  $< 2$  l/min/m<sup>2</sup>, einem RAP  $> 12$  mmHg sowie bei einer SvO<sub>2</sub> (PAO<sub>2</sub>)  $< 62$  % [73]. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass ein Rechtsherzkatheter für die Entscheidung, ob eine Kombinationstherapie begonnen werden sollte, nicht zwingend erforderlich ist. Ein Rechtsherzkatheter sollte zum Einsatz kommen, wenn eine Diskrepanz zwischen klinischem Zustand des Patienten und ermittelten diagnostischen Parametern herrscht [75]. Zudem gilt es zu beachten, dass nicht ein einzelner Parameter entscheidend ist, sondern das klinische Gesamtbild und die Dynamik der Veränderung [75]. Generell sollte die Therapie der PHT zielorientiert erfolgen, so auch unter dem Einsatz einer Kombinationstherapie. Es sollte eine kombinierte Therapie in Erwägung gezogen werden, wenn unter Monotherapie die prognostischen Grenzwerte überschritten werden bzw. bei drohendem Auftreten einer rechtsventrikulären Dekompensation [95, S. 381]. Eine Rechtsdekompensation tritt auch auf, wenn die Trikuspidalinsuffizienz progredient ist. Die Dekompensation äußert sich klinisch u. a. durch Hepatomegalie mit hepatojugulärem Reflux und Pulsationen, Aszites, distendierten Jugularvenen, Beinödeme und Pleuraergüsse und einer stark zunehmenden Dyspnoe [96].

Wir (AG pulmonale Hypertonie des UKB) orientierten uns an den oben genannten Empfehlungen und entschieden uns für eine Behandlung mit einer Kombinationstherapie bei Auftreten einer progredienten Verschlechterung des subjektiven Befindens (NYHA – Klasse) und der prognostischen Parameter aus der spiroergometrischen-, echokardiographischen und Rechtsherzkatheteruntersuchung sowie bei zunehmender chronischer Rechtsherzinsuffizienz (mit drohender Dekompensation), wenn unter Anwendung einer medikamentösen Monotherapie bzw. dem bisherigen Behandlungskonzept keine längerfristige Kompensation erreicht werden konnte. Unter Einsatz einer kombinierten Anwendung sollte eine intravenöse Therapie und / oder Transplantation vermieden werden. Gelegentlich wurde zum Kombinationskonzept gegriffen, wenn es die letzte Option für das Überleben des Patienten darstellte. Ein hoher Leidensdruck war auch ausschlaggebend für den Einsatz einer Kombinationstherapie. Eine weitere wichtige Voraussetzung für die Anwendung einer Kombinationstherapie war die zuverlässige und regelmäßige Einnahme der verschiedenen Medikamente im Rahmen einer Kombinationsbehandlung bei pulmonaler Hypertonie, um eine optimale Wirkung zu erzielen. Eine Kombinationstherapie kam nur bei den Patienten in Betracht, wo die Compliance, das von uns verordnete Therapieschema einzuhalten, gegeben war. Neben diesen Voraussetzungen war auch die Wohnortnähe zum UKB wichtig, um einen kontinuierlichen Evaluationsablauf zu ermöglichen.



---

### 3.3 Beschreibung der Evaluationsphasen

Die Evaluation der einzelnen Patienten erfolgte zu 5 verschiedenen Zeitpunkten:

- 1 = initial, zur Erlangung von „baseline“ – Werten
- 2 = vor dem Beginn der Kombinationstherapiephase
- 3 = nach ca. 3 Monaten Kombinationstherapie
- 4 = nach ca. 6 Monaten Kombinationstherapie
- 5 = zum Endzeitpunkt unter individueller Kombinationstherapie

Der initiale Status umfasst den Beurteilungszeitpunkt, bei dem die Erstevaluation der Patienten bezüglich ihrer PAH im UKB erfolgte. Von den insgesamt 13 Patienten wurden 9 Patienten zu diesem Zeitpunkt bisher nicht medikamentös bezüglich der PAH behandelt, während die restlichen vier Patienten eine medikamentöse Monotherapie (n = 3 Patienten mit Calciumkanalblocker, n = 1 mit Ilomedin i. v.) bekamen.

Bis zum zweiten Evaluationspunkt (vor dem Beginn der Kombinationstherapie) erhielten die Patienten im Durchschnitt eine medikamentöse Monotherapie (Calciumkanalblocker: Amlodipin n = 2 und Felodipin n = 1; Endothelinrezeptorantagonisten: Bosentan n = 6; Prostanoiden: Ilomedin oral n = 1, intravenös n = 1; eine Patientin mit wechselnder Monotherapie: Iloprost inhalativ, i. v. und orales Beraprost; ein Patient hatte zuerst Iloprost, dann Beraprost oral) über  $13,04 \pm 10,67$  Monate.

Nach ausgeschöpfter Monotherapie erfolgte die Therapiephase der Kombinationsbehandlung, im mittleren Durchschnitt über  $30,65 \pm 17,65$  Monate. Während dieser Phase erfolgte die kombinierte Gabe der Wirkstoffgruppen (Calciumkanalblocker / Prostanoiden (PG) / Endothelinrezeptorantagonisten (ETRA) und Phosphodiesterase (PDE) – 5 – Inhibitoren) in verschiedenen Variationen und individuell angepasst. Die folgende Tabelle gibt dazu einen Überblick.

Patientennummer	3 Monate Kombinationstherapie	6 Monate Kombinationstherapie	Endevaluationspunkt Kombinationstherapie
1	ETRA (Bo) + Prostanoid (Be)	ETRA (Bo) + Prostanoid (Be)	ETRA (Bo) + PDE-5-Inhibitor (S)
2	ETRA (Bo) + PDE-5-Inhibitor (T)	ETRA (Bo) + PDE-5-Inhibitor (T)	ETRA (Bo) + PDE-5-Inhibitor (T)
3	Prostanoid i.v. (I) + PDE-5-Inhibitor (S)	Prostanoid i.v. (I) + PDE-5-Inhibitor (S) + ETRA (Bo)	Prostanoid i.v. (I) + PDE-5-Inhibitor (T) + ETRA (Bo)
4	ETRA (Bo) + Calciumbl. (N)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (N)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (N)
5	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A) + Prostanoid (Be)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)
6	Prostanoid inhal. (I) + Calciumbl. (A)	Prostanoid inhal. (I) + Calciumbl. (A)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)
7	ETRA (Bo) + Prostanoid oral (I)	ETRA (Bo) + Prostanoid oral (I)	ETRA (Bo) + Prostanoid oral (I) + Calciumbl. (A)
8	ETRA (Bo) + Calciumbl. (F)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (F)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (F) + Prostanoid inhal. (I)
9	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)
10	ETRA (Bo) + Prostanoid (Be)	ETRA (Bo) + Prostanoid (Be)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)
11	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)
12	ETRA (Bo) + Prostanoid (Be)	ETRA (Bo) + Prostanoid (Be)	ETRA (Bo) + Prostanoid (Be) + Calciumbl. (A)
13	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)	ETRA (Bo) + Calciumbl. (A)

**Tabelle 4: Übersicht über die angewendeten Kombinationen**

Calciumkanalblocker: Amlodipin 5 – 10 mg/d, Felodipin 5 mg/d, Nifedipin 2 • 10mg/d

Prostanoide: Iloprost (oral bis 8 • 50 µg/d, inhalativ (Ventavis®) bis zu 100 µg/d in 6 Einzeldosen, i. v. (Ilomedin®) 0,5 – 2 ng/kg/min);

Beraprost, oral (Dorner®) 2 • 20 µg/d bis 4 • 120 µg/d (Aufgrund der rechtlichen Lage wurde Beraprost nur bis Ende 2004/ Anfang 2005 verabreicht. Bei den Patienten 1 und 10 wurde dieses Prostanoid durch ein anderes Medikament ersetzt)

Endothelinrezeptorantagonist (ETRA): Bosentan (Tracleer®) Startdosis 2 • 62,5 mg/d, dann gewöhnlich gesteigert auf 2 • 125 mg/d (in Ausnahme 3•125 mg/d)

Phosphodiesterase (PDE) – 5 – Inhibitoren: Sildenafil oral (Revatio®) 3 • 20 mg/d, (jedoch sind in Einzelfällen höhere Dosen nötig); Tadalafil 10 – 20 mg/d

---

## 3.4 Untersuchungsmethoden und Parameter

### 3.4.1 Durchgeführte Untersuchungen

Es erfolgten die körperliche und klinische Untersuchung sowie Bestimmung der NYHA Klasse, eine echokardiographische Beurteilung und Belastungsuntersuchung nach modifiziertem Naughton Protokoll. Zur Beurteilung der Hämodynamik wurde von den 13 Patienten bei n = 12 Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur Diagnosebestätigung bzw. zur Erlangung initialer Werte durchgeführt. Bei n = 9 Patienten kam eine Rechtsherzkatheteruntersuchung unter laufender medikamentöser Kombinationstherapie zur Anwendung. Ein Patient lehnte die invasive Untersuchung mittels Herzkatheters vollständig ab.

Bei diesen Untersuchungen fokussierte ich mich vorrangig auf die Beurteilung der folgenden prognostisch relevanten Parameter: Wobei die Evaluation des systolischen PAP einen bevorzugten Stellenwert einnahm.

1. NYHA Klassifikation,
2. echokardiographisch erhobener PAPs (bzw. RVPS) [mmHg],
3. peak VO<sub>2</sub> [ml/min/kg], VO<sub>2</sub> AT [ml/min/kg], VE / VCO<sub>2</sub> slope, dVE / dVCO<sub>2</sub> AT (= EQCO<sub>2</sub> AT), PETCO<sub>2</sub> AT [mmHg] sowie maximaler O<sub>2</sub> – Puls [ml/beat], die bei der spiroergometrischen Untersuchung erhoben wurden.
4. Im Fall einer Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden folgende Parameter erfasst: RAPmean [mmHG], systolischer PAP bzw. mittlerer PAP [mmHg], PVR [WE], CO [l/min] bzw. CI [l/min/m<sup>2</sup>] und die pulmonalarterielle O<sub>2</sub> Sättigung [Vol %].

### 3.4.2 Erläuterung der NYHA Klassifikation

Die Beurteilung des subjektiven Leidensdrucks der Patienten über die Zuordnung zu einer NYHA Gruppe erfolgte anhand der Anamnese und klinischen Untersuchung. Diese funktionelle Einteilung ist aus prognostischen Gründen sowie zur Therapieplanung erforderlich.

NYHA 1	Patient mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Aktivität führt nicht zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.
NYHA 2	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit leichten Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Die Patienten sind in Ruhe beschwerdefrei. Normale körperliche Aktivität führt zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.
NYHA 3	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit erheblichen Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Die Patienten sind in Ruhe beschwerdefrei. Bereits geringe körperliche Aktivität führt zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.
NYHA 4	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keine körperlichen Tätigkeiten ohne Beschwerden verrichten können. Die Patienten weisen Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz auf. Luftnot und Schwächegefühl können bereits in Ruhe vorhanden sein und werden bei Belastung verstärkt.

**Tabelle 5: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, nach Hoeper M.M. (modifizierte Klassifikation in Anlehnung an die New York Heart Association) [2]**

### 3.4.3 Echokardiographie

Durch einen bei der pulmonalen Hypertonie bestehenden pathologisch erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) erhöht sich die ventrikuläre Nachlast, die sich in einer Erhöhung des rechtsventrikulären Drucks (RVPS = PAPs) äußert [143]. Bei längerfristiger Erhöhung kommt es, wie bereits oben beschrieben, zu einer Rechtsherzinsuffizienz mit konsekutiver terminaler Dekompensation. Damit nimmt die Evaluation des pulmonal-arteriellen Drucks einen wichtigen Stellenwert bei Patienten mit einer PAH ein und wurde deshalb als relevanter prognostischer Parameter gewählt.

Die Relevanz der Beurteilung des RVPS unter Therapie und damit des systolischen PAP wurde unter anderem von der Arbeitsgruppe um Wonisch et al. beschrieben. Sie zeigten unter kontinuierlichem hämodynamischem Monitoring, dass sich insbesondere der RVSP unter inhalativer Iloprostapplikation zum Ruhezeitpunkt und bis zur submaximalen Belastung während eines spiroergometrischen Belastungstest senken ließ. Die anderen Parameter (RVDP = rechtsventrikuläre Vorlast; ePAD = rechtsventrikulärer Druck zum Zeitpunkt des Öffnens der Pulmonalklappe; HR = Frequenz der Kontraktion;  $RVDp / dt$  = maximale Entwicklung des rechtsventrikulären Drucks), die zusätzlich den (dynamischen und inotropen) Status des rechten Herzens reflektieren, zeigten zu keinem Zeitpunkt des Belastungstests einen adäquaten Respons auf Iloprost [143].

---

Neben der Therapiekontrolle [98], besteht der systolische PAP (RVPS) durch seine Tauglichkeit im Klinikalltag und im Besonderen lässt er über die eingeschränkte Adaptationsfähigkeit des rechten Ventrikels an längerfristig erhöhte Druckwerte einen bedingten Rückschluß auf die rechtsventrikuläre Funktion zu [98, S.40; 143]. Wie bereits beschrieben, ist die Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion als wichtiger, unabhängiger prognostischer Risikofaktor hinsichtlich einer terminalen Rechtsherzinsuffizienz zu werten [97].

Mittels Dopplerechokardiographie erfolgte die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks über die Bestimmung des rechtsventrikulären systolischen Drucks und des zentralen Venendrucks bzw. des RAP. Diese Methode ist hinreichend in der Literatur beschrieben und in der Praxis etabliert [98]. Der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVPS) lässt sich anhand der vereinfachten Bernoulli – Gleichung durch Messung der maximalen Geschwindigkeit ( $V_{max}$ ) der Regurgitation bei einer Trikuspidalinsuffizienz berechnen ( $RVPS = 4 \cdot (V_{max})^2$ ). Nach Abschätzung des rechtsatrialen Drucks (Normalwerte 5 – 10 mmHg), entsprechend des zentralen Venendrucks (ZVD), lässt sich dann der systolische pulmonale Druck bestimmen:  $PAPs = 4 \cdot (V_{max})^2$  der TI + ZVD [98].

Eine exakte Bestimmung des ZVD ist in der Echokardiographie oft mit Schwierigkeiten verbunden. Um Messfehlern vorzubeugen und eine Kontinuität in der Verlaufsbeurteilung zu erzielen, erfolgte die Angabe des systolischen PAP über die Schätzung des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und Vorhof während der Systole durch Messung der maximalen Geschwindigkeit ( $V_{max}$ ) der Regurgitation über der Trikuspidalklappe als relativer RVPS ohne Angabe des ZVD.

Die Echokardiographie besitzt von allen nichtinvasiven Methoden zur Beurteilung der pulmonalarteriellen Hypertonie die höchste Spezifität und eine gute Sensitivität [32; 98].

#### 3.4.4 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie misst zusätzlich zu EKG und Blutdruck das Atemminutenvolumen und den Gasaustausch von Sauerstoff und Kohlendioxid Atemzug – um – Atemzug. Durch die Bestimmung der  $O_2$  – Aufnahme bei maximaler Belastung sowie an der anaeroben Schwelle ermöglicht sie die Graduierung der aktuellen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Sie untersucht das integrative Zusammenspiel von Ventilation, Zirkulation und Muskelstoffwechsel

---

und ermöglicht die Diagnostik und Differentialdiagnostik der Leistungslimitation. Zudem kommt ihr eine prognostische Bedeutung sowohl in der Risikostratifikation (vor geplanten operativen Eingriffen) als auch bei der chronischen Herzinsuffizienz in der Indikationsstellung und zeitlichen Planung einer Herz-/ Lungentransplantation zu [89, S. 152].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein symptomlimitierter kardiopulmonaler Belastungstest auf dem Laufband nach modifiziertem Naughton Protokoll bei den oben genannten 13 Patienten zur Bestimmung der kardiopulmonalen Belastbarkeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. Erstevaluation sowie zur Therapie- bzw. Verlaufskontrolle durchgeführt. Dabei wurden während des Untersuchungszeitraums (1999 – 2005) die folgenden Gerätetypen verwendet: Ergoscope (Ganshorn Medizin Electronic GmbH), PowerCube – Ergo (Ganshorn Medizin Electronic GmbH) und Oxycon Pro / Delta (von VIASYS™ Healthcare). Der Belastungstest besteht aus einer Bereitstellungsphase, einer Kontrollphase (Nullpunktgleich der Gasanalysatoren), einer Ruhephase (Messung von Ruhe – EKG und Blutdruck), einer Belastungs- sowie einer Erholungsphase. Während der Belastungsphase erfolgt alle 2 Minuten eine Steigerung des Anstiegs und der Geschwindigkeit des Laufbands. Anfangs wird nur die Geschwindigkeit gesteigert, beginnend bei 1,6 km/h. Ab der 3. Belastungsstufe kommt auch eine Steigerung des Anstiegs hinzu. Mit jeder Belastungsstufe ändert sich die Sauerstoffaufnahme um etwa ein metabolisches Äquivalent (= 3.5 mlO<sub>2</sub>/kg/min). Um die Atemgase zu sammeln, wurden Rudolph'sche Masken mit jeweils definiertem Totraum benutzt. Der expiratorische Atemfluss wurde über ein Spirometer geleitet, und mittels Sauerstoff- und Kohlendioxiddetektoren wurde die Gaskonzentration bestimmt. Dabei erfolgte die Sauerstoffdetektion bei den Ganshorn – Systemen mittels elektromagnetischer und bei Viasys mittels chemischer Meßzelle, während Kohlendioxid infrarotspektrometrisch gemessen wurde. Die Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>), Kohlendioxidabgabe (VCO<sub>2</sub>) und Ventilation (VE) wurden kontinuierlich für jeden Atemzug erfasst und online mit Hilfe eines graphischen Diagnoseprogramms (Intelli Support) ausgewertet. Zur Bestimmung der arteriellen Blutgaswerte wurde Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohr-läppchen entnommen und in einem automatischen Mikroblutgasanalysator untersucht. Die Blutdruckmessung erfolgte nicht – invasiv.

Im Rahmen unserer Fragestellung untersuchten wir die Parameter mit prognostischer Bedeutung zu den genannten Evaluierungszeitpunkten. Dazu gehören die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub>) in ml/min/kg, die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle

---

(VO<sub>2</sub> AT) in ml/min/kg, die Atemeffizienz unter Belastung (VE vs. VCO<sub>2</sub> slope) dimensionslos bzw. Beschreibung der Effizienz der Atmung durch das Atemäquivalent für Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle (EQCO<sub>2</sub> AT), welches ebenfalls dimensionslos angegeben wird sowie die Beurteilung des endexpiratorischen Partialdrucks von Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle (Pet CO<sub>2</sub> AT) in mmHg. Zusätzlich erfolgte auch die Beurteilung des maximalen Sauerstoffpulses (O<sub>2</sub> – Puls max) in ml/beat. Dieser wird bisher nicht als eigentlicher Prognoseparameter in der Literatur geführt, ist aber eine wichtige Größe zur Abschätzung der myokardialen Funktion mit Aussage zum Herzzeitvolumen unter Belastung [103].

### **Beurteilung der Sauerstoffaufnahme**

Die O<sub>2</sub> – Aufnahme unter Belastung, gemessen in ml/min bzw. bezogen auf das Körpergewicht in ml/min/kg, reflektiert den benötigten O<sub>2</sub> – Bedarf der arbeitenden Muskulatur. Dieser wird gedeckt durch eine Steigerung der O<sub>2</sub> – Extraktion aus der Muskulatur, einer Dilatation des örtlichen peripheren Gefäßbettes, einer Erhöhung des HZV (via Herzfrequenz und Schlagvolumen), einer Steigerung des pulmonalen Blutflusses mit Rekrutierung zuvor minderperfundierter Gefäßabschnitte sowie einer Steigerung der Ventilation. Die O<sub>2</sub> – Aufnahme erfolgt in den Alveolen proportional zur pulmonalen Durchblutung sowie zu der Sauerstoffentsättigung des Hämoglobins im pulmonalen Kapillarnett. Die O<sub>2</sub> – Aufnahme steigt unter Belastung linear bis zu einem individuellen Maximum an.

### **Peak VO<sub>2</sub> (Maximale O<sub>2</sub> – Aufnahme, ml/min/kg)**

Peak („Spitze“) VO<sub>2</sub> bezeichnet die Sauerstoffaufnahme, die zum Zeitpunkt der maximalen Belastung erreicht wird (individuell höchstes erreichtes VO<sub>2</sub>, ohne Plateaubildung [146, S.77]). Als normal gelten Werte für peak VO<sub>2</sub> > 85 % des erwarteten Normalwertes. Peak VO<sub>2</sub> ist abhängig von der Motivation des Patienten. Bei vorzeitigem Abbruch der Belastung durch den Patienten oder den betreuenden Arzt werden falsch niedrige Werte erzielt. Der Anstieg des VO<sub>2</sub> unter steigender Belastung erfolgt nahezu linear. Patienten mit eingeschränkter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit wie bei einer pulmonalen Hypertonie erreichen nur niedrige Werte [89, S.157]. Als Grenzwert einer erhöhten Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz gilt ein peak VO<sub>2</sub> < 14 ml/min/kg [89, S.167; 93]. Die höchste Mortalität besteht bei einem peak VO<sub>2</sub> < 10 ml/min/kg (Hochrisikogruppe) [89, S.167; 91]. Patienten mit einem peak VO<sub>2</sub> von > 16 ml/min/kg haben eine ebenso gute Prognose wie Patienten nach Herztransplantation [89, S.167; 92]. Der peak VO<sub>2</sub> gilt insgesamt als wichtiger unabhängiger prognostischer Marker der Mortalität [90].

---

### **VO<sub>2</sub> AT ( Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, ml/min/kg)**

Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle wird in ml/min/kg, bezogen auf das Körpergewicht, angegeben. Die (ventilatorische) anaerobe Schwelle ist definiert als der Zeitpunkt einer Belastung, an dem eine zusätzliche Energiegewinnung durch anaerobe Stoffwechselprozesse notwendig wird, um die weiterhin steigende Belastung zu bewältigen [89, S. 158].

Die anaerobe Schwelle wurde mittels der V – slope Methode (nach Baever et al.) [102] bestimmt. Dabei erfolgt die graphische Auftragung von VCO<sub>2</sub> gegen VO<sub>2</sub> unter Belastung. Zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle fällt vermehrt Kohlendioxid an und VCO<sub>2</sub> nimmt relativ zu VO<sub>2</sub> zu. Die anaerobe Schwelle ist am Punkt der Steigungsänderung zu finden [89, S. 158].

Die O<sub>2</sub> – Aufnahme an der anaeroben Schwelle beträgt ungefähr 60% (bei Sportlern sogar  $\geq$  80%) der maximalen Soll O<sub>2</sub> – Aufnahme. Als normal gelten Werte  $>$  40% des erwarteten Normalwertes für die maximale O<sub>2</sub> – Aufnahme [89; 146]. Eine VO<sub>2</sub> AT  $<$  40 % ist als sicher pathologisch zu werten [146, S. 78]. Die O<sub>2</sub> – Aufnahme an der anaeroben Schwelle wird wie die maximale O<sub>2</sub> – Aufnahme zur Graduierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit eingesetzt. Sie ist der maximalen O<sub>2</sub> – Aufnahme insofern überlegen, als dass sie bei guter Reproduzierbarkeit nicht von dem Patient beeinflusst werden kann [89, S. 158]. Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einer VO<sub>2</sub> AT  $<$  11 ml/min/kg weisen eine signifikant erhöhte Mortalität auf [89, S. 169; 94].

### **VE vs. VCO<sub>2</sub> slope (Steigung VE / VCO<sub>2</sub>)**

Die Atemeffizienz unter Belastung wurde gemessen in dem VE gegen VCO<sub>2</sub> aufgetragen und der Anstieg des linearen Teils der Regressionsgerade (VE vs. VCO<sub>2</sub> slope) bestimmt wurde. Der Wert (dimensionslos) beschreibt die Menge der zu atmenden Luft in Liter, die während der fortlaufenden Belastung notwendig ist, um 1 l Kohlendioxid abzuatmen. Die normale Steigung des VE / VCO<sub>2</sub> unter Belastung beträgt ca. 20. Eine Normalperson muss also unter Belastung ca. 20 l Luft atmen, um 1 l CO<sub>2</sub> zu eliminieren. Bei einer pulmonalen Hypertonie sind diese Werte oft deutlich erhöht. Bei einer chronischen Herzinsuffizienz, wie sie auch bei einer PHT auftreten kann, ist der VE / VCO<sub>2</sub> slope von prognostischer Bedeutung [80]. Als Grenzwert gilt hier ein Wert von 35 (Liter Ventilation / pro Abgabe Liter CO<sub>2</sub>), d. h. ein Wert  $>$  35 ist mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Überlebens assoziiert [89, S. 161f].



---

Die Bestimmung des VE / VCO<sub>2</sub> slope erfolgte bei den von mir untersuchten Patienten manuell am 1 Liter Wert für VCO<sub>2</sub> (und Ablesen des korrespondierenden Wertes auf der y – Achse entsprechend der Steigungsgeraden) bzw. wurde online berechnet (Polynom 1. Grades, Beschreibung einer gleichmäßig linearen Bewegung „ $y = mx + b$ “, „m“ = Steigung; „b“ = Schnittpunkt zur senkrechten Achse) [146, S. 22].

Patienten mit Atrioseptostomie (n = 1) zeigen aufgrund des vermehrten Rechts/ Links – Shuntes veränderte „slope“ Kurven mit eher exponentiellem Charakter. Die Berechnung des Anstiegs erfolgte hier ausschliesslich manuell, indem die nicht linearen Anteile der Kurve ausgeschlossen wurden. Durch Verbindung der neu geschaffenen Ausgangs- und Endpunkte der Wertepaare unter fortlaufender Belastung wurde so eine neu definierte Regressionsgerade (mit linearem Charakter) erstellt. Der abzulesende Wert des Anstiegs (y – Achse) lag für gewöhnlich im Bereich der respiratorischen Kompensation der metabolischen Azidose.

#### **EQCO<sub>2</sub> AT (= dVE / dVCO<sub>2</sub> AT, Atemäquivalent für Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle)**

Das Atemäquivalent für Kohlendioxid ist definiert als der Quotient aus VE und VCO<sub>2</sub>. Er beschreibt die Menge an Raumluft in Litern, die geatmet werden muss (Ventilation), um 1 l Kohlendioxid abzuatmen und beschreibt so die Atemökonomie. Beim Atemäquivalent wird ein (numerischer) Punktwert über die Zeit bestimmt [89, S. 161; 146, S. 20, 95]: EQCO<sub>2</sub> = dVE / dVCO<sub>2</sub>.

Beim Gesunden nimmt VE / VCO<sub>2</sub> unter Belastung zunächst ab (gewöhnlich auf Werte < 30 l / l CO<sub>2</sub> [101]), um dann am Punkt des Beginns der respiratorischen Kompensation der unter anaerober Arbeit aufgetretenen metabolischen Azidose wieder anzusteigen. Dieser Punkt der respiratorischen Kompensation liegt bei Gesunden gewöhnlich kurz hinter dem Erreichen der anaeroben Schwelle. Als Normwert für diesen Knickpunkt gilt ein Wert von  $29,1 \pm 4,3$  [89, S. 137].

Als Zeichen einer eingeschränkten Atemeffizienz bei einem möglichen Ventilations-/ Perfusions – Mismatch im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie kommt es zu einer Verschiebung der Kurve zu höheren Werten, d. h. es ist mehr Atemminutenvolumen nötig, um 1 l Kohlendioxid abzuatmen [89, S.161].

---

Da Patienten mit pulmonaler Hypertonie diesen oben beschriebenen respiratorischen Kompensationspunkt für gewöhnlich nicht erreichen, wurde das Atemäquivalent von Kohlendioxid von uns zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle betrachtet. An der anaeroben Schwelle beträgt EQCO<sub>2</sub> normalerweise 25, d. h. es müssen ca. 25 l Luft ventiliert werden, um 1 Liter CO<sub>2</sub> auszuatmen. Ein Wert bis 30 ist noch normal [146, S. 96]. Werte > 30 werden als pathologisch betrachtet [146, S. 21].

Das Verhältnis VE zu VCO<sub>2</sub> kann also linear („slope“) und als Atemäquivalent (EQCO<sub>2</sub>) dargestellt werden und liefert identische Kerninhalte.

### **PETCO<sub>2</sub> AT (Endexpiratorischer Partialdruck von Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle, mmHg)**

PETCO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle ist ein signifikanter Prädiktor für herzbezogene Ereignisse bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Er besitzt zusätzlich zu peak VO<sub>2</sub> und VE / VCO<sub>2</sub> slope einen prognostischen Vorhersagewert [104]. Als Grenzwert, zur Trennung von Hoch- und Niedrigrisikogruppen gilt ein Wert von 36,1 mmHg [104]. Bei Patienten mit einem Ventilations- / Perfusionsmismatch wie bei der pulmonalen Hypertonie sind erniedrigte Werte nicht selten [146, S. 100].

### **O<sub>2</sub> – Puls max (maximaler Sauerstoffpuls, ml/beat)**

Der O<sub>2</sub> – Puls ist der Quotient aus O<sub>2</sub> – Aufnahme und Herzfrequenz und beschreibt diejenige Menge an Sauerstoff, die pro Herzschlag aufgenommen bzw. von der (peripheren) Muskulatur verbraucht wird. Nach dem Fickschen Prinzip ( $HZV = SV \cdot HF = VO_2 / avDO_2 \cdot 10$ ) [89], ist der O<sub>2</sub> – Puls mit dem Produkt aus Schlagvolumen und arteriovenöser O<sub>2</sub> – Differenz gleich zusetzen:  $VO_2 / Hf = SV \cdot avDO_2 \cdot 10$  [89]. Der O<sub>2</sub> – Puls unter Belastung spiegelt das Verhalten des Schlagvolumens und damit des HZV wider. Zu Beginn der Belastung kommt es normalerweise zu einem schnellen Anstieg des O<sub>2</sub> – Pulses analog des Schlagvolumens. Die Steigung des O<sub>2</sub> – Pulses gegen die Zeit nimmt im weiteren Verlauf ab. Normal sind Werte von 4 – 6 ml in Ruhe und 10 – 20 ml bei Maximalbelastung [103].

Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (vermindertes SV) kommt es unter steigender Belastung nur zu einem geringeren Anstieg des O<sub>2</sub> – Pulses mit anschließender Plateaubildung und insgesamt reduzierten Werten. Dieses O<sub>2</sub> – Pulsplateau ist

---

pathognomonisch für eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion [89, S.159].

Der Anstieg des Sauerstoffpulses, d. h. der Sauerstoffaufnahme pro Herzschlag, liefert also einen guten Parameter für die Fähigkeit des Herzens, das Schlagvolumen zu steigern [101]. Er liefert damit ein direktes Abbild der Herzfunktion. Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben häufig einen bedeutend reduzierten Sauerstoffpuls.

### 3.4.5 Rechtsherzkatheter

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erlaubt eine klare Aussage über die Höhe des Drucks in der Pulmonalarterie, die Lokalisation der Druckerhöhung und die rechtsventrikuläre Funktion. Eine PAH ist nach im Herzkatheter gemessenen Parametern definiert durch einen PAP<sub>m</sub> > 25 mmHg in Ruhe oder > 30 mmHg unter Belastung, durch einen PCWP < 15 mmHg und durch einen erhöhten pulmonalen vaskulären Widerstand (PVR) > 3 mmHg/l/min (Wood Einheiten) [30]. Denton et al. definierten eine relevante PHT bei Patienten mit systemischer Sklerose ab einem systolischem PAP von  $\geq 30$  mmHg und verwiesen auf eine gute Korrelation zu den echokardiographisch gemessenen Werten.

In seltenen Fällen, wenn der „pulmonalkapilläre Verschlussdruck“ (PCWP = wedge – Druck) nicht messbar ist, ist ein Linksherzkatheter nötig. Die Beurteilung des PCWP erlaubt die Unterscheidung zwischen arterieller und venöser PHT (bei Patienten mit gleichzeitiger Linksherzerkrankung) [30].

Die prognostische Relevanz der rechtsventrikulären Funktion wurde bereits oben aufgeführt. Der Herzkatheter hilft diese mit zu beurteilen. Gesucht wird insbesondere ein erhöhter pulmonalarterieller Druck (PAP<sub>mean</sub> > 25mmHg) [82], ein niedriges Herzzeitvolumen (CO < 2,5 l/min bzw. CI < 2 l/min/m<sup>2</sup>) [30; 73; 83], ein erhöhter zentralvenöser Druck (> 8 mmHg) [30; 83] bzw. RAP<sub>mean</sub> > 12mmHg [30; 73], sowie eine reduzierte pulmonalarterielle Sättigung (< 62 Vol %) [73].

Funktionsstörungen des rechten Ventrikels äußern sich auch mit einem Anstieg des enddiastolischen RV – Druckes bzw. des mittleren RA – Druckes über 10 mmHg unter Belastung. Eine betonte A – Welle in der RA – Druckkurve weist auf eine manifeste pulmonale Hypertonie oder Rechtsherzhypertrophie hin.

---

Der Rechtsherzkatheter zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung erfolgte mittels (einlumigen) Balloneinschwemmkatheters (Größe 7F) oder durch den Einsatz eines „multi – purpose“ Katheters (Größe 5F). Nach Punktion der V. femoralis (in Seldinger Technik) wurde der Katheter unter Durchleitung via V. cava inferior in den rechten Vorhof, über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel und von dort in die Pulmonalarterie bis zur PC – Position (wedge – Position) vorgeschoben. Diese entsteht, wenn der Ballon eine größere Pulmonalarterie okkludiert und entspricht der Vorhofdruckkurve des linken Vorhofs. Nach Ablassen des Ballons erscheint die pulmonalarterielle Druckkurve. An den jeweiligen Positionen erfolgten die Druckregistrierung und Blutentnahmen.

Eine gleichzeitige Linksherzkatheteruntersuchung erfolgte zum Ausschluß einer KHK, Alter > 45 Jahre, geplanter bzw. möglicherweise notwendiger Lungentransplantation oder pulmonaler Endarteriektomie. Bei nicht sicher auszuschließender LAE erfolgte zusätzlich eine Pulmonalisangiographie. Wenn der PAP unter Ruhebedingungen erhöht ist, ist von einer „manifesten“ pulmonalen Hypertonie auszugehen. Bei Verdacht auf eine „latente“ PHT kann der Rechtsherzkatheter unter Belastung die Diagnose sichern.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung dient der Bestimmung des HZV (Sauerstoffmethode nach Fick), pulmonalarteriellen Drucks (PAP), rechtsatrialen Drucks (RAP) und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP). Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) wird aus dem transpulmonalen Druckgradienten (TGP) und dem HZV berechnet. Der systemische vaskuläre Widerstand (SVR) lässt sich aus dem mittleren systolischen arteriellen Druck abzüglich des RA – Drucks und dem HZV bestimmen. Der PVR und SVR werden in Wood – Einheiten (WE) oder  $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  angegeben ( $80 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} = 1 \text{ Wood – Einheit}$ ). Die Bestimmung des arteriellen Blutdrucks erfolgt vorzugsweise mittels invasiver Blutdruckmessung. Die Sauerstoffsättigungen im systemischen und pulmonalarteriellen Blut werden mittels Oxymetrie bestimmt. Der Ausschluss oder Nachweis vorhandener Shuntverbindungen erfolgt über die Bestimmung von Sättigungen im Sinne eines Stufenkatheters.

Mittels Reagibilitätstestung sollten initial die Patienten identifiziert werden, die von einer Therapie mit hochdosierten Calciumantagonisten profitierten. Da die Testung mit hochdosierten Calciumantagonisten mit einem hohen Risiko schwerer Hypotonien behaftet ist und daher ausdrücklich nicht mehr empfohlen wird, sollte diese heute zunehmend mit inhalativem NO (Stickstoffmonoxid) oder Iloprost durchgeführt werden [99]. Bei uns wurde inhalatives

---

Iloprost (Ventavis® 2,5 – 7,5 µg) zur Reagibilitätstestung verwendet. In den letzten Jahren hat sich zudem die Akutttestung einzelner Medikamente im Hinblick auf deren therapeutische Wirkung durchgesetzt [99]. Ein häufiges Kriterium für einen positiven Reversibilitätstest bzw. Reagibilitätstest (Responder) ist die Reduktion des mittleren pulmonalarteriellen Drucks um mindestens 10 mmHg auf Werte < 40 mmHg ohne Abnahme des HZV. Diese Definition beruht v. a. auf der Testung mittels NO. Bei Verwendung von Adenosin und Prostazyklin gelten auch eine Senkung des PVR  $\geq 20$  % und des PAP  $\geq 10$  mmHg als Responderkriterien. Nur bei Patienten, die diese Responderkriterien erfüllen, ist ein Therapieversuch mit hochdosierten Calciumantagonisten gerechtfertigt [99].

Die folgenden Parameter flossen in die hämodynamische Evaluation mit ein.

#### **RAP (Rechtsatrialer Druck, mmHg)**

In der Literatur sind verschiedene Normalwerte zu finden, meist wird der RAP bei > 10 mmHg als eindeutig pathologisch beurteilt. Dies lässt sich auf die unterschiedlichen Patientenkollektive und Untersuchungsbedingungen zurückführen. Der Normwert des mittleren RAP liegt zwischen 2 – 5 mmHg [100, S. 96]. Unter prädiktiven Gesichtspunkten hat ein RAPmean von > 12 mmHg eine prognostische Relevanz.

#### **PAP (Pulmonalarterieller Druck, mmHg)**

Als Normalwerte gelten hier ein systolischer PAP von 15 – 30 mmHg, ein diastolischer PAP von 5 – 16 mmHg und ein Mitteldruck von 10 – 22 mmHg [100, S. 97]. Der systolische Pulmonalarteriendruck entspricht dem systolischen Druck im rechten Ventrikel, (der diastolische pulmonalarterielle Druck entspricht dem mittleren pulmonalkapillären Druck) [100, S. 97]. Wie bereits oben beschrieben ist die Auswirkung eines langfristig über die Norm erhöhten pulmonalarteriellen Drucks auf die Funktionsweise des rechten Ventrikels prognosebestimmend.

#### **CO (Cardiac output = Herzzeitvolumen = Herzminutenvolumen, l/min)**

Das Herzminutenvolumen beim Herzgesunden liegt zwischen 6 – 8 l/min, im Mittel bei ca. 6,2 l/min. Es berechnet sich aus Schlagvolumen (SV) • Herzfrequenz (HF). Es gibt jedoch keinen einheitlichen Normalwert, da das HZV von Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht und Stoffwechsellage abhängig ist [100, S. 102]. Die Bestimmung des HZV erfolgte durch die Sauerstoffmethode nach Fick (bzw. nach modifiziertem Fick – Prinzip). Patienten mit einem eingeschränkten Herzzeitvolumen haben eine schlechte Prognose.

---

### **CI (Cardiac Index = Herzindex, l/min/m<sup>2</sup>)**

Unter Verwendung des Herzindex (CI) werden Körpergröße und Gewicht des Individuums einbezogen. Der Cardiac Index gibt das Verhältnis Herzminutenvolumen (HMV) zu Körperoberfläche (KO) an ( $CI = HMV / \text{Körperoberfläche in l/min/m}^2$ ) [100, S. 102].

### **PVR (Pulmonalvaskulärer Widerstand, dyn • s • cm<sup>-5</sup> oder Wood Einheit (WE))**

Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) berechnet sich aus der Druckdifferenz zwischen Pulmonalarterie und linkem Vorhof und dem Lungendurchfluss nach folgender Formel:

$PVR = PAPm - LAPm / Q \cdot 80$  (dyn • s • cm<sup>-5</sup>), (80 dyn • s • cm<sup>-5</sup> = 1 Wood Einheit), [PAPm = mittlerer Pulmonalarteriendruck (mmHg), LAPm = mittlerer linker Vorhofdruck (mmHg), Q = Herzminutenvolumen (l/ min)] [100]. Der linke Vorhofdruck wird jedoch nur in Ausnahmefällen gemessen. Die Widerstandberechnung erfolgt daher über den pulmonalkapillären Wedge Druck (PCWP), da der LAP dem PCWP entspricht [100, S. 105]. Als normal ist ein PVR von 45 – 120 dyn • s • cm<sup>-5</sup> anzusehen [100, S. 105].

### **PAO<sub>2</sub> (Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie, Vol %)**

Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung in der Arteria pulmonalis erfolgt mittels Oxymetrie [99; 100]. Die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung ist bei pulmonalarterieller Hypertonie meist reduziert. Werte < 62 Vol% sprechen für eine ungünstige Prognose [73].

## 3.5 Statistische Analyse

Es erfolgte vorrangig die Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen bei den untersuchten Parametern. Bei nicht vorhandener Normalverteilung und kleiner Stichprobe kam der Wilcoxon – Test zur Anwendung. Darunter wurde geschaut, ob relevante prognostische Parameter im Vergleich der Endevaluationsphase unter Kombinationstherapie mit dem initialen Status bzw. dem Status vor Beginn einer Kombinationstherapie eine statistisch signifikante Veränderung erfahren haben. Ein statistisch relevantes Ergebnis wurde, wie in der Literatur bereits hinreichend beschrieben, bei einem p-Wert < 0,05 definiert. Bei der statistischen Analyse kamen Excel und SPSS zur Anwendung.

## 4 Ergebnis

In Anlehnung an die prognostischen Parameter zur Beurteilung des Langzeitüberlebens erfolgte die Evaluation zu den einzelnen bereits beschriebenen 5 verschiedenen Zeitpunkten: 1 = Initial, zur Erlangung von „baseline bzw. Ausgangswerten“ – Werten; 2 = vor dem Beginn der Kombinationstherapiephase; 3 = nach ca. 3 Monaten Kombinationstherapie; 4 = nach ca. 6 Monaten Kombinationstherapie; 5 = zum Endzeitpunkt unter individueller Kombinationstherapie (im Mittel nach insgesamt 31 Monaten Kombinationstherapie).

Die folgende tabellarische Darstellung gibt einen allgemeinen Überblick über Mittelwert, Median, Standardabweichung bzw. Standardfehler des Mittelwertes der NYHA Klasse, des echokardiographisch erhobenen systolischen pulmonalarteriellen Druckwertes sowie der spiroergometrisch erhobenen prognostischen Parameter.

Evaluationspunkte	1 (initial)	2 (vor Kombi)	3 (3 Monate Kombi)	4 (ca.6 Monate Kombi)	5 (Endpunkt Kombi)
<b>NYHA</b>					
Median	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00
Mittelwert	3.15	3.00	2.50	2.54	2.15
Standardabweichung	0.38	0.39	0.50	0.63	0.66
Standardfehler des Mittelwertes	0.10	0.11	0.15	0.18	0.19
<b>PAPs [mmHg]</b>					
Median	62.00	67.30	69.00	68.00	53.00
Mittelwert	70.91	72.13	64.81	65.36	56.38
Standardabweichung	25.17	18.85	21.92	25.37	24.73
Standardfehler des Mittelwertes	6.98	5.23	6.33	7.04	6.86
<b>peak VO2 [ml/min/kg]</b>					
Median	14.60	16.00	16.97	16.00	18.00
Mittelwert	14.48	16.34	16.91	16.73	18.93
Standardabweichung	2.86	4.67	5.00	4.92	6.08
Standardfehler des Mittelwertes	0.79	1.29	1.39	1.36	1.69
<b>VO2 AT [ml/min/kg]</b>					
Median	11.04	11.48	10.61	13.00	13.00
Mittelwert	10.95	12.21	11.73	12.79	13.37
Standardabweichung	2.84	3.82	5.03	3.00	4.13
Standardfehler des Mittelwertes	0.82	1.06	1.39	0.87	1.19
<b>VE/VCO2 slope</b>					
Median	47.00	46.00	40.00	42.00	47.00
Mittelwert	47.31	44.38	44.54	44.38	45.69

Evaluationspunkte	1 (initial)	2 (vor Kombi)	3 (3 Monate Kombi)	4 (ca.6 Monate Kombi)	5 (Endpunkt Kombi)
Standardabweichung	12.46	14.52	13.75	14.13	14.28
Standardfehler des Mittelwertes	3.46	4.03	3.81	3.92	3.96
<b>EQCO2 AT</b>					
Median	41.45	43.50	38.78	40.00	39.00
Mittelwert	44.05	45.84	41.84	41.83	42.66
Standardabweichung	8.75	12.76	10.09	11.57	11.01
Standardfehler des Mittelwertes	2.53	3.68	2.80	3.21	3.05
<b>PETCO2 AT [mmHg]</b>					
Median	28.63	27.00	28.30	28.00	29.00
Mittelwert	26.88	25.82	27.59	27.25	27.74
Standardabweichung	5.22	6.22	5.13	5.76	6.23
Standardfehler des Mittelwertes	1.51	1.72	1.42	1.60	1.73
<b>O2 – Puls max [ml/beat]</b>					
Median	7.65	8.00	8.24	8.00	10.00
Mittelwert	7.26	7.79	7.84	8.39	10.03
Standardabweichung	1.93	2.26	2.41	3.08	3.23
Standardfehler des Mittelwertes	0.56	0.63	0.67	0.85	0.93

**Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der über die verschiedenen Evaluationsphasen erhobenen Parameter als Median, Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwertes**

## 4.1 NYHA Klasse

In dem folgenden Abschnitt wird auf den Endpunkt „Reduktion der NYHA Klasse bzw. Verhindern einer weiteren Verschlechterung unter Kombinationstherapie“ eingegangen. Zum einen wird Bezug zu den einzelnen Patienten genommen, um die Individualität besser unterstreichen zu können. Zum anderen wird der Gesamtverlauf dargestellt. Ferner werden die angewendeten Kombinationen der Patienten erläutert.

### 4.1.1 Einzeldarstellung der Patienten

Die folgende Darstellung zeigt den Verlauf der NYHA Klassen (1 – 4) der einzelnen Patienten zu den oben beschriebenen 5 Evaluationszeitpunkten (initial, vor dem Beginn der Kombinationstherapie, nach durchschnittlich 3 und 6 Monaten Kombinationstherapie und zum Endevaluationszeitpunkt).



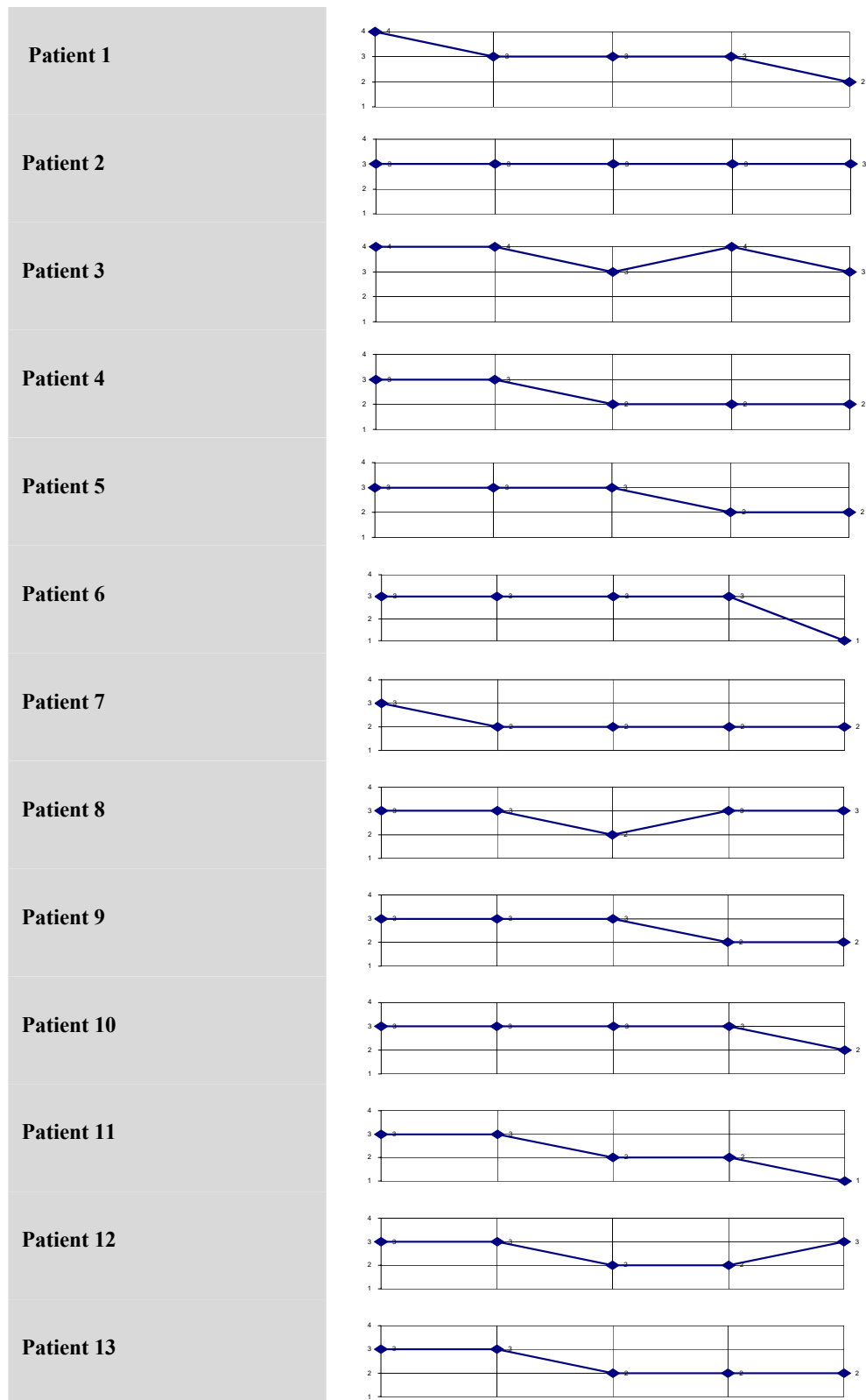


Tabelle 7: Darstellung der NYHA- Klassen (1 – 4; auf der Ordinate) der einzelnen Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten (1 – 5; auf der Abszisse)

---

Patient Nr. 1 befand sich initial (keine Medikamente) in der NYHA Klasse 4. Vor direktem Beginn der Kombinationstherapie gelang unter Anwendung einer Monotherapie (Bosentan 2 • 125 mg/d) eine Verbesserung in die Klasse 3. Diese konnte unter Anwendung einer Kombinationstherapie (Bosentan 2 • 125 mg/d + Beraprost 4 • 40 µg/d) zum Evaluationszeitpunkt nach ca. 3 und 6 Monaten jeweils auf dem Niveau der NYHA Klasse 3 stabilisiert werden. Zum Endevaluationszeitpunkt erhielt Patient Nr. 1 eine angepasste Kombination (aus Bosentan 2 • 125 mg/d + Sildenafil 3 • 25 mg/d, seit 4 Monaten). Darunter gelang eine weitere Verbesserung in den Bereich der NYHA Klasse 2. Insgesamt wurde über 26,5 Monate eine Kombinationstherapie in den verschiedenen Variationen verabreicht.

Patient Nr. 2 befand sich während des gesamten Evaluationszeitraums im Bereich der NYHA Klasse 3, (initial keine Medikamente; vor Kombinationstherapie Bosentan 4 • 62,5 mg/d; nach 3 und ca. 6 Monaten Kombinationstherapie mit Bosentan 2 • 125 mg/d + Tadalafil 20 mg/d sowie zum Endevaluationszeitpunkt nach ca. weiteren 12,5 Monaten Bosentan 2 • 125 mg/d + Tadalafil 20 mg/d). Die gesamte Kombinationstherapie lief insgesamt über 19 Monate.

Patient Nr. 3 befand sich sowohl initial als auch vor Kombinationstherapie (jeweils unter intravenöser Ilomedintherapie) in der NYHA Klasse 4. Zum Evaluationspunkt 3 (bei dieser Patientin ausnahmsweise nach 19 – monatiger Kombinationstherapie (aufgrund des weit entfernten Wohnorts) mit Ilomedin i. v. und Sildenafil 3 • 25 mg/d p. o.) gelang eine Verbesserung in die NYHA Klasse 3. Zum Evaluationspunkt 4 (nach ca. einem Jahr Ilomedin i. v. + Sildenafil 2 • 25 mg/d + Bosentan 2 • 125 mg/d p. o.) kam es zu einer erneuten Verschlechterung in die NYHA Klasse 4. Zum Endevaluationspunkt (unter ca. 18 – monatiger Kombination mit Ilomedin i. v. 134 µg/d + Tadalafil 2 • 10 mg/d p. o. + Bosentan 3 • 125 mg/d) konnte wieder ein Aufstieg in die NYHA Klasse 3 verzeichnet werden. Zusammenfassend wurde hier über 48 Monate eine kombinierte Therapie angewendet.

Patient Nr. 4 befand sich zum Status 1 / 2 (unter Amlodipin 5 mg/d) in der NYHA Klasse 3. Nach ca. 3 und weiteren 6 Monaten Kombinationstherapie (mit Bosentan 2 • 125 mg/d + Nifedipin 2 • 10 mg/d) und zum Endevaluationszeitpunkt (nach ca. weiteren 20 Monaten Bosentan 2 • 125 mg/d + Nifedipin 2 • 10 mg/d) wies Patient Nr. 4 eine NYHA Klasse 2 auf. Patient Nr. 4 wurde insgesamt über 29 Monate mit medikamentöser Kombinationstherapie behandelt.

---

Patient Nr. 5 hatte zum Initialevaluationspunkt (keine Medikamente), zum Zeitpunkt vor dem Beginn der Kombinationstherapiephase (Bosentan 2 • 125 mg/d) und nach ca. 3 Monaten Kombinationstherapie (Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 10 mg/d) einen NYHA Status 3. Zum Evaluationszeitpunkt nach ca. 6 Monaten Kombinationstherapie (Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 5 mg/d + Beraprost 2 • 20 µg/d) gelang eine Verbesserung in die NYHA Klasse 2. Zum Endevaluationszeitpunkt (nach erneut ca. 5 Monaten Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 5 mg/d) befand sich der Patient weiterhin in der NYHA Klasse 2. Die gesamte Kombinationstherapiephase betrug 11,5 Monate.

Patient Nr. 6 befand sich zu den Evaluationsphasen 1 / 2 (Amlodipin 10mg/d), 3 und 4 (Ilomedin inhal. 5 • 17 µg/d + Amlodipin 10 mg/d) in der NYHA Klasse 3. Zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie (nach ca. 3 Jahren Bosentan 2 • 125 mg/d und Amlodipin 10 mg/d) war eine Verbesserung in die NYHA Klasse 1 zu verzeichnen. Insgesamt erhielt Patient Nr. 6 über 71,5 Monate eine Kombinationstherapie in den verschiedenen Variationen.

Patient Nr. 7 war initial (ohne Medikamente) in der NYHA Klasse 3. Vor dem Beginn der Kombinationstherapiephase (unter Monotherapie mit 8 • 50 µg Kapseln Iloprost p. o.) gelang eine Verbesserung in die NYHA Klasse 2. Unter 3 – monatiger und ca. 6 – monatiger Kombinationstherapie (mit Iloprost 8 • 50 µg/d + Bosentan 2 • 125 mg/d) konnte eine Stabilisierung im Bereich der NYHA Klasse 2 erreicht werden. Zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie (nach ca. 20 – monatiger Therapie mit Iloprost 8 • 50 µg/d p.o. + Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 3 • 2,5 mg/d) war weiterhin ein Stadium 2 innerhalb der funktionellen NYHA Klasse evaluierbar. Die Kombinationstherapiephase dauerte insgesamt 39,5 Monate an.

Patient Nr. 8 wies initial / vor Beginn der Kombinationstherapiephase (unter Felodipin 5 mg/d) eine funktionelle NYHA Klasse 3 auf. Unter Kombination (Felodipin 5 mg/d + Bosentan 2 • 125 mg/d) bestand nach ca. 3 Monaten eine NYHA Klasse 2, nach ca. 6 Monaten eine NYHA Klasse 3. Unter der letztgültigen 7 – monatigen Kombination (Felodipin 5 mg/d + Bosentan 2 • 125mg/d + Ilomedin, inhalativ 6 • 1 Ampulle) bestand eine NYHA Klasse 3. Die Behandlung mit medikamentöser Kombinationstherapie lief insgesamt über 23 Monate.

---

Patient Nr. 9 befand sich initial (keine Medikamente), vor Beginn der Kombinationstherapiephase (Bosentan 2 • 125 mg/d) sowie nach ca. 3 – monatiger Kombinationstherapie (Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 2 • 5 mg/d) in der NYHA Klasse 3. Nach ca. 6 – monatiger Kombination und zum Endevaluationspunkt (Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 2 • 5 mg/d) konnte eine Verbesserung in die NYHA Klasse 2 erreicht werden. Patient Nr. 9 wurde insgesamt 19 Monate mit kombinierter Therapie behandelt.

Patient Nr. 10 zeigte initial (keine Medikamente), vor Kombinationstherapie (Beraprost 4 • 120 µg/d p. o.) und nach ca. drei- und sechsmonatiger Kombination (Beraprost 4 • 120 µg/d + Bosentan 2 • 250 mg/d) eine NYHA Klasse 3. Unter dem Endevaluationspunkt der letztgültigen Kombination (6 Monate Bosentan 2 • 250 mg/d + Amlodipin 2 • 5 mg/d) wies Patient Nr. 10 eine NYHA Klasse 2 auf. Die gesamte Kombinationstherapiephase erstreckte sich über 43,5 Monate.

Patient Nr. 11 befand sich initial (keine Medikamente) und zum Zeitpunkt vor dem Beginn der Kombinationstherapiephase (Bosentan 2 • 125 mg/d) in der NYHA Klasse 3. Nach ca. 3 – und 6 – monatiger Kombination (Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 2 • 5 mg/d) bestand eine Verbesserung in die NYHA Klasse 2. Zum Endevaluationszeitpunkt unter der Kombination (Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 2 • 5 mg/d, insgesamt 12,5 Monate) konnte eine Verbesserung in die NYHA Klasse 1 erreicht werden. Es wurde insgesamt über 12,5 Monate medikamentös kombiniert therapiert.

Patient Nr. 12 wies initial (ohne Medikamente) und zur Evaluationsphase zwei (vor Kombinationstherapie, Beraprost 4 • 60 µg/d) ein NYHA Klassestadium 3 auf. Unter Anwendung von 3 – und 6 – monatiger Kombination (Beraprost 4 • 60 µg/d + Bosentan 2 • 125 mg/d) konnte eine Verbesserung in die NYHA Klasse 2 erreicht werden. Zum Endevaluationszeitpunkt unter der letztgültigen ca. dreijährigen Kombination (Beraprost 4 • 80 µg/d + Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 2 • 5 mg/d) fand sich wieder einen Rückfall in die NYHA Klasse 3. Patient Nr. 12 wurde insgesamt über 43 Monate eine medikamentöse Kombinationstherapie zugeführt.

Patient Nr. 13 zeigte initial (ohne Medikamente) und vor dem Beginn der Kombinationstherapie (Bosentan 2 • 125 mg/d) eine NYHA Klasse 3. Zum Evaluationsstatus 3 / 4 und zum

Endevaluationszeitpunkt nach insgesamt 13 Monaten Kombination (Bosentan 2 • 125 mg/d + Amlodipin 2 • 5 mg/d) ergab sich eine Verbesserung in die NYHA Klasse 2.

Erwähnenswert ist, dass sich zum Endevaluationszeitpunkt unter kontinuierlicher kombinierter Therapie keiner der Patienten in der NYHA Klasse 4 befand.

#### 4.1.2 Gesamtdarstellung

In dem folgenden Abschnitt soll die Entwicklung der funktionellen NYHA Klasse zu den beschriebenen fünf Evaluationsphasen durch einen Mittelwertvergleich dargestellt werden. Die zusätzliche Darstellung der Mittelwerte wurde gewählt, um die kontinuierliche Verbesserung (zum Endevaluationszeitpunkt hin) und den konkordanten Verlauf der NYHA Klassen zu den anderen prognostischen Parametern, insbesondere dem PAPs und peak VO<sub>2</sub>, besser aufzeigen zu können.

Initial lagen die 13 Patienten in einem mittleren Bereich von 3,15 und vor dem Beginn der Kombinationstherapie dann bei 3. Unter individueller Kombinationstherapie fanden sich zu den Evaluationszeitpunkten nach 3 und 6 Monaten mittlere Werte von jeweils 2,5. Zum Endevaluationszeitpunkt unter individueller Kombinationstherapie hatten sich die Patienten auf einen mittleren Wert von 2,15 verbessert.

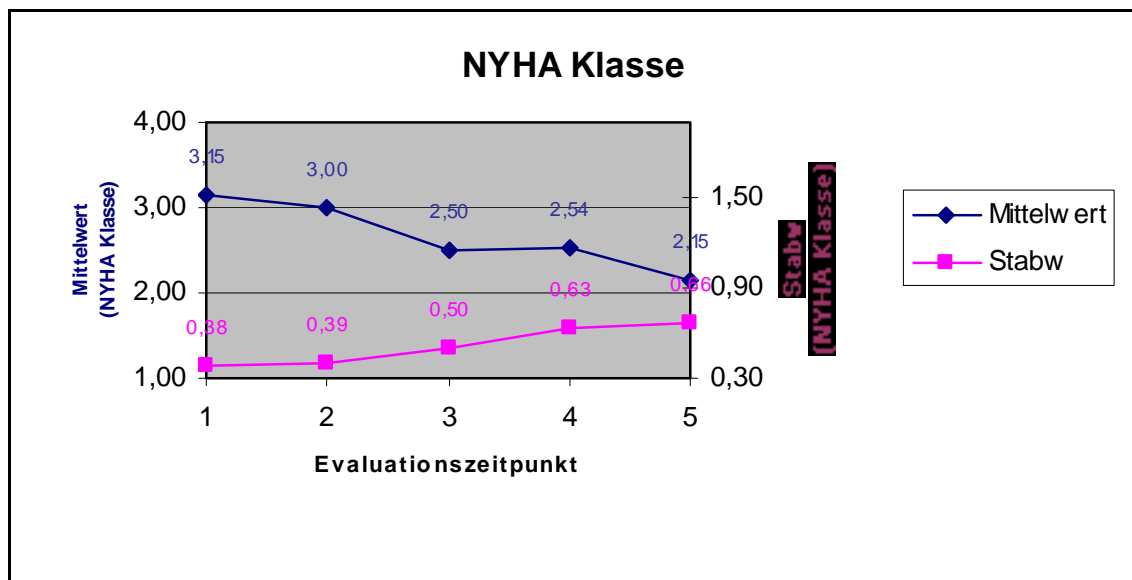


Abbildung 2: Gesamtdarstellung der NYHA Klasse der 13 Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten als Mittelwert und Standardabweichung (Stabw)

## 4.2 Systolischer pulmonalerarterieller Druck

In diesem Abschnitt wird die Entwicklung des echokardiographisch gemessenen systolischen PAP beschrieben und auf den Endpunkt „Reduktion bzw. Stabilisierung des systolischen pulmonalerarteriellen Drucks (PAPs) unter Kombinationstherapie mit dem Hauptziel, diesen in einem prognostisch günstigen Bereich zu etablieren“ eingegangen. Ferner werden die beiden Patientengruppen IPAH und kollagenoseassoziierte PAH gegenübergestellt.

### 4.2.1 Systolischer PAP zu den jeweiligen Evaluationsphasen

In dem folgenden Abschnitt wird auf das Verhalten des systolischen pulmonalerarteriellen Drucks in den jeweiligen Evaluationsphasen eingegangen und die Phasen ohne Kombinationstherapie mit dem Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie verglichen. Zum Ausgangsevaluationszeitpunkt betrug der mittlere PAPs 71 mmHg und vor dem Beginn der Kombinationstherapie 72 mmHg. Nach ca. 3 Monaten Kombinationstherapie war der PAPs im Mittel auf 65 mmHg gesunken. Nach ca. 6 Monaten Kombinationstherapie lag der systolische PAP weiterhin durchschnittlich bei 65 mmHg. Zu diesen beiden Evaluationszeitpunkten fand sich also eine Stabilisierung innerhalb eines annähernd gleichen Wertebereichs. Zum Endevaluationszeitpunkt unter individueller Kombinationstherapie kam es zu einer weiteren Reduktion auf 56 mmHg.

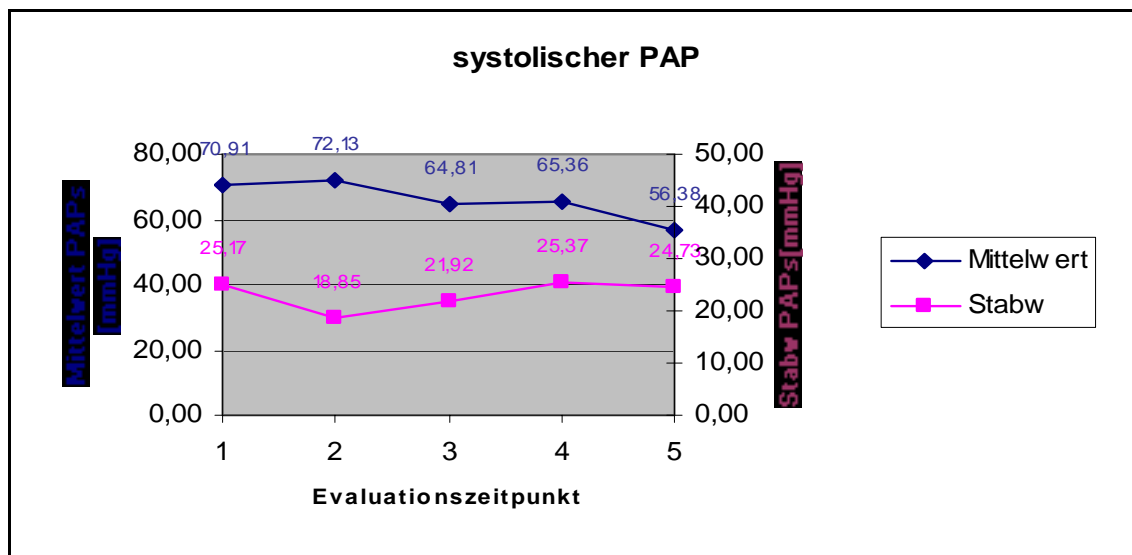


Abbildung 3: Darstellung des echokardiographisch erhobenen systolischen pulmonalerarteriellen Drucks PAPs [mmHg] der 13 Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten als Mittelwert und Standardabweichung (Stabw)

---

Der mittlere PAPs war von initial (Status 1) 71 mmHg auf 56 mmHg unter individueller Kombinationstherapie zum Endevaluationszeitpunkt (Status 5) gesunken. Insgesamt hatte sich beim Vergleich der Evaluationsphase 1 mit der Phase 5 bei  $n = 8$  Patienten der systolische PAP reduziert, bei  $n = 3$  Patienten kam es zu einer Zunahme und bei zwei Patienten war der systolische PAP annähernd gleich geblieben. Unter Anwendung des Wilcoxon Tests zeigte sich beim Vergleich der Evaluationsphase 1 mit der Phase 5 ein annähernd statistisch signifikantes Ergebnis mit einem  $p$  von 0,054 bezüglich einer Senkung des systolischen PAP.

Wenn die Evaluationsphase 2 (prä – Kombi) mit der Evaluationsphase 5 verglichen wird, zeigte sich eine statistisch signifikante ( $p = 0,014$ ) Abnahme des mittleren systolischen PAP von 72 auf 56 mmHg. Beim Vergleich der Evaluationsphasen 2 und 5 hatte sich bei  $n = 10$  Patienten der systolische PAP reduziert und bei 3 Patienten hatte er zugenommen.

#### 4.2.2 Prognostischer Zielbereich

In dem folgenden Abschnitt erfolgt die Stellungnahme zu dem gesetzten Zielkriterium „Senkung des systolischen PAP unter Anwendung individueller Kombinationstherapie in einen Wertebereich, den der rechte Ventrikel längerfristig toleriert“. Als Schwellenwert wurde ein Zielbereich von 50 mmHg gewählt.

Unter Kombinationstherapie (Endevaluationszeitpunkt) konnte bei  $n = 6$  Patienten (Patienten-nr. 4, 6, 7, 9, 10, 11) eine Reduktion des systolischen PAP  $\leq 50$  mmHg erzielt werden (Respondergruppe). Bei den restlichen 7 Patienten (Patientennr. 1, 2, 3, 5, 8, 9, 10) lagen die Werte zwischen 53 und 110 mmHg zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie (Nonrespondergruppe bezüglich einer Drucksenkung  $\leq 50$  mmHg).

Responder (PAPs ≤ 50 mmHg zum Status 5)			Nonresponder (PAPs > 50 mmHg zum Status 5)		
Patientennr.	Status 1	Status 5	Patientennr.	Status 1	Status 5
4	100	50	1	77	53
6	58	15	2	53	65
7	78	35	3	104	72
9	43	35	5	96	80
10	30	35	8	109	110
11	52	48	12	62	70
			13	60	60
Mittelwert	60	36	Mittelwert	80	73

**Tabelle 8: Darstellung der echokardiographisch erhobenen systolischen pulmonalarteriellen Druckwerte zum initialen Evaluationszeitpunkt (Status 1) und zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie (Status 5), unterteilt in Responder und Nonresponder hinsichtlich einer Drucksenkung ≤ 50 mmHg unter Kombinationstherapie zum Status 5**

Folgende Merkmale liessen sich für die beiden Gruppen herausarbeiten:

Die Patienten der Respondergruppe hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (initial) weniger stark erhöhte systolische pulmonalarterielle Werte als die Nonrespondergruppe (60 mmHg vs. 80 mmHg). Durch Anwendung von medikamentöser Kombinationstherapie konnte der PAPs in der Respondergruppe zum Endevaluationszeitpunkt im Mittel um 40 Prozent gesenkt werden, der in der Nonrespondergruppe nur um ca. 9 Prozent.

Die Patienten der Respondergruppe waren zum initialen Zeitpunkt im Mittel mit 45 Jahren jünger (n = 3 befanden sich im 4. Lebensjahrzehnt, n = 2 im 6. Lebensjahrzehnt, n = 1 Patient war > 60 Jahre). Die Patienten der Nonrespondergruppe bezüglich der Drucksenkung ≤ 50 mmHg waren durchschnittlich mit 57 Jahren initial älter (n = 4 Patienten waren über 60 Jahre alt).

Die Patienten der Respondergruppe hatten im Mittel eine medikamentöse Monotherapie von ungefähr 16 Monaten erhalten. Die anschliessende Kombinationstherapiephase lief über 36 Monate. Die Patienten der Nonrespondergruppe erhielten bereits nach durchschnittlich 10 Monaten eine medikamentöse Kombinationstherapie. Bis zum Endevaluationszeitpunkt wurde über 26 Monate eine kombinierte Therapie verabreicht.



---

Die Patienten der Respondergruppe erhielten zum Zeitpunkt der Drucksenkung  $\leq 50$  mmHg vorrangig eine Kombination aus einem Endothelinrezeptorantagonisten = ETRA (Bosentan) und einem Calciumantagonisten. Nur ein Patient wurde zusätzlich noch mit einem Prostanoid (Iloprost, oral) therapiert. Bis auf n = 2 Patienten (Patientennr. 4 und 6) hatten die anderen Patienten der Respondergruppe zum Evaluationszeitpunkt 1 / 2 noch keine Calciumantagonisten erhalten. Im Vergleich zu der Nonrespondergruppe wiesen die Patienten der Respondergruppe weniger Kombinationsveränderungen auf (n = 2 Patienten).

Die Patienten der Nonrespondergruppe (PAPs > 50 mmHg zum Endevaluationszeitpunkt) hatten „stärkere / erweiterte“ Kombinationen (ETRA + PDE – 5 – Inhibitor n = 2, ETRA + PDE – 5 – Inhibitor + Prostanoid n = 1, ETRA + Prostanoid + Calciumantagonist n = 2, ETRA + Calciumantagonist n = 2) und vermehrt Veränderungen innerhalb des Kombinationsregimes (n = 4) erfahren.

Die Nonrespondergruppe hatte sowohl initial als auch zum Endevaluationszeitpunkt einen erhöhten Bedarf an zusätzlichen Basistherapeutika (orale Antikoagulation, Diuretika):

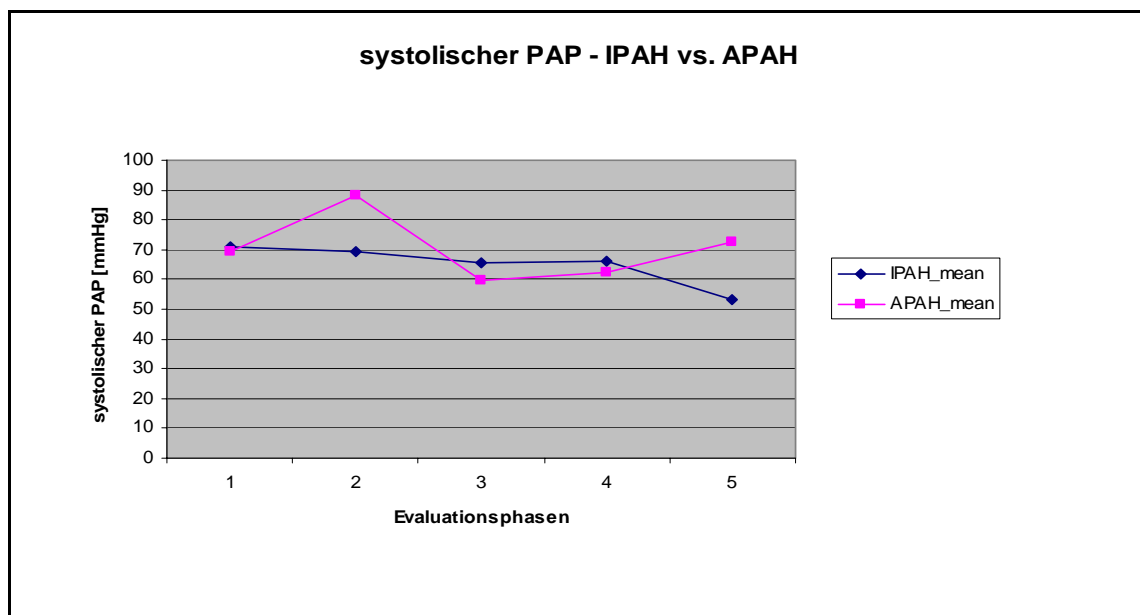
(Nonrespondergruppe: initial ein Patient mit Diuretikum und oraler Antikoagulation, ein Patient mit Diuretikum, ein Patient mit ASS und zum Endevaluationszeitpunkt n = 2 Patienten mit Diuretikum und oraler Antikoagulation, n = 1 mit oraler Antikoagulation, n = 3 mit Diuretikum, ein Patient mit ASS; Respondergruppe: initial 1 Patient mit einem Diuretikum und zum Endevaluationszeitpunkt 1 Patient mit Diuretikum, ein Patient mit oraler Antikoagulation und Diuretikum und ein Patient mit oraler Antikoagulation).

Auf einen Zusammenhang des Verhaltens des systolischen PAP zu dem des peak VO<sub>2</sub> wird weiter unten eingegangen. Zusätzlich besteht ein konkordantes Verhalten der funktionellen NYHA Klasse. Die Patienten mit einer Senkung des PAPs  $\leq 50$  mmHg befanden sich initial ausschließlich in der NYHA Klasse 3, während den Patienten der Nonrespondergruppe (PAPs > 50 mmHg) sowohl NYHA 3 (n = 5) als auch 4 (n = 2) zu geordnet werden konnte. In der Respondergruppe hatte sich die NYHA Klasse zum Endevaluationszeitpunkt bei allen Patienten verbessert (n = 2 NYHA Klasse 1, n = 4 NYHA Klasse 2).

In der Nonrespondergruppe zeigten n = 3 Patienten eine gleich bleibende NYHA Klasse 3 sowohl zum initialen als auch zum Endevaluationszeitpunkt. Bei den restlichen 4 Patienten hatte sich die NYHA Klasse unter Kombinationstherapie zum Endevaluationszeitpunkt gebessert (n = 3 Patienten mit NYHA 2, n = 1 von NYHA 4 auf 3).

### 4.2.3 Systolischer PAP bei IPAHA vs. APAHA

In der folgenden Abbildung wird das Verhalten des systolischen PAP bei den Patienten mit IPAHA (n = 11) denen mit einer kollagenoseassoziierten PAHA (n = 2) gegenübergestellt. Zum initialen Evaluationszeitpunkt hatten beide Patientengruppen einen annähernd gleichen Ausgangswert (IPAHA 71,2 mmHg vs. APAHA 69,5 mmHg). Zum Evaluationszeitpunkt 2 (prä – Kombi) war der systolische PAP bei den Patienten mit APAHA auf 88,15 mmHg angestiegen und bei den Patienten mit IPAHA minimal auf 69,22 mmHg gesunken. Zu den Evaluationszeitpunkten 3 (IPAHA 65,84 mmHg vs. APAHA 59,65 mmHg) und 4 (IPAHA 65,87 mmHg vs. APAHA 62,55 mmHg) unter individueller Kombinationstherapie zeigte sich bei beiden Gruppen eine Stabilisierung in einem annähernd gleichen Wertenniveau mit einer Reduktion zu den Phasen ohne Kombinationstherapie. Jedoch war bereits bei der Patientengruppe mit APAHA ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Zu dem Endevaluationszeitpunkt (Status 5) hatte sich bei der Patientengruppe mit einer IPAHA der Druck weiter reduziert (53 mmHg), bei den Patienten mit APAHA ist er jedoch wieder deutlich angestiegen (72,5 mmHg).



**Abbildung 4:** Darstellung des mittleren systolischen PAP [mmHg] zu den jeweiligen Evaluationsphasen im Vergleich der Patientengruppen IPAHA vs. APAHA (kollagenoseassoziierte PAHA)

### 4.3 Spiroergometrische Prognoseparameter

In diesem Abschnitt wird auf den Endpunkt „Verbesserung bzw. Stabilisierung der kardio-pulmonalen Leistungsfähigkeit unter individueller Kombinationstherapie“ eingegangen. Dazu

erfolgte die Evaluation der spiroergometrisch erhobenen Prognoseparameter maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO<sub>2</sub>), Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub> AT), der Atemeffizienz (VE / VCO<sub>2</sub> slope) sowie Beurteilung des Atemäquivalents von Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle (EQCO<sub>2</sub> AT), des endexpiratorischen Partialdrucks von Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle (PETCO<sub>2</sub> AT) und des maximalen Sauerstoffpulses (O<sub>2</sub>Puls max). Hauptziel ist es, so lange mittels Kombinationstherapie zu therapieren, bis die Parameter in dem Bereich liegen, der mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist.

#### 4.3.1 Maximale Sauerstoffaufnahme

Zum Initialevaluationszeitpunkt wurde ein eingeschränkter mittlerer peak VO<sub>2</sub> von 14,5 ml/min/kg gemessen, der während der Monotherapiephase zum Evaluationszeitpunkt 2 auf 16,3 ml/min/kg angestiegen war. Unter 3 – monatiger Kombinationstherapie war eine Steigerung des peak VO<sub>2</sub> im Mittel auf 16,9 ml/min/kg zu verzeichnen. Nach ca. 6 – monatiger Anwendung von Kombinationstherapie findet sich im Mittel ein annähernd gleicher Wert von 16,7 ml/min/kg. Wie bei dem systolischen PAP fand sich nach ungefähr 3 und 6 Monaten individueller Kombinationstherapie eine Stabilisierungsphase. Zum End-evaluationszeitpunkt unter individuell angepasster Kombinationstherapie war dann eine Verbesserung auf 18,9 ml/min/kg zu verzeichnen.

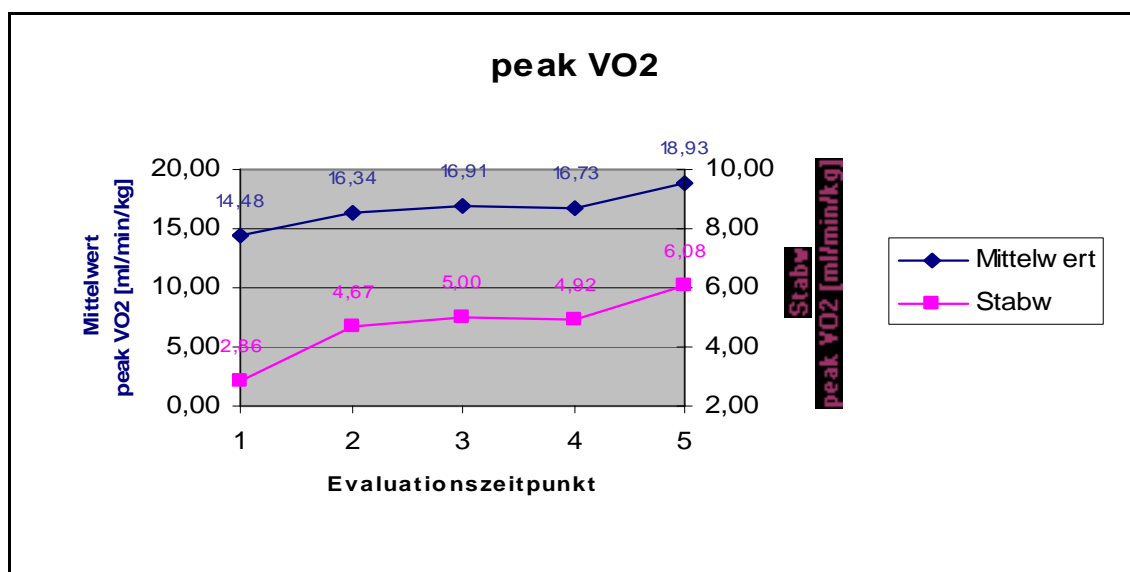


Abbildung 5: Darstellung der spiroergometrisch erhobenen maximalen Sauerstoffaufnahme peak VO<sub>2</sub> [ml/min/kg] der 13 Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten als Mittelwert und Standardabweichung (Stabw)

Im Mittel hatte sich die maximale Sauerstoffaufnahme von initial (Status 1) 14,5 ml/min/kg auf 18,9 ml/min/kg zum Endevaluationspunkt (Status 5) unter Kombinationstherapie gesteigert. Die Zunahme ist statistisch signifikant ( $p = 0,013$ ). Im Vergleich der Evaluationsphasen 1 und 5 hatte bei  $n = 3$  Patienten der peak VO<sub>2</sub> insgesamt abgenommen und bei  $n = 10$  zugenommen.

Im Vergleich des Evaluationszeitpunktes 2 (prä – Kombi) mit dem Status 5, fand sich eine Zunahme des peak VO<sub>2</sub> von 16,3 ml/min/kg auf 18,9 ml/min/kg. 4 Patienten zeigten eine Abnahme des peak VO<sub>2</sub> und 9 Patienten eine Zunahme im Vergleich der Evaluationsphasen 2 und 5. Der Vergleich der Evaluationsphase 2 und 5 hat mittels Wilcoxon kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p = 0,075$ ) erbracht.

#### 4.3.2 Korrelation peak VO<sub>2</sub> mit dem systolischen PAP

Die maximale Sauerstoffaufnahme erfuhr ausgehend vom initialen Evaluationszeitpunkt einen Anstieg zum Status 2 (prä – Kombi), während der systolische PAP keine relevante Veränderung aufwies. Unter dem Beginn einer individuellen Kombinationstherapie zeigten beiden Prognoseparameter eine tendenzielle Verbesserung (Zunahme des peak VO<sub>2</sub>, Abnahme des PAPs), die sich in der 3 und 6 – monatigen Evaluationsphase auf einem jeweils gleichen Wertenniveau bewegt (Stabilisierungsphase). Zum Endevaluationszeitpunkt unter individuell angepasster Kombinationstherapie hatten sowohl der peak VO<sub>2</sub> als auch der PAPs deutlich eine prognostisch positive Entwicklung erfahren.

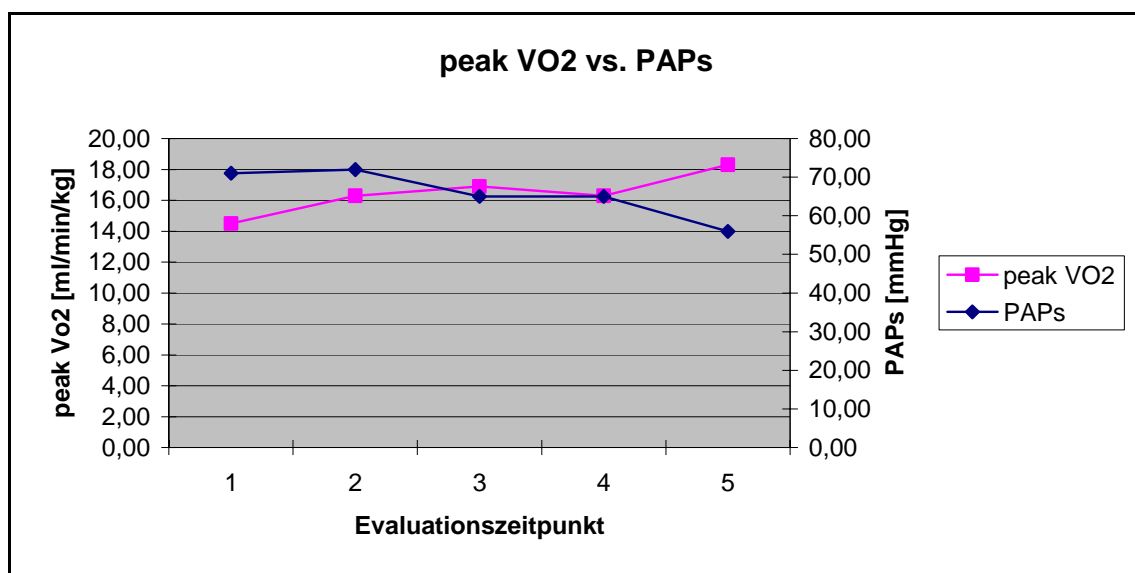


Abbildung 5: Darstellung des peak VO<sub>2</sub> [ml/min/kg] im Vergleich zu dem systolischen PAP [mmHg] zu den jeweiligen Evaluationsphasen

Unter dem Punkt 4.2.2 wurde bereits detailliert auf das Verhalten der Patienten hinsichtlich einer Drucksenkung des systolischen PAP  $\leq 50$  mmHg unter medikamentöser Kombinationstherapie eingegangen. Daraus ableitend wurde eine Responder und Nonrespondergruppe definiert. Der peak VO<sub>2</sub> passte sich in seinem Verhalten den beiden Gruppen an. Patienten der Respondergruppe, also wo es unter Kombinationstherapie zum Endevaluationszeitpunkt zu einer Drucksenkung auf  $\leq 50$  mmHg kam, zeigten ebenfalls initial als auch zum Endevaluationszeitpunkt bessere Werte als bei der Nonrespondergruppe. Alle Patienten der Respondergruppe liegen zum Endevaluationszeitpunkt (Status 5) über dem kritischen Schwellenpunkt von 14 ml/min/kg. Die folgende Tabelle gibt dazu einen Überblick.

Peak VO <sub>2</sub> in der Respondergruppe (PAPs $\leq 50$ mmHg zum Status 5)			Peak VO <sub>2</sub> in der Nonrespondergruppe (PAPs $> 50$ mmHg zum Status 5)		
Patientennr.	Status 1	Status 5	Patientennr.	Status 1	Status 5
4	14,5	17,3	1	13,3	16,6
6	18,1	24,0	2	13,5	17,2
7	15,7	22,8	3	15,6	11,6
9	14,8	27,0	5	7,2	6,5
10	19,3	18,1	8	14,6	24,0
11	15,1	19,5	12	12,8	14,2
			13	13,8	27,3
Mittelwert	16,2	21,5	Mittelwert	13,0	16,8

**Tabelle 9: Darstellung des peak VO<sub>2</sub> zum initialen Evaluationszeitpunkt (Status 1) und zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie (Status 5), angepasst an das Verhalten der Responder und Nonresponder hinsichtlich einer Drucksenkung  $\leq 50$  mmHg unter Kombinationstherapie zum Status 5**

### 4.3.3 peak VO<sub>2</sub> bei IPAH vs. APAH

Der peak VO<sub>2</sub> als relevanter prognostischer Belastungsparameter ist bei den Patienten mit IPAH unter individueller Kombinationstherapie zum Endevaluationszeitpunkt hin im Vergleich zum Ausgangsstatus effizienter angestiegen.

Der initiale peak VO<sub>2</sub> betrug bei den Patienten mit IPAH 14,20 ml/min/kg. Zum Evaluationszeitpunkt 2 (prä – Kombi, mit einer Monotherapie) stieg dieser auf 17,2 ml/min/kg. Nach dem Beginn einer individuellen Kombination bestanden nach einem durchschnittlichen 3 – und 6 –

monatigen „follow-up“ noch annähernd gleiche Werte (17,5 ml/min/kg; 17,2 ml/min/kg). Zum Endevaluationszeitpunkt unter individuell angepasster Kombinationstherapie hatte sich der peak VO<sub>2</sub> auf 19,4 ml/min/kg erhöht.

Bei den Patienten mit APAH bestand initial ein peak VO<sub>2</sub> von 16,04 ml/min/kg. In der Evaluationsphase 2 fand eine Verschlechterung auf 11,5 ml/min/kg statt. Nach dem Beginn einer Kombinationstherapie stieg der peak VO<sub>2</sub> dann kontinuierlich (13,5 ml/min/kg in der Evaluationsphase 3; 14,2 ml/min/kg in der Evaluationsphase 4; 16,2 ml/min/kg in der Evaluationsphase 5).

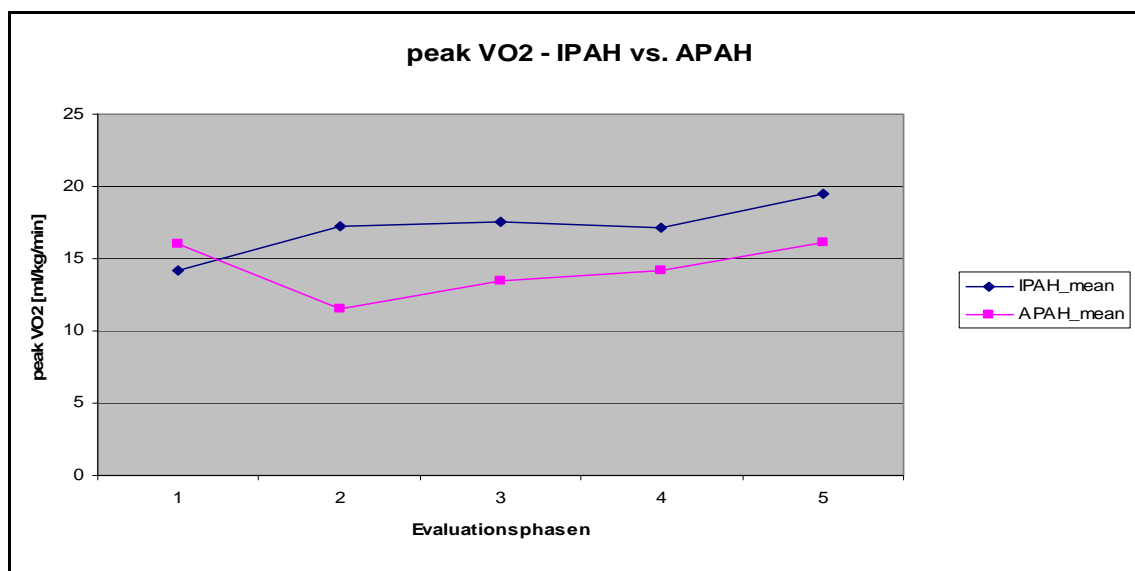


Abbildung 6: Darstellung des mittleren peak VO<sub>2</sub> [ml/min/kg] zu den jeweiligen Evaluationsphasen im Vergleich der Patientengruppen IPAH vs. APAH (kollagenoseassoziierte PAH)

#### 4.3.4 Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle

Initial betrug die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle 10,95 ml/min/kg. Zum Evaluationszeitpunkt 2, unter vorrangig medikamentöser individueller Monotherapie, hatte sich die VO<sub>2</sub> AT auf 12,2 ml/min/kg erhöht. Nach 3 Monaten Kombinationstherapie kam es verglichen mit dem Status 2 (prä – Kombi) zu einer geringen Abnahme der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle auf 11,7 ml/min/kg im Mittel und nach 6 Monaten zu einer erneuten Zunahme auf 12,8 ml/min/kg. Zum Endevaluationszeitpunkt ließ sich ein Wert von 13,4 ml/min/kg feststellen. Im Vergleich zum Ausgangspunkt (Status 1), vorrangig ohne spezifische Therapie hinsichtlich der PAH, war eine deutliche Effizienzsteigerung um 2,45 ml/min/kg zu verzeichnen. Unter angepasster Kombinationstherapie zeigte sich eine konti-

nuierliche Steigerung der prognostisch relevanten Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle.

In der Einzeldarstellung kam es bei 3 Patienten im Vergleich des Initialstatus (1) mit dem Endevaluationspunkt unter Kombinationstherapie (Status 5) zu einer verminderten O<sub>2</sub>-Aufnahme an der anaeroben Schwelle und bei n = 10 zu einer Zunahme, während beim Vergleich der Evaluationsphasen 2 und 5 bei 4 Patienten eine Abnahme und bei 9 Patienten eine Zunahme der VO<sub>2</sub> AT beobachtet wurde.

Der Wilcoxon Test erbrachte beim Vergleich der Evaluationsphase 1 und 5 ein p von 0,075 und beim Vergleich der Phasen 2 und 5 ein p von 0,31 und damit ein nicht signifikantes Ergebnis in der Steigerung der VO<sub>2</sub> AT unter Kombinationstherapie.

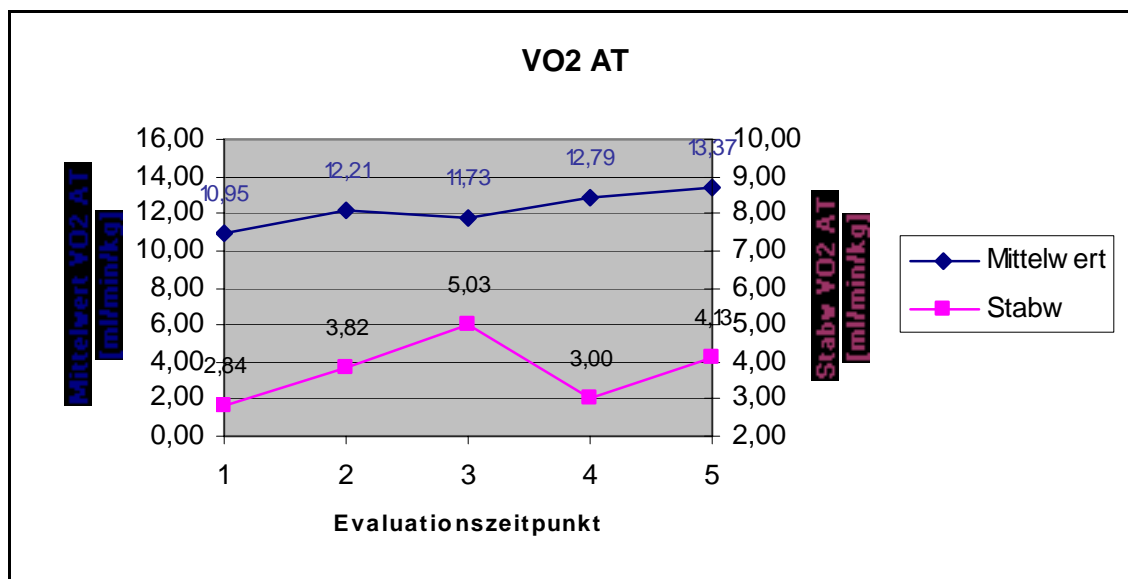


Abbildung 6: Darstellung der spiroergometrisch erhobenen Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle VO<sub>2</sub> AT [ml/min/kg] der 13 Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten als Mittelwert und Standardabweichung (Stabw)

#### 4.3.5 VE / VCO<sub>2</sub> slope

Der initiale VE / VCO<sub>2</sub> slope als Maß der Atemeffizienz lag bei 47,3 (Status 1). Am Endevaluationspunkt (Status 5) war ein gering reduzierter Slope von 45,7 zu verzeichnen. Bei 9 Patienten zeigte sich unter Kombinationstherapie eine Abnahme des Slope von der Initialphase (1) zum Endevaluationspunkt (5) und bei 4 Patienten eine Zunahme.

Beim Vergleich der Evaluationsphasen 2 und 5 kam es zu einem leichten Anstieg des Slope von 44,4 auf 45,7. Bei  $n = 7$  Patienten war der VE / VCO<sub>2</sub> slope gesunken und bei  $n = 6$  Patienten gestiegen.

Zu den Evaluationsphasen 3 und 4 (nach 3 – und 6 – monatiger Kombinationstherapie) waren im Mittel annähernd gleich gebliebene Werte um 44,5 bzw. 44,4 zu verzeichnen. Erst zum Endevaluationszeitpunkt unter Anwendung von individueller Kombinationstherapie fand sich wieder eine leicht zunehmende Verschlechterung des VE / VCO slopes.

Eine statistische Signifikanz, bezogen auf eine relevante Reduktion des Slopes unter Kombinationstherapie, war unter Anwendung des Wilcoxon Tests nicht nachzuweisen, weder beim Vergleich des Status 1 und 5 ( $p = 0,22$ ) noch bei 2 und 5 ( $p = 0,94$ ).

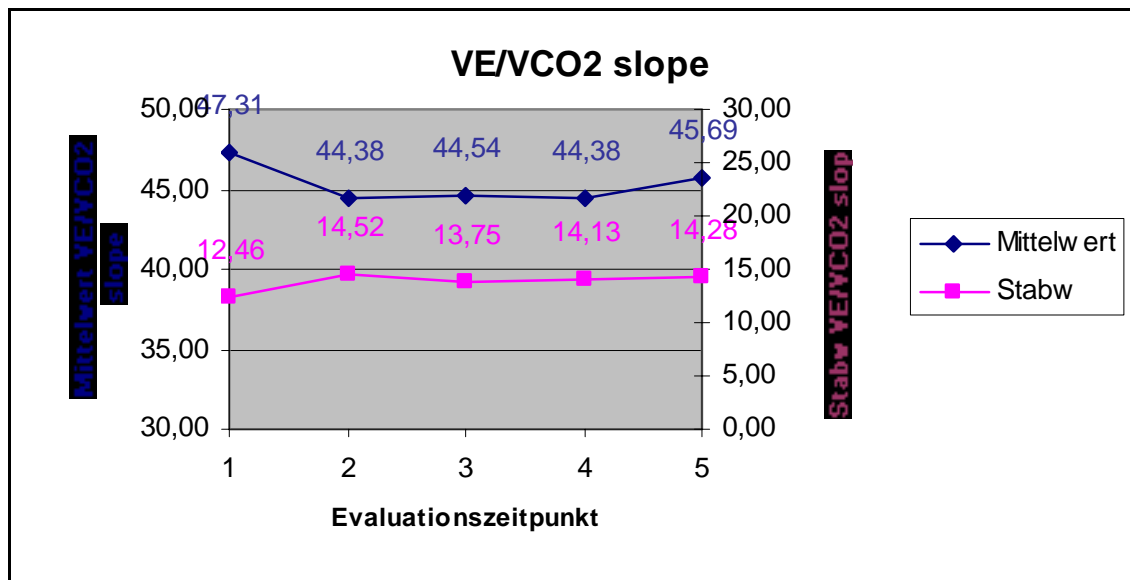


Abbildung 7: Darstellung der spiroergometrisch erhobenen ventilatorischen Effizienz VE / VCO<sub>2</sub> slope der 13 Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten als Mittelwert und Standardabweichung (Stabw)

#### 4.3.6 EQCO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle (AT)

Im Vergleich der Initialphase (Status 1) mit der Endevaluationsphase unter Kombinationstherapie (Status 5), zeichnete sich im Mittel eine Reduktion des Atemäquivalents für CO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle von 44 auf 42,7 ab. In Begutachtung des Status 2 und 5 nahm EQCO<sub>2</sub> AT im Mittel von 45,8 auf 42,7 ab. Sowohl beim Vergleich der Evaluationsphasen 1



und 5 als auch 2 und 5 hatte sich EQCO<sub>2</sub> AT unter Kombinationstherapie bei n = 9 Patienten reduziert, bei 4 Patienten stieg er an. Die Reduktion des EQCO<sub>2</sub> AT, ausgehend von der Initialphase zum Status 5, war statistisch signifikant (p = 0,04). Nach Anwendung einer individuellen Kombinationstherapie fanden sich nach 3 und 6 Monaten durchschnittlich Werte um 41,8 im Sinne einer Stabilisierungsphase. Zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie kam es zu einem erneuten Anstieg des Atemäquivalents von Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle.

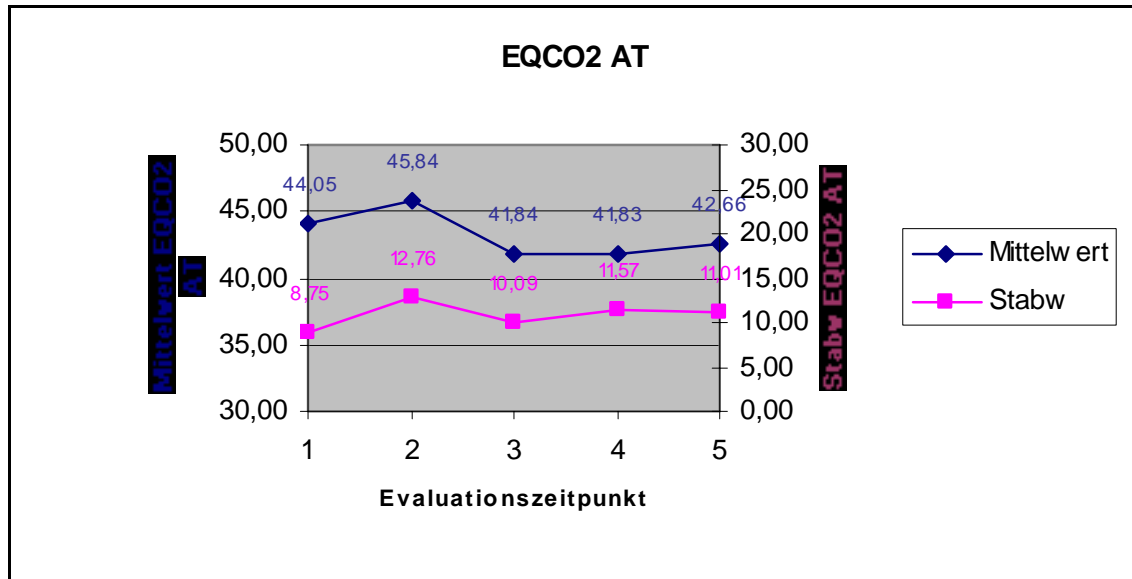


Abbildung 8: Darstellung des spiroergometrisch erhobenen Atemäquivalents für Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle EQCO<sub>2</sub> AT der 13 Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten als Mittelwert und Standardabweichung (Stabw)

#### 4.3.7 PETCO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle (AT)

PETCO<sub>2</sub> AT hatte im Mittel von 26,9 mmHg zum Status 1 auf 27,7 mmHg zum Zeitpunkt der Endevaluation unter Kombinationstherapie (Status 5) zugenommen. Bei n = 4 Patienten kam es zu einer Abnahme, bei n = 8 zu einer Zunahme und bei einem Patienten war der endexpiratorischen Partialdruck an der anaeroben Schwelle gleich geblieben. Bei einem p von 0,08 zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis in der Reduktion des PETCO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle unter Kombinationstherapie. Im Vergleich der Evaluationsphasen 2 (prä-Kombi) und 5 (Endpunkt Kombi) fand sich ein mittlerer Anstieg von 25,8 mmHg auf 27,7 mmHg. Hier zeigten 2 Patienten eine Abnahme des PETCO<sub>2</sub> an der AT. Jedoch ließ sich bei 11 Patienten eine Zunahme erkennen. Nach 3 Monaten individueller Kombinationstherapie

betrug PETCO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle im Mittel 27,6 mmHg und nach 6 Monaten 27,3 mmHg. Es fanden sich also wieder annähernd gleiche Werte im Sinne einer Stabilisierungsphase.

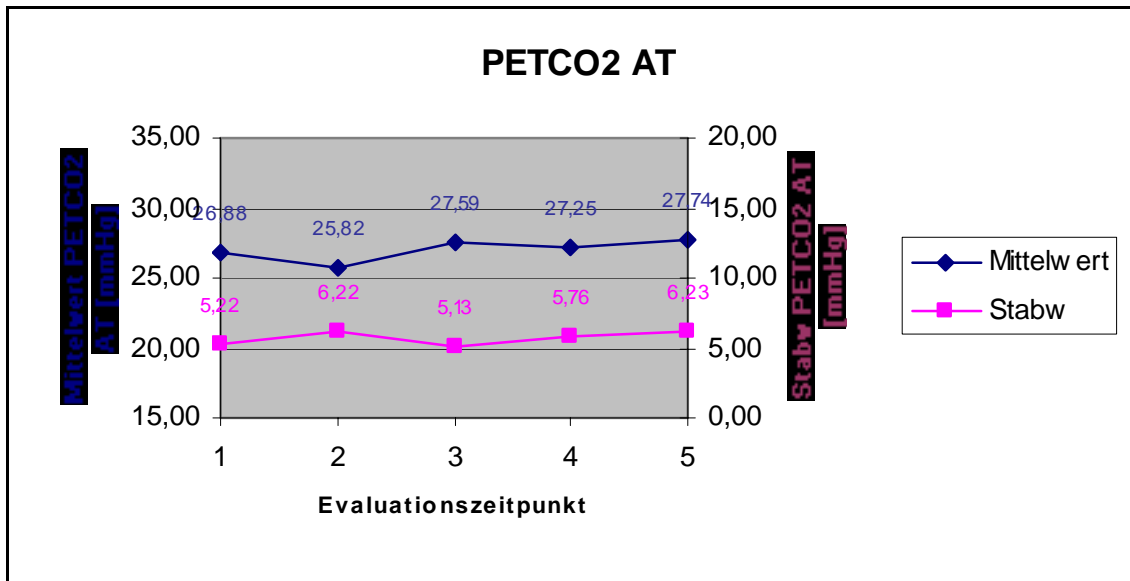


Abbildung 9: Darstellung des spirometrisch erhobenen endexpiratorischen Partialdrucks von Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle PETCO<sub>2</sub> AT [mmHg] der 13 Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten als Mittelwert und Standardabweichung (Stabw)

#### 4.3.8 Maximaler Sauerstoffpuls

Der initiale maximale O<sub>2</sub> – Puls ergab einen Wert von 7,3 ml/beat. Zum Status 2 betrug dieser 7,8 ml/beat. Unter Anwendung von individueller Kombinationstherapie war der maximale Sauerstoffpuls im Mittel von 7,8 ml/beat nach 3 Monaten auf 8,4 ml/beat nach 6 Monaten angestiegen. Zum Endevaluationszeitpunkt unter Anwendung von individueller Kombinationstherapie liess sich ein weiterer Anstieg auf 10 ml/beat nachweisen.

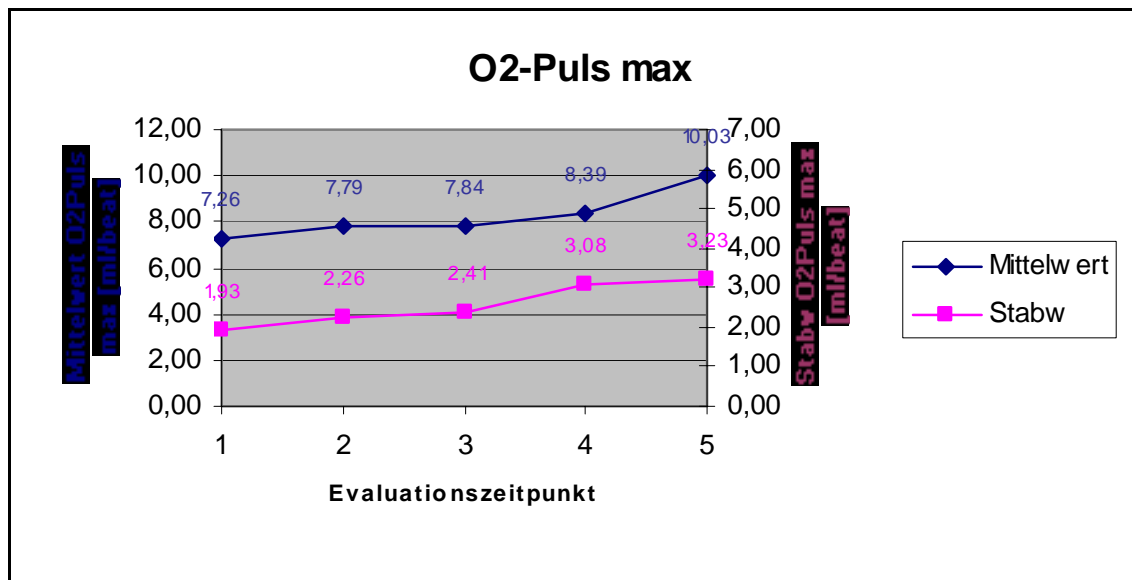


Abbildung 10: Darstellung des spiroergometrisch erhobenen maximalen Sauerstoffpulses O2 – Puls max [ml/beat] der 13 Patienten zu den jeweiligen Evaluationszeitpunkten als Mittelwert und Standardabweichung (Stabw)

Im Mittel ist der maximale Sauerstoffpuls von initial 7,3 ml/beat (Status 1) auf 10 ml/beat zum Endevaluationspunkt unter Kombinationstherapie (Status 5) gestiegen. Darunter waren 3 Patienten bei denen der maximale O2 – Puls abgenommen hat. Bei  $n = 10$  hat er zugenommen. Unter Anwendung des Wilcoxon Tests ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme des maximalen O2 – Pulses ( $p = 0,006$ ) unter Kombinationstherapie (Status 5) im Vergleich zu der Initialphase (Status 1). Zum Evaluationspunkt 2, also vor dem Beginn einer Kombinationstherapie, betrug der maximale Sauerstoffpuls im mittleren Durchschnitt 7,8 ml/beat und war zum Zeitpunkt der Endevaluation unter Kombinationstherapie auf 10 ml/beat gestiegen. Im Vergleich dieser beiden Evaluationsphasen kam es im Verlauf bei  $n = 2$  Patienten zu einer Abnahme des maximalen O2 – Pulses und bei 11 Patienten zu einer Zunahme. Auch hier lies sich ein statistisch signifikantes Ergebnis konstatieren ( $p = 0,02$ ).

#### 4.4 Hämodynamische Prognoseparameter

Hat sich unter Einsatz einer angepassten Kombinationstherapie die Hämodynamik verbessert bzw. stabilisiert? Um dazu eine Aussage machen zu können, erfolgte bei einer Untergruppe der untersuchten Patienten die Beurteilung der mittels Rechtsherzkatheters erhobenen hämodynamischen Prognoseparameter: Mittlerer rechtsatrialer Druck (RAPmean in mmHg), systolischer (PAPs in mmHg) bzw. mittlerer pulmonalarterieller Druck (PAPm in mmHg), pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR in WE), Cardiac output (CO in l/min) bzw. Cardiac Index (CI in l/min/m<sup>2</sup>) sowie der pulmonalarteriellen Sättigung (PAO2 Sätt. in Vol%), mit dem Ziel diese Parameter in einen Bereich zu bringen und zu halten, der mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist.

Die Beurteilung erfolgte zum Zeitpunkt der Erstevaluation (Initialwerte) und unter laufender Kombinationstherapie. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick der hämodynamischen Parameter mit einer Darstellung der Mittelwerte, des Medians, der Standardabweichung und des Standardfehlers des Mittelwertes.

	RAPmean [mmHg]	PAPs [mmHg]	PAPm [mmHg]	PVR [WE]	CO [l/min]	CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	PAO2Sätt [Vol%]
Median	5,5	92,5	59,5	15,7	3,2	1,8	60,0
Mittelwert	8,7	89,4	56,8	14,9	3,4	1,9	61,7
Standardabweichung	7,8	19,3	12,4	5,2	0,9	0,5	7,9
Standardfehler des Mittelwertes	2,5	5,6	3,6	1,5	0,3	0,1	2,3

**Tabelle 10: Darstellung der im Rechtsherzkatheter erhobenen Initialwerte (n = 12 Patienten)**

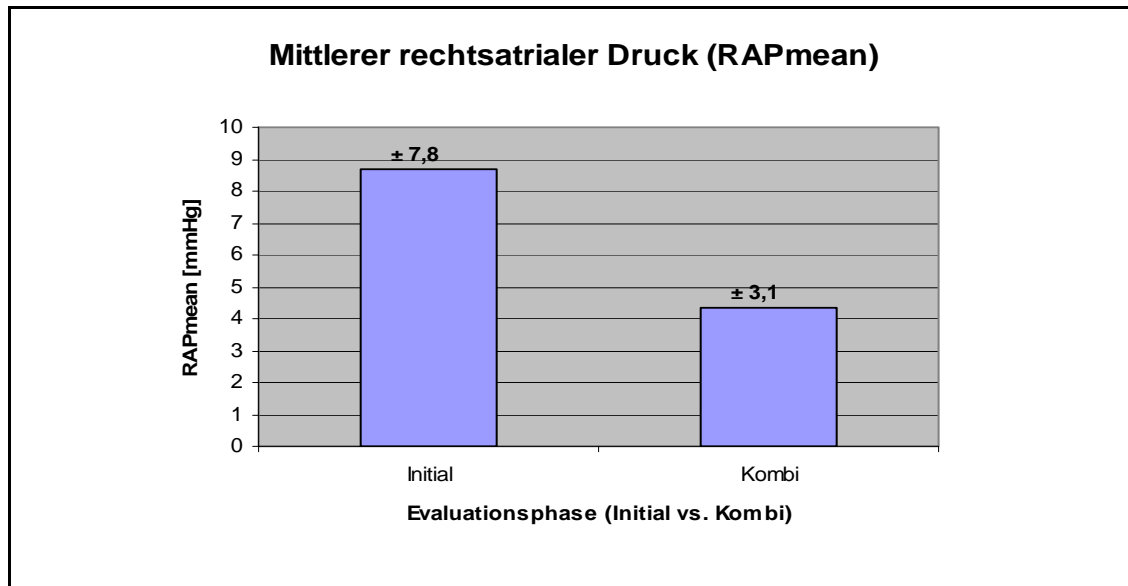
	RAPmean [mmHg]	PAPs [mmHg]	PAPm [mmHg]	PVR [WE]	CO [l/min]	CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	PAO2Sätt [Vol%]
Median	3,0	69,0	44,0	9,3	3,4	1,9	64,0
Mittelwert	4,3	69,8	44,4	8,8	4,1	2,3	68,4
Standardabweichung	3,1	20,7	10,8	4,8	1,5	0,8	8,4
Standardfehler des Mittelwertes	1,0	6,9	3,6	1,6	0,5	0,3	2,8

**Tabelle 11: Darstellung der im Rechtsherzkatheter erhobenen Werte unter Kombinationstherapie (n = 9 Patienten)**

---

#### 4.4.1 Invasiver mittlerer rechtsatrialer Druck

Zum Zeitpunkt der Erstevaluation zur Erlangung initialer Werte betrug der RAPmean 8,7 mmHg und konnte unter Anwendung von Kombinationstherapie auf 4,3 mmHg gesenkt werden. Insgesamt gelang also annähernd eine Halbierung des mittleren rechtsatrialen Drucks. Die Reduktion des RAPmean ist jedoch nicht statistisch relevant ( $p = 0,34$ ).



**Abbildung 11:** Darstellung der Mittelwerte des mittleren rechtsatrialen Drucks RAPmean [mmHg] im Verlauf (Initial vs. Laufende Kombinationstherapie) sowie der Standardabweichung ( $\pm$ )

#### 4.4.2 Invasiver systolischer pulmonalerarterieller Druck

Initial betrug der systolische PAP im Mittel 89,4 mmHg. Dieser konnte unter Kombinationstherapie im Mittel auf 69,8 mmHg gesenkt werden. Unter Anwendung des Wilcoxon Tests ergab sich bei einem  $p$  von 0,066 kein statistisch signifikantes Ergebnis, jedoch ist unter Anwendung von Kombinationstherapie eine Tendenz zu einer relevanten Reduktion zu verzeichnen.

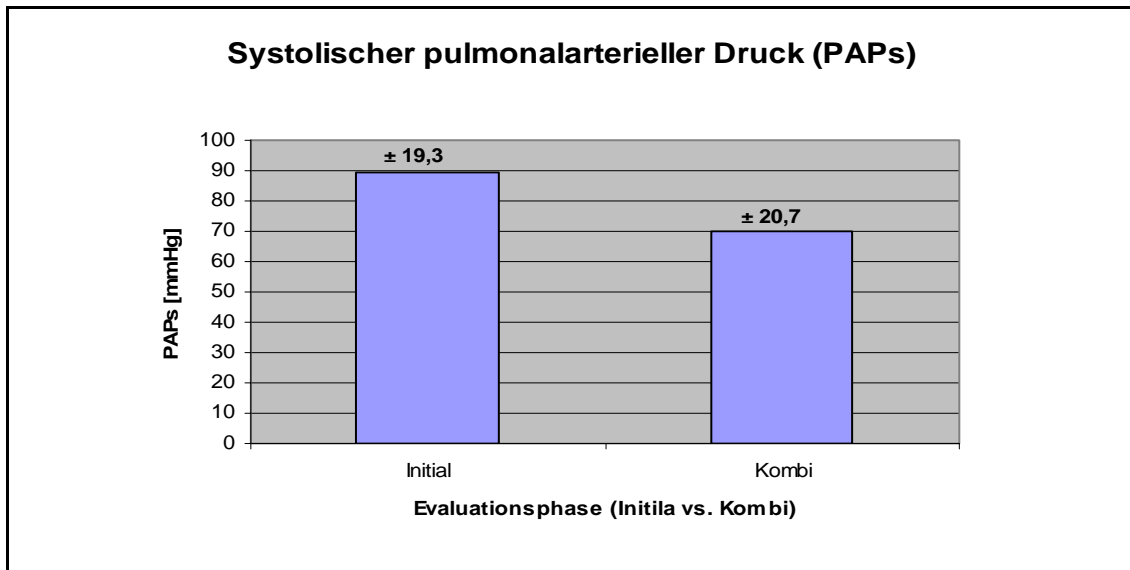


Abbildung 12: Darstellung der Mittelwerte des systolischen pulmonalarteriellen Drucks PAPs [mmHg] im Verlauf (Initial vs. Laufende Kombinationstherapie) sowie der Standardabweichung ( $\pm$ )

#### 4.4.3 Invasiver mittlerer pulmonalarterieller Druck

Initial betrug der PAPm im Mittel 56,8 mmHg. Dieser konnte unter Kombinationstherapie auf 44,4 mmHg gesenkt werden. Die Reduktion des PAPm ist bei einem p von 0,049 unter Anwendung des Wilcoxon Tests statistisch signifikant.

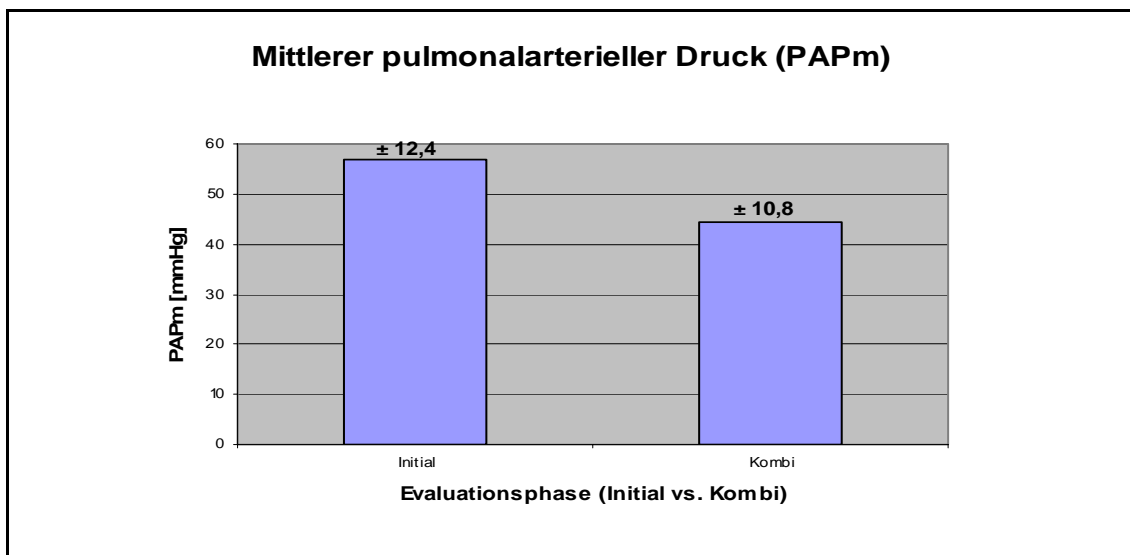
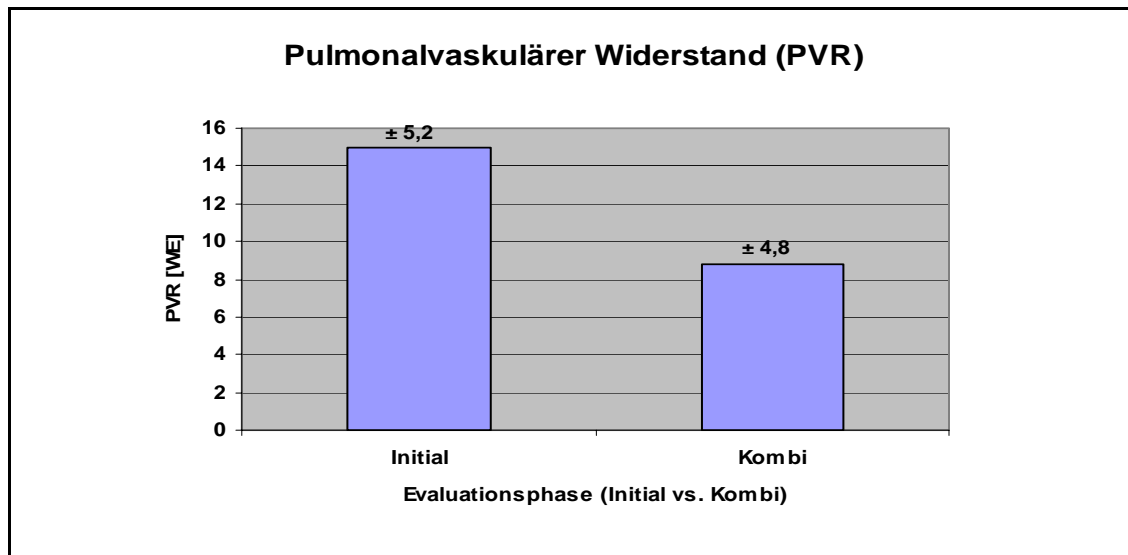


Abbildung 13: Darstellung der Mittelwerte des mittleren pulmonalarteriellen Drucks PAPm [mmHg] im Verlauf (Initial vs. Laufende Kombinationstherapie) sowie der Standardabweichung ( $\pm$ )

---

#### 4.4.4 Invasiver pulmonalvaskulärer Widerstand

Initial betrug der PVR im Mittel 14,9 WE. Unter Kombinationstherapie konnte eine Reduktion auf 8,8 WE erzielt werden. Die Reduktion ist bei einem p von 0,008 als statistisch signifikant zu werten.



**Abbildung 14:** Darstellung der Mittelwerte des pulmonalvaskulären Widerstandes PVR [WE] im Verlauf (Initial vs. Laufende Kombinationstherapie) sowie der Standardabweichung (±)

#### 4.4.5 Invasiver Cardiac Output

Initial fand sich ein „Cardiac Output“ von 3,4 l/min und unter Kombinationstherapie ein Wert von 4,1 l/min. Unter Anwendung des Wilcoxon Tests ergab sich bei einem p von 0,086 kein statistisch signifikantes Ergebnis, jedoch ist ein Trend zu einer relevanten Steigerung gegeben.

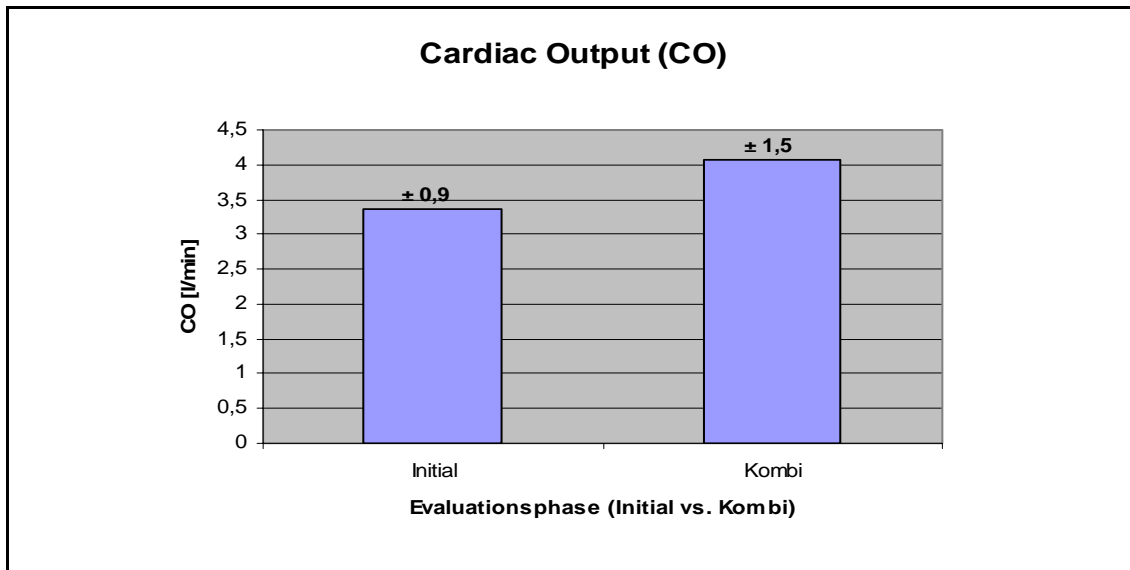


Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte des Cardiac Output CO [l/min] im Verlauf (Initial vs. Laufende Kombinationstherapie) sowie der Standardabweichung (±)

#### 4.4.6 Invasiver Cardiac Index

Initial betrug der Cardiac Index 1,9 l/min/m<sup>2</sup>. Unter Kombinationstherapie ließ sich der Cardiac Index auf 2,3 l/min/m<sup>2</sup> steigern. Die Steigerung des Cardiac Index ist bei einem p – Wert von 0,066 nicht statistisch signifikant (nach Wilcoxon).

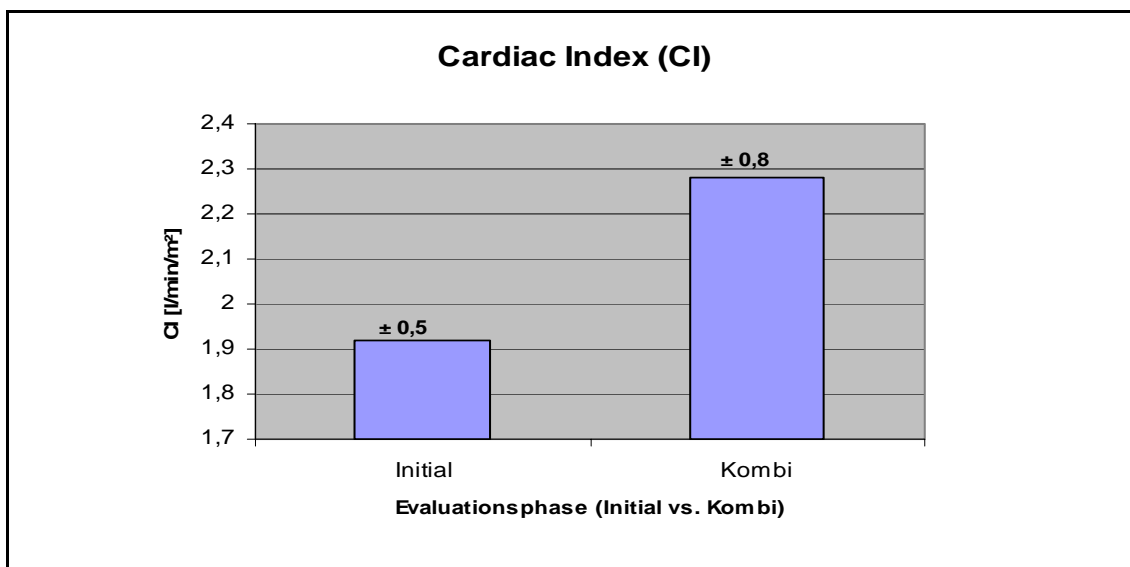


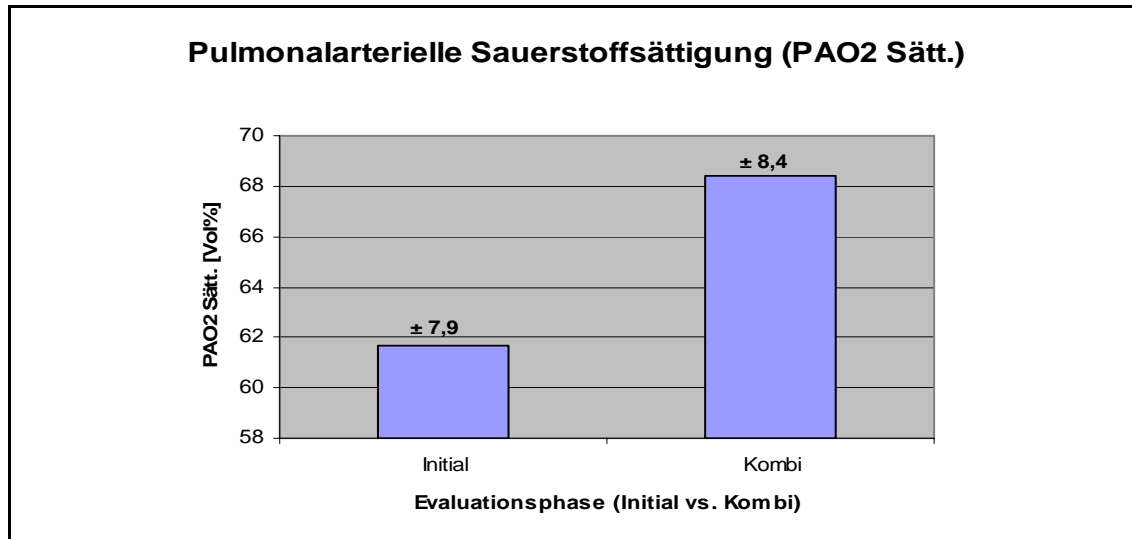
Abbildung 16: Darstellung der Mittelwerte des Cardiac Index CI [l/min/m<sup>2</sup>] im Verlauf (Initial vs. Laufende Kombinationstherapie) sowie der Standardabweichung (±)



---

#### 4.4.7 Invasive pulmonalarterielle Sättigung

Initial lag die PAO<sub>2</sub> Sättigung bei 61,7 Vol%. Unter Kombinationstherapie erfolgte ein statistisch signifikanter ( $p = 0,02$ ) Anstieg auf 68,4 Vol%.



**Abbildung 17:** Darstellung der Mittelwerte der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung PAO<sub>2</sub> Sätt. [Vol%] im Verlauf (Initial vs. Laufende Kombinationstherapie) sowie der Standardabweichung ( $\pm$ )

#### 4.5 Überlebensanalyse

Zum Evaluationspunkt 1 (initial) lag das durchschnittliche Alter bei  $52 \pm 15$  (Stabw) Jahren, zum Evaluationspunkt 2 (vor Beginn der Kombinationstherapiephase) bei  $53,2 \pm 15$  Jahren und nach ca. 3 Monaten Kombinationstherapie bei  $53,6 \pm 14,6$  Jahren nach 6 Monaten Kombinationstherapie bei  $54 \pm 14,6$  Jahren und zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie bei  $56 \pm 15$  Jahren. Alle Patienten haben bis zum Endevaluationszeitpunkt überlebt und benötigten auch keine (Herz)- Lungentransplantation. Bis auf einen Patienten konnte eine intravenöse Langzeittherapie abgewendet werden. Unter individueller Kombinationstherapie konnte im Durchschnitt vom Initialevaluationszeitpunkt bis zum Endevaluationszeitpunkt ein ereignisfreies Intervall hinsichtlich des Überlebens von annähernd 4 Jahren gesichert werden.

---

## 5 Diskussion

In Anlehnung an eine geforderte zielorientierte Behandlungsstrategie erfolgte die Beurteilung prognostisch relevanter Parameter mit dem Hintergrund, so lange mit einer individuell angepassten Kombinationstherapie zu behandeln, bis gewünschte prognostisch günstige Bereiche erreicht werden. Es gilt zu diskutieren, ob unter Anwendung einer angepassten Kombinationstherapie solche Therapieziele erreichbar sind und darüber eine langfristige Stabilisierung realisiert werden kann. In diesem Rahmen wurden die funktionelle NYHA Klasse, der systolische pulmonalarterielle Druck, spiroergometrisch erhobene Parameter der kardio-pulmonalen Belastbarkeit sowie relevante invasive hämodynamische Parameter untersucht. Im Besonderen wurde auf den systolischen PAP eingegangen und geschaut, ob eine Drucksenkung  $\leq 50$  mmHg erreicht werden konnte, da eine effiziente Reduktion am relevantesten für eine langfristige Stabilisierung der rechtsventrikulären Funktion und damit des Überlebens erscheint.

### 5.1 NYHA Klasse

Die funktionelle Klasse (NYHA) ist ein starker Prädiktor des Überlebens. Aus der Literatur ist bekannt, dass Patienten mit der NYHA Klasse 4 ein hohes Risiko aufweisen, die nächsten 6 Monate nicht zu überleben [72]. In einer Studie von McLaughlin et al. bei Patienten mit IPAH, die kontinuierlich mit Epoprostenol behandelt wurden, ist die Langzeitüberlebensrate untersucht worden. Patienten der NYHA Klasse 1 und 2 hatten eine 3 – Jahresüberlebensrate von 89 %, Patienten der NYHA Klasse 3 von 62 % und die in der NYHA Klasse 4 von 0 % [74]. Eine Verbesserung der prognostisch relevanten funktionalen Klasse sollte also ein wesentliches Ziel in der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie sein.

Zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie befand sich in der von mir untersuchten Gruppe kein Patient in der als prognostisch sehr schlecht geltenden NYHA Klasse 4 (n = 4 Patienten mit NYHA Klasse 3, n = 7 Patienten mit NYHA Klasse 2 und 2 Patienten in der NYHA Klasse 1). Im Vergleich des initialen Evaluationspunktes (Status 1) mit dem Endevaluationspunkt (Status 5) hatten 10 Patienten eine Verbesserung der NYHA Klasse erreicht. Drei Patienten zeigten gleich bleibende Werte im Bereich der NYHA Klasse 3.

---

Interessanterweise zeigte die Verbesserung der NYHA Klasse im Verlauf unter individueller Kombinationstherapie ein konkordantes Verhalten zu den anderen prognostischen Parametern wie z. B. dem systolischen PAP, der Sauerstoffaufnahme unter Belastung und dem maximalen Sauerstoffpuls. Es fanden sich annähernd gleiche mittlere Werte zum Evaluationspunkt nach 3 und 6 Monaten Kombination (Stabilisierungsphase) mit einer Verbesserung zum Endevaluationszeitpunkt unter angepasster Kombinationstherapie.

Auch in der Literatur findet sich eine Korrelation der Reduktion der NYHA Klasse mit Verbesserung anderer prognostischer Parameter. In der „STEP – Studie“ [120] erfolgte die Kombination von Bosentan und inhalativem Iloprost vs. Placebo. Diese zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des NYHA Stadiums, Senkung des PAP und eine Verzögerung der klinischen Verschlechterung unter Kombination.

Unter dem prognostischen Aspekt, jedoch auch im Hinblick auf einen Zusammenhang von gebessertem Befinden und erhöhter Patientencompliance, insbesondere bei der Anwendung einer Therapie mit mehreren Medikamenten, ist das Erzielen einer adäquaten NYHA Klasse essentiell. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit reduziertem Leidensdruck die Therapie nicht nur besser physisch und psychisch tolerieren, sondern auch hinsichtlich einer Langzeitbehandlung besser kooperieren.

## 5.2 Systolischer pulmonalarterieller Druck

Neben der funktionellen Klasse ist die rechtsventrikuläre Funktion für den klinischen Schweregrad und das Überleben bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie entscheidend [97]. Die pulmonale Hypertonie ist durch einen erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand charakterisiert. Dieser führt durch eine erhöhte Nachlast mit Steigerung des RVPS (= PAPs) zu einer Verschlechterung der Funktion des rechten Herzens [143].

Wie bereits beschrieben liefert die Abschätzung der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit relativ einfach den RVPS bzw. den systolischen pulmonalarteriellen Druck [29; 35]. Der Grad der Regurgitation an der Trikuspidalklappe ist als möglicher Marker von rechtsventrikulärem Versagen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie beschrieben [35]. Der RVPS gilt somit indirekt als nicht invasiver Index der rechtsventrikulären Funktion [87; 98].

---

Der rechte Ventrikel ist in seiner Fähigkeit, systolische Druckwerte von  $> 45$  mmHg dauerhaft zu tolerieren, eingeschränkt [96]. Auch aus der Kinderkardiologie ist bekannt, dass eine chronische Erhöhung des systolischen rechtsventrikulären Drucks über ungefähr 50 mmHg (im Rahmen von Pulmonalstenosen) zu einer manifesten Rechtsherzdekompensation führen kann [72, S. 1487].

Als Reaktion auf einen chronisch erhöhten PAP hypertrophiert der rechte Ventrikel, der Wandspannungsstress steigt (mit verminderter Perfusion und erhöhtem O<sub>2</sub> – Verbrauch). Letztendlich kommt es zu einer Dilatation des rechten Ventrikels mit Verschiebung des Septums in Richtung linker Ventrikel und somit zu einer reduzierten Dehnbarkeit des linken Ventrikels. Es resultiert eine verminderte diastolische Füllung (LVEDV reduziert) und ggf. eine Abnahme des Schlagvolumens (LVEF) [81; 85; 87]. Das Herzzeitvolumen lässt sich unter Belastung nur noch minimal steigern und das Mortalitätsrisiko steigt [72; 85; 86; 87].

Bei längerfristig erhöhtem Druck dekompenziert dann der rechte Ventrikel [96; 109]. Das Eintreten eines klinischen Rechtsherzversagens (Dekompensation) ist mit einer schlechten Prognose assoziiert und als limitierender Faktor bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu sehen [72]. Eine Senkung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks auf Werte  $\leq 50$  mmHg ist somit prognostisch günstig. Unser Ziel war es demnach, so lange zu kombinieren und ggf. individuell anzupassen, bis diese Druckwerte erreicht sind.

Unter Anwendung von Kombinationstherapie konnte eine relevante Reduktion des systolischen pulmonalarteriellen Drucks erreicht werden. Verglichen mit dem Initialevaluationspunkt zeigte sich zum Endevaluationspunkt unter individueller Kombinationstherapie eine statistisch annähernd relevante Drucksenkung ( $p = 0,054$ ) und verglichen mit dem Status 2, Evaluation vor dem Beginn der Kombinationstherapiephase, eine statistisch eindeutig relevante Reduktion des systolischen PAP ( $p < 0,05$ ). Unter Anwendung von Kombinationstherapie gelang im Mittel eine Drucksenkung von initial 71 mmHg (Status 1) auf 56 mmHg (Status 5) und damit eine deutliche Annäherung an den Druckwertebereich, den der rechte Ventrikel längerfristig tolerieren kann.

Eine geforderte Drucksenkung  $\leq 50$  mmHg (prognostisch günstiger Bereich) gelang bei  $n = 6$  Patienten unter Anwendung von Kombinationstherapie (Respondergruppe). Im Vergleich zu der Nonrespondergruppe liess sich der PAPs zum Endevaluationszeitpunkt im Mittel fast

---

halbieren. Bei den restlichen 7 Patienten konnte zum Endevaluationszeitpunkt eine relevante Drucksenkung unter Anwendung von Kombinationstherapie in den beschriebenen prognostisch günstigen Bereich nicht realisiert werden (Nonresponder bezüglich einer Drucksenkung  $\leq 50$  mmHg). Jedoch gilt zu berücksichtigen, dass bis auf Patient Nr. 2 und 12 keiner der Patienten eine relevante Druckverschlechterung im Vergleich zu einer Behandlungsphase ohne Kombinationstherapie erfahren hat.

Es zeigte sich, dass die Patienten bei denen mit Anwendung von Kombinationstherapie eine Drucksenkung  $\leq 50$  mmHg (Respondergruppe) erreicht werden konnte bereits initial niedrigere Druckwerte hatten. Diese Patienten waren bei Diagnosestellung deutlich jünger (im Mittel 45 Jahre vs. 57 Jahre (Nonresponder)), benötigten später eine Kombinationstherapie (Responder im Durchschnitt nach 16 Monaten vs. 10 Monaten bei den Nonrespondern), erhielten bis auf einen Patienten eine zweifache Kombinationstherapie (vorrangig Endothelinrezeptorantagonisten plus Calciumantagonisten). Bei den Nonrespondern wurde bei  $n = 3$  Patienten mit einer dreifachen Kombination und bei den restlichen 4 Patienten mit einer zweifachen Kombination behandelt. Der Bedarf an zusätzlichen Basistherapeutika war bei der Nonrespondergruppe erheblich höher. Ausserdem liess sich herausarbeiten, dass der peak VO<sub>2</sub> in seinem Verhalten und die funktionelle NYHA Klasse mit dem PAPs korrelierte. Auch hier fanden sich zum initialen Evaluationszeitpunkt und zum Endevaluationszeitpunkt bessere Werte als in der Nonrespondergruppe.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit noch nicht so weit fortgeschrittener Krankheit (jünger, mit niedrigeren Druckwerten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, geringem Verbrauch an zusätzlichen Basistherapeutika) von einer medikamentösen Kombinationstherapie hinsichtlich einer prognostisch relevanten Drucksenkung (PAPs  $\leq 50$  mmHg) profitieren und sogar eine weniger ausgedehnte Kombinationstherapie benötigen.

In der Literatur wird bereits auf einen möglichen prognostisch bedeutsamen Zusammenhang zwischen der Mortalität und initial geringeren Druckwerten bzw. weniger pathologisch veränderten hämodynamischen Parameter hingewiesen [38, 134].

Dass es durch den kombinierten Einsatz von Medikamenten bei pulmonaler Hypertonie zu einer additiven Wirkung, insbesondere mit positiver Auswirkung auf die rechtsventrikuläre Funktion, kommt zeigte auch die Arbeitsgruppe um Itoh et al. Sie untersuchten die Wirkung der Kombination von oralem Sildenafil und Beraprost am Rattenmodell bei Monocrotaline-

---

induzierter pulmonaler Hypertonie. In der Kombination kam es unter additivem Effekt (höhere und länger anhaltende cAMP- und cGMP- Level) zu einer deutlicheren Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik (mit relevanter Senkung des rechtsventrikulären systolischen Drucks) als unter alleiniger Applikation der Medikamente. Histologisch zeigte sich unter Kombination eine stärkere und günstigere Beeinflussung des pulmonalen / vaskulären Remodellings. Ferner überlebten alle (100%) mit Kombination (Sildenafil + Beraprost) behandelten Ratten im Gegensatz zu den Vergleichsgruppen die sechswöchige Nachkontrollphase [139].

Ein Erklärungsansatz für die positive additive Wirkung findet sich in dem Wirkungsspektrum von Sildenafil. Wie auch die Arbeitsgruppe um Schalchter et al. [140] zeigte, beeinflusst Sildenafil nicht nur den cGMP – Weg, sondern auch den cAMP – Signalweg, indem es u. a. als Phosphodiesteraseinhibitor den Abbau der oben genannten zyklischen Nukleotide (second messenger) vermindert und so zu einer verlängerten endogenen Vasodilatation beiträgt. Da Prostanoiden (wie z. B. Iloprost, Beraprost) auch über die Beeinflussung zyklischer Nukleotide ihre gefäßrelaxierende Wirkung ausüben, potenzieren sich die vasodilatierenden Effekte beider Medikamente (verlängerte / verstärkte Wirksamkeit).

An dieser Stelle soll auf weitere Interaktionen zwischen den Medikamentengruppen, z. B. bei der häufig kombinierten Anwendung von Sildenafil mit Bosentan (ETRA), hingewiesen werden. Bosentan kann die Plasmakonzentration von Sildenafil bei kombinierter Anwendung (um bis zu 60%) durch Cytochrom P450 (cyp) 3A4 – Induktion senken [105; 121] und somit die Wirkung reduzieren. Umgekehrt kann Sildenafil zu einer Verstärkung des Bosentanplasmaspiegels führen, was theoretisch zu einer verstärkten Hepatotoxizität führen könnte. Da Sildenafil zum Studienzeitpunkt noch relativ neu in der Anwendung zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie war, lag zur Pharmakokinetik und Medikamenteninteraktion noch kein allumfassendes Wissen vor. Eine Reduktion dieser Medikamenteninteraktion könnte unter Anwendung der selektiveren Endothelinantagonisten (wie Sitaxentan oder Ambrisentan) in Kombination mit Sildenafil erreicht werden, da diese weniger oder bisher keine relevanten Interaktion mit Cytochrom P450 zeigen [137]. In folgenden Studien wird angeraten, auf Medikamenteninteraktion strengsten zu achten und dies bei der Dosierung sowie der Medikamentenauswahl zu berücksichtigen.

---

Obwohl der für die Kompensationsfähigkeit relevante RVPS im Klinikalltag schnell, einfach und v. a. nicht invasiv bestimmt werden kann, ist jedoch auch darauf hinzuweisen, dass selbst bei korrekter Abschätzung des systolischen rechtsventrikulären Drucks aus der alleinigen Interpretation des Druckwertes keine endgültige Aussage hinsichtlich des Überlebens gestellt werden sollte [35; 41; 87]. Hierzu müssen weitere prognostische Parameter und die klinische Gesamtsituation hinzugezogen werden.

### 5.3 Spiroergometrische Prognoseparameter

Mit dem Hintergrund weitere objektivierbare Parameter für die Gesamtevaluation des Langzeitüberlebens unter individueller Kombinationstherapie zu gewinnen, wurden spiroergometrische Prognoseparameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit erhoben. Ich orientierte mich an einer zielorientierten Behandlungsstrategie unter Betrachtung prognostisch relevanter Parameter, die auch in den gängigen Leitlinien empfohlen wird. Hoepfer et al. demonstrierten, dass eine zielorientierte Behandlungsstrategie unter Anwendung von Kombinationstherapie mit Bosentan, Sildenafil und Ilomedin (inhalativ) akzeptable Langzeitergebnisse bei Patienten mit schwerer PAH liefert. Als Zielwerte wurden hier folgende, bereits etablierte, prognostische Werte der kardiopulmonalen Belastbarkeit definiert: 6 – Minutengehstrecke > 380 m, peak VO<sub>2</sub> > 10.4 ml/min/kg und maximaler systolischer Blutdruck unter Belastung > 120 mmHg. Zusätzlich konnte die Anwendung intravenöser Prostaglandine (z.B. Iloprost) und die Notwendigkeit einer Lungentransplantation reduziert werden [40, 122].

#### **PeakVO<sub>2</sub>**

Bei der beschriebenen Patientengruppe der vorliegenden Arbeit gelang es, die maximale Sauerstoffsättigung unter Anwendung von Kombinationstherapie durchschnittlich auf 18,9 ml/min/kg zu steigern. Im Vergleich der Initialphase (Status 1) mit dem Endevaluationspunkt unter Anwendung von Kombinationstherapie (Status 5), zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme des peak VO<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ). Die maximale Sauerstoffaufnahme unter Kombinationstherapie liegt damit deutlich über den in der Literatur beschriebenen prognostisch kritischen Schwellenwerten von 10,4 ml/min/kg und von 14 ml/min/kg. Bei Unterschreiten des kritischen Schwellenwertes von 10,4 ml/min/kg besteht ein hohes Risiko die nächsten 12 Monate nicht zu überleben (Hochrisikogruppe) [40]. Der Schwellenwert von 14 ml/min/kg ist der in der Literatur beschriebene Wert, ab dem eine Transplantation empfohlen wird [76 – 78] und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht [89; 93]. Beide Schwellenwerte wurden unter An-

---

wendung von Kombinationstherapie deutlich überschritten. Unter Fokussierung der prognostischen Relevanz des peak VO<sub>2</sub> ist bei der beschriebenen Patientengruppe unter Anwendung von individueller Kombinationstherapie von einer erhöhten Überlebenschance (mindestens die nächsten 12 Monate zu überleben) auszugehen.

Bei der Betrachtung der spiroergometrisch erhobenen Ergebnisse, zeigt sich ein korrelierendes Verhalten des peak VO<sub>2</sub> zu dem echokardiographisch erhobenen systolischen pulmonalarteriellen Druck während der Therapiephase unter Kombinationstherapie. Nach ca. 3 – und 6 – monatiger Anwendung einer individuellen Kombinationstherapie wies der peak VO<sub>2</sub> (16,9 ml/min/kg nach 3 Monaten; 16,7 ml/min/kg nach 6 Monaten) und der systolische PAP (64,8 mmHg nach 3 Monaten; 65,4 mmHg nach 6 Monaten) jeweils annähernd gleiche mittlere Werte im Sinne einer Stabilisierungsphase auf. Zum Endevaluationszeitpunkt stieg der peak VO<sub>2</sub> (18,9 ml/kg/min) und sank der systolische PAP (56,4 mmHg) jeweils in Richtung eines prognostisch günstigeren Bereiches.

#### **VO<sub>2</sub> AT**

Gitt et al. konnten aufzeigen, dass eine Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle < 11 ml/min/kg bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bedeutet [89; 94]. Unter Anwendung von individueller Kombinationstherapie gelang es, bei unserem Patientenkollektiv die Sauerstoffaufnahme im Bereich der anaeroben Schwelle oberhalb des kritischen Grenzwertes von 11 ml/min/kg, also in einem prognostisch günstigen Bereich, zu etablieren. Initial betrug die Sauerstoffaufnahme (Status 1) im Mittel 10,95 ml/min/kg und befand sich damit in einem prognostisch ungünstigen Bereich. Unter Kombinationstherapie kam es zu einer kontinuierlichen Zunahme der VO<sub>2</sub> AT. Nach 3 Monaten individueller Kombinationstherapie betrug die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle 11,7 nach 6 Monaten 12,8 und zum Endevaluationspunkt 13,4 ml/min/kg.

Insgesamt hat die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle einen höheren prädiktiven Wert als peak VO<sub>2</sub>, da diese weniger motivationsabhängig und fehleranfällig ist [78; 79]. Bei der Bestimmung des peak VO<sub>2</sub> besteht eine Fehlermöglichkeit (zu niedrige Werte) durch einen vorzeitigen Belastungsabbruch [89, S. 168]. Aus diesem Grunde ist es auch im klinischen Alltag angeraten, VO<sub>2</sub> AT neben peak VO<sub>2</sub> mit anzugeben.



---

### **VE / VCO<sub>2</sub> slope**

Bei der untersuchten Patientengruppe gelang unter Kombinationstherapie keine relevante Reduktion des VE / VCO<sub>2</sub> slope unter die kritische Grenze von 35. VE / VCO<sub>2</sub> slope – Werte > 35 sind mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert [89]. Jedoch zeigte sich auch keine Verschlechterung im Vergleich zu der Initialphase (Status 1). Die mittleren initialen Werte lagen bei 47. Unter Kombinationstherapie ließen sich Werte um 44 bis 46 ermitteln.

Hoepfer et al. verweisen auf eine relevante Reduktion des VE / VCO<sub>2</sub> slopes unter kombinierter Anwendung von Bosentan mit nonparenteralen Prostanoiden nach 3 Monaten. Es gilt zu bedenken, dass mein Endevaluationszeitpunkt im Mittel jedoch bei 31 Monaten lag.

### **EQ CO<sub>2</sub> AT**

Der in der Literatur angegebene Grenzwert für den Normalbereich liegt bei  $29,1 \pm 4,3$  [89] bzw. bei 25 (bis 30) an der anaeroben Schwelle [146, S.96]. Patienten mit fortgeschrittener pulmonaler Hypertonie haben für gewöhnlich ein erhöhtes Atemäquivalent für CO<sub>2</sub> (an der anaeroben Schwelle), d. h. es ist laut Definition mehr Atemvolumen nötig, um ein Liter CO<sub>2</sub> abzuatmen [89].

Unter Kombinationstherapie wurde eine statistisch signifikante Reduktion ( $p < 0,05$ ) des Atemäquivalentes von CO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle im Vergleich zu den Phasen 1 und 2 sichtbar. Jedoch befindet sich das Atemäquivalent von CO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle zum Zeitpunkt der Endevaluation unter Anwendung von Kombinationstherapie mit 42,7 noch deutlich über dem beschriebenen Grenzwert.

Es lässt sich festhalten, dass sowohl der Slope als auch EQCO<sub>2</sub> AT unter individueller Kombinationstherapie keine Verschlechterung erfahren haben. Eine relevante Reduktion in einen Normalbereich gelang jedoch nicht. Eine mögliche Begründung könnte in dem weiter voran geschrittenen Krankheitsprozess zum Endevaluationszeitpunkt liegen. Eine andere Erklärung könnte sein, dass die Atemeffizienzstörung der pulmonalen Hypertonie weniger perfusionsabhängig ist, sondern mehr durch überschüssenden Atemantrieb (Hyperventilation) zustande kommt.

---

## **PETCO<sub>2</sub> AT**

PETCO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle besitzt zusätzlich zu peak VO<sub>2</sub> und VE / VCO<sub>2</sub> slope einen prognostischen Vorhersagewert hinsichtlich kardial bezogener Ereignisse bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wie sie bei fortgeschrittener PHT auftritt. Zur Trennung von Hoch- und Niedrigrisikogruppen gilt ein Grenzwert von 36,1 mmHg [104]. Üblicherweise haben Patienten mit einer PHT niedrige PETCO<sub>2</sub> Werte, da die alveoläre Abatmung von CO<sub>2</sub> aufgrund der Abnahme funktioneller Atemwege reduziert ist. Mit fortschreitender Erkrankung kommt es zu einer weiteren Abnahme von PETCO<sub>2</sub>.

Unter Anwendung von individueller Kombinationstherapie konnte einer dem fortschreitenden Krankheitsprozess entsprechenden Reduktion des PETCO<sub>2</sub> entgegen gewirkt werden. Insgesamt lässt sich eine tendenzielle Zunahme von initial 26,9 mmHg auf Werte von 27,7 mmHg zum Endevaluationspunkt unter Kombinationstherapie erkennen.

## **Maximaler O<sub>2</sub> – PULS**

Der Sauerstoffpuls ( $O_2 - \text{Puls} = VO_2 / Hf = SV \cdot (CaO_2 - CvO_2)$  [89; 135]) spiegelt über das Fick'sche Gesetz ( $VO_2 = Hf \cdot SV \cdot (CaO_2 - CvO_2)$ ) das Verhalten des Schlagvolumens und damit das HZV (=  $SV \cdot Hf$ ) wieder [89]. Demnach ist der Sauerstoffpuls dem Produkt aus Schlagvolumen (SV) und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz ( $CaO_2 - CvO_2$ ) gleichzusetzen. Er ist ein gutes Abbild der Herzfunktion und liefert einen hervorragenden Parameter für die Fähigkeit des Herzens, das Schlagvolumen zu steigern [101].

Wie bereits oben beschrieben, ist ein reduziertes HZV mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit PHT verbunden. Ein gut funktionierendes Herz transportiert viel Sauerstoff pro Pulsschlag. Der O<sub>2</sub> – Puls nimmt kontinuierlich mit der Belastung zu (durch adäquate Steigerung des Schlagvolumens als auch der arterio – venösen Sauerstoffausschöpfung). Patienten mit PHT haben entsprechend einer eingeschränkten Ventrikelfunktion bzw. Pumpfunktion gewöhnlich einen reduzierten Sauerstoffpuls mit vermindertem Anstieg und Plateaubildung [108]. Bereits bei geringer Belastung ist das Schlagvolumen ausgeschöpft. Da die Sauerstoffextraktion nicht beliebig gesteigert werden kann, kommt es zu der genannten Plateaubildung [89, S.159; 135].

In der vorliegenden Arbeit gelang eine statistisch signifikante Steigerung ( $p < 0,05$ ) des maximalen Sauerstoffpulses unter Anwendung von Kombinationstherapie (im Vergleich der

---

Endevaluationsphase unter Kombinationstherapie und der Initialphase sowie der Phase vor dem Beginn der Kombinationstherapie). Zum Endevaluationszeitpunkt unter individuell angepasster Kombinationstherapie fand sich mit einer Zunahme auf 10 ml/beat eine wahrscheinlich prognostisch bedeutsame Steigerung des Schlagvolumens.

#### 5.4 Hämodynamische Prognoseparameter

Zur Diskussion stand ebenfalls, ob sich unter angepasster Kombinationstherapie eine relevante Verbesserung der Hämodynamik bei Patienten mit IPAH und APAH erzielen und ein langfristiger stabiler Zustand herstellen lässt. Dazu erfolgte die Beurteilung der mittels Rechtsherzkatheters erhobenen hämodynamischen Prognoseparameter: mittlerer rechtsatrialer Druck (RAPmean in mmHg), systolischer (PAPs in mmHg) bzw. mittlerer pulmonalarterieller Druck (PAPm in mmHg), pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR in WE), Cardiac Output (CO in l/min) und Cardiac Index (CI in l/min/m<sup>2</sup>) sowie die Evaluation der pulmonalarteriellen Sättigung (PAO<sub>2</sub> Sätt. In Vol %).

##### **Invasiver mittlerer rechtsatrialer Druck**

Ein hoher rechtsatrialer Druck ist bei Patienten mit PAH mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Werte > 12 mmHg [73] gelten als prognostisch ungünstig.

Unter Anwendung von Kombinationstherapie gelang es in der aufgeführten Subgruppe den RAPmean um ungefähr 50% in einen prognostisch noch günstigeren Bereich zu senken, obwohl bereits der initiale mittlere RAP schon unterhalb des kritischen Wertes (also < 12 mmHg) lag.

##### **Invasiver systolischer pulmonalarterieller Druck**

In der aufgeführten Subgruppe ließ sich der systolische PAP unter Kombinationstherapie im mittleren Durchschnitt um ungefähr ein Viertel reduzieren. Die Reduktion ist mit einem p – Wert von 0,066 zwar nicht als statistisch signifikant zu werten, jedoch gilt zu bedenken, dass es sich um eine kleine Fallgruppe handelt und der ermittelte p – Wert nah an dem „kritischen p – Wert“ von 0,05 liegt. Vermutlich liegt ein  $\beta$  – Fehler vor. Mit einem größeren Stichprobenumfang ließe sich möglicherweise eine statistisch signifikante Reduktion des systolischen PAP nachweisen.

---

Wie bereits oben beschrieben, ist der rechte Ventrikel nicht in der Lage längerfristig erhöhte pulmonalarterielle Druckwerte zu verkraften und dekompensiert bei durchschnittlichen Werten  $> 45 - 50$  mmHg. Im Mittel liegen die erhobenen Werte auch unter Kombinationstherapie noch über 50 mmHg. Jedoch ist ein Trend in Richtung einer prognostischen Verbesserung zu verzeichnen. Tendenziell ist bei größerem Stichprobenumfang auch eine weitere Annäherung an die prognostische Schwelle von 50 mmHg zu erwarten.

### **Invasiver mittlerer pulmonalarterieller Druck**

Als eindeutig erhöht gilt ein bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessener PAPm von  $> 25$  mmHg [82]. Sowohl die initialen als auch die unter Kombinationstherapie gemessenen mittleren Werte liegen trotz relevanter Druckreduktion in einem erhöhten Bereich. Die Senkung des pulmonalarteriellen Drucks unter Kombinationstherapie ist statistisch relevant (56,8 mmHg vs. 44,4 mmHg;  $p = 0,049$ ) und als positiv zu bewerten, da sich eine Drucksenkung wiederum günstig auf die rechtsventrikuläre Funktion auswirkt, also einer möglichen terminalen Dekompensation entgegenwirkt.

Bereits in der Akutpilotstudie von Wilkens et al. wurde darauf hingewiesen, dass unter kombinierter Anwendung von inhalativem Iloprost plus Sildenafil eine signifikant stärkere Senkung des PAPmean (gemessen mittels Swan – Ganz – Katheters) erreicht werden konnte als durch die alleinige Applikation von Iloprost (13,8 vs. 9,4 mmHg;  $p < 0,009$ ) [118].

### **Invasiver pulmonalvaskulärer Widerstand**

Ein hoher pulmonalvaskulärer Widerstand wirkt sich negativ auf die rechtsventrikuläre Funktion (Induktion einer erhöhten Nachlast über eine Steigerung des RVPS) aus und ist damit prognostisch ungünstig. Hier gilt ein Wert  $> 10$  WE [73] als prognostisch limitierend. Unter Anwendung von Kombinationstherapie gelang es, den PVR von einem prognostisch ungünstigen Bereich (14,9 WE) signifikant in einen prognostisch günstigen Bereich (8,8 WE) zu senken ( $p = 0,008$ ). Insgesamt zeigte sich eine 40 – prozentige Reduktion des PVR unter Anwendung von Kombinationstherapie.

Ghofrani et al. zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Akutstudie [119] bei 30 Patienten (mit IPAH, CREST – Syndrom und chronisch thromboembolischer PHT) sogar eine bis zu 50 – prozentige Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und Verbesserung des Cardiac Index sowie eine verlängerte Wirkdauer unter Kombination von hochdosiertem

---

Sildenafil plus inhalativem Iloprost und postulierten eine synergistische Wirkung. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass es sich bei Ghofrani auch um eine Akutstudie handelte, die nicht den fortschreitenden Krankheitsprozess mit einbezieht.

### **Invasiver Cardiac Output**

Hier gilt ein Wert von  $< 2,5$  l/min [30; 73; 83] als prognostisch einschränkend. Damit befinden sich sowohl die initial erhobenen mittleren Werte (3,4 l/min) als auch die Werte unter Kombinationstherapie (4,1 l/min) in einem prognostisch günstigen Bereich. Unter Kombinationstherapie konnte das HZV sogar noch weiter gesteigert werden. Unter Anwendung des Wilcoxon Tests ergibt sich bei einem p – Wert von 0,086 jedoch keine statistisch signifikante Steigerung des „Cardiac Outputs“ unter Kombinationstherapie.

### **Invasiver Cardiac Index**

Als prognostisch ungünstig gilt ein „Cardiac Index“ von  $< 2$  l/min/m<sup>2</sup> [30; 73; 83]. Damit liegt der „Cardiac Index“ zum Zeitpunkt der Initialbeurteilung mit 1,9 l/min/m<sup>2</sup> unterhalb und während der Phase der Kombinationstherapie mit 2,3 l/min/m<sup>2</sup> oberhalb des prognostisch limitierenden Schwellenwertes. Die Steigerung des Cardiac Index ist bei einem p – Wert von 0,066 ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Da sich der ermittelte p – Wert sowohl beim CO als auch beim CI nah an dem kritischen Grenzpunkt von 0,05 bewegt, ist anzunehmen, dass eine Tendenz zur Erhöhung des CO bzw. des CI unter Kombinationstherapie vorliegt. Möglicherweise könnte unter einer höheren Fallzahl ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden.

### **Invasive pulmonalarterielle Sättigung**

Nach Sitbon et al. ist (bei Patienten mit PAH, die für 3 Monate Epoprostenol bekommen hatten) eine pulmonalarterielle Sättigung  $< 62$  % mit einer schlechten Prognose assoziiert [73]. Der ermittelte Initialwert liegt bei den von mir evaluierten Patienten mit 61,7 % demnach grenzwertig nah an der prognostisch ungünstigen Schnittstelle von 62 %. Unter Kombinationstherapie ist eine statistisch signifikante (p – Wert von 0,02) Steigerung der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung auf 68,4 % und somit in einen als prognostisch günstig beschriebenen Bereich erreicht worden.

---

## 5.5 Langzeittherapieeffekte und Modulation der multiplen Signalwege

Die hämodynamischen Akut- und Langzeiteffekte unter Singleapplikation der genannten vasodilatatorischen Substanzen wurden bereits hinreichend untersucht und haben viel versprechende Ergebnisse gezeigt. Jedoch sind der Verabreichung von Einzelsubstanzen bei dem komplexen Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie mit multifaktorieller Pathogenese deutliche Grenzen gesetzt.

Als relevante Modulationspunkte auf molekularer Ebenen sind der Prostaglandin – Signalweg, der Endothelin – Signalweg und die Beeinflussung der NO- / cGMP Kaskade zu nennen [137]. Zum Überblick soll im folgenden Abschnitt noch einmal auf die relevanten Modulatoren eingegangen werden.

Patienten mit PAH haben reduzierte Prostaglandinspiegel [75] und somit einen Mangel an potenten Vasodilatoren, wodurch sich der pulmonalvaskuläre Widerstand erhöht. Der pharmakologische Ersatz ist deshalb eine wichtige Behandlungsstrategie.

*Prostanoide* sind synthetische Prostaglandine, die ihre Wirkung vorrangig am IP – Rezeptor entfalten. Sie vermitteln darüber im Wesentlichen eine Aktivierung der Adenylatzyklase und darüber eine Steigerung des 3 – 5 – cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) in den Zielzellen (z. B. glatte Muskelzellen), was eine Relaxation (Gefäßdilatation) zur Folge hat [105; 116]. Sie wirken weiterhin antiproliferativ, schränken die Matrixsekretion durch Fibroblasten und Endothelzellen ein und haben eine antikoagulatorische und antiinflammatorische Wirkkomponente [116]. Zu den verwendeten Prostanoiden gehört das Epoprostenol (synthetisches Prostazyklinanalogon), das stabile Prostazyklinanalogon Iloprost (Ilomedin), welches vorrangig in Deutschland und Australien zugelassen ist, sowie Beraprost und Treprostenil [108; 111].

Die AIR (Aerosolized Iloprost Randomized) – Studie hatte bei Patienten mit PAH und CTEPH im Stadium der NYHA Klasse 3 – 4 bereits die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iloprost bestätigt [69]. In der Literatur lassen sich inzwischen eine Reihe weiterer Studie finden, die eine positive Wirkung von Iloprost bei Patienten mit PAH belegen. Beraprost ist ein orales stabiles Prostazyklin – Analogon, das v. a. im asiatischen Raum (Japan, Korea, Thailand) zugelassen ist [108; 116]. Galie et al. konnten eine Verbesserung der Gehstrecke im 6 – Minutengehtest unter 3 – monatiger Beraprosttherapie aufweisen, die Einnahme wurde jedoch durch Schmerzen und Übelkeit limitiert [68]. Barst et al. stellten

---

jedoch fest, dass nach 12 Monaten Behandlung kein Unterschied zwischen Beraprost und Plazebo bestand [50]. Zu unserem Studienzeitpunkt wurde Beraprost noch akzeptiert. Eine Zulassung wurde 2005 (aufgrund der nicht ausreichend belegbaren Wirksamkeit) nicht erteilt. Zu diesem Zeitpunkt lag auch das Ende der Evaluation bei der von uns untersuchten Gruppe.

Endothelin wird bei der PAH überexprimiert und hat pulmonal vasokonstriktive und proliferative Effekte [75]. Durch den Einsatz von *Bosentan*, einem dualen selektiven Endothelinrezeptorantagonisten, werden der Endothelin A – und Endothelin B – Rezeptor blockiert. Dadurch kommt es zu einer verminderten Wirkung von Endothelin – 1 an diesen Rezeptoren und somit zu einer verringerten Vasokonstriktion und Proliferation [105; 108; 117]. In einer Pilotstudie von Channik et al. konnte gezeigt werden, dass sich unter Bosentan die in 6 Minuten zurückgelegte Wegstrecke verbesserte und sich die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verlängerte [112]. Mit der BREATHE – 1 – Studie konnten diese Ergebnisse unterstrichen werden. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Belastungskapazität (Verlängerung der 6 – Minutengehstrecke nach 16 Wochen um 44 m) sowie ein besseres ereignisfreies Überleben [58]. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit sklerodermieassoziiertes PAH im gleichen Maße wie die Patienten mit einer IPAH von einer Therapie mit Bosentan profitierten [58].

Galie et al. konnten nachweisen, dass sich unter Bosentan das Größenverhältnis des rechten zum linken Ventrikel (RV / LV – Quotient) zugunsten des rechten Ventrikels verschiebt, d.h. der rechte Ventrikel wird kleiner und der Linke wieder größer [34].

In der Langzeitbeobachtung bei Patienten mit IPAH zeigten sich unter Bosentan positive Effekte hinsichtlich des Überlebens [113]. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die meisten Patienten in einer Langzeit – Nachbeobachtungsphase zu irgendeinem Zeitpunkt eine erweiterte Therapie oder intravenöse Prostanoiden benötigten [105; 117].

Der nicht – selektive Endothelinrezeptorantagonist Bosentan wird zur oralen Behandlung der primären pulmonalen Hypertonie (= IPAH) für die Patienten mit der NYHA – Klasse 3 und 4, die nicht auf konventionelle Therapie ansprechen, angewendet. In den USA erstreckt sich die Behandlung auf die funktionelle NYHA Klasse 3 und 4, in Europa vorrangig auf die NYHA – Klasse 3 (Klasse 4 in Europa als „off-label-use“) [72; 117]. Die Therapie wird mit 2 • 62,5 mg/d im ersten Monat begonnen und dann auf 2 • 125 mg/d gesteigert. Während der Einnahme wird eine monatliche Kontrolle der Leberwerte empfohlen, da unter Therapie oft

---

die Transaminasen (Hepatotoxizität durch reversible Hemmung der Gallensalztransport – Pumpe) ansteigen [72]. Neue, derzeit in klinischen Studien befindliche, selektivere Endothelinrezeptorantagonisten sind Sitaxsentan und Ambrisentan [137].

*Sildenafil* ist ein oraler Phosphodiesterase – 5 – Inhibitor, der seit 2005 offiziell in Deutschland zur Behandlung der PAH im Stadium NYHA 3 zugelassen ist. Die Phosphodiesterase – 5 ist verantwortlich für den Abbau (Hydrolyse) von zyklischem GMP (Guanosinmonophosphat) in pulmonalen glatten Muskelzellen, dem Mediator, über den NO den pulmonalarteriellen Druck senkt und das Gefäßwachstum hemmt. Es wird angenommen, dass orales Sildenafil ähnlich wirkt wie inhaliertes NO und so als pulmonaler Vasodilatator fungiert [72]. Mehrere kleine Studien gaben Hinweise auf die Wirksamkeit von Sildenafil bei Patienten mit PAH. In der zulassungsrelevanten SUPER – Studie (Sildenafil Use in Pulmonary Hypertension) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil im Vergleich zu einem Placebo bei Patienten mit PAH innerhalb von 12 Wochen zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit (6 – Minutengehstrecke), der klinischen Symptomatik (NYHA Klasse) und der hämodynamischen Parameter (v. a. Senkung des PVR) führt [114]. Die empfohlene Dosierung beträgt 3 • 20mg/d [108]. Tadalafil, ist ein weiterer PDE – 5 – Inhibitor, der sich in klinischer Prüfung befindet.

Unter dem Aspekt der komplexen Pathogenese der Erkrankung mit den verschiedenen Signalwegen auf molekularer Ebene scheint es demnach sinnvoll, Medikamente mit unterschiedlichen Wirkansätzen zu kombinieren mit dem Ziel, durch additive bzw. synergistische Effekte eine höhere Effizienz zu erzielen. Diesen Ansatz fokussierend, wurde in einer Studie von Ikeda et al. bei 6 Patienten (n = 4 mit CTEPH, n = 1 mit PAH bei systemischer Sklerose, n = 1 mit PHT bei Eisenmenger Syndrom) der akute Respons bei dualer Applikation eines oralen Prostacyclinanalogons Beraprost (gefäßrelaxierende Wirkung via cAMP) zusammen mit einem oralen PDE – 5 – Inhibitor Sildenafil (mit vorwiegend relaxierender Wirkung via cGMP) untersucht. In der beschriebenen Kombination zeigte sich eine 2,2 – fach größere und länger anhaltende Reduktion des PAPm ( $p < 0,01$ ), gemessen mittels Rechtsherzkatheters, als in der alleinigen Applikation von Beraprost. Der pulmonale Gefäßwiderstand ließ sich um das 1,6 – Fache ( $p = 0,04$ ) unter Beraprost + Sildenafil senken [127].

Die hämodynamischen Akuteffekte unter Kombinationstherapie wurden auch von der Arbeitsgruppe von Wilkens et al. demonstriert. Die Kombination von einem Prostanoid (inhalatives Iloprost) mit dem PDE – 5 – Inhibitor Sildenafil erfolgte unter dem Aspekt des ver-



---

längerten und verstärkten vasorelaxierenden Effektes. Unter Kombination zeigte sich eine stärkere und längere Senkung des via Swan Ganz Katheters gemessenen PAPm als unter Applikation der jeweiligen Einzelsubstanzen. Zusätzlich zeigte sich eine Erhöhung des Cardiac Output und Abnahme des PVR [118].

Neben der Evaluation des akuten Respons spielt für das Überleben und die allgemeine Prognose bei Patienten mit PAH jedoch die Langzeitwirkung eine noch viel wesentlichere Rolle.

Bisher stellte die Anwendung einer intravenösen Prostanoidtherapie (in Deutschland mit Iloprost i.v.) bei Patienten mit schwerer PAH, vorrangig mit funktioneller Klasse 3 / 4, eine Langzeittherapieoption dar. Die nützlichen Effekte einer kontinuierlichen i. v. Applikation von Prostacyclinen bezogen auf Hämodynamik, Belastungskapazität und Überleben wurden in der Literatur hinreichend beschrieben [110; 123; 125]. Es ist jedoch auf die erhöhte Nebenwirkungs- bzw. Komplikationsrate und die Kosten gegenüber einer nicht – invasiven Therapie hinzuweisen [73; 122]. Ferner ist eine intravenöse Therapie komplizierter in der Anwendung und bedeutet eine verminderte Selbstständigkeit für den Patienten. Eine mögliche Umstellung bzw. Vermeidung einer nicht – invasiven Therapie ist daher empfehlenswert. Die Anwendung einer kombinierten Therapie bietet hier eine mögliche Alternative.

Halank et al. berichteten über die erfolgreiche Umstellung von intravenöser Langzeittherapie (4,5 bzw. 2,5 Jahre) mit Iloprost auf eine nicht – invasive Kombinationstherapie (orales Bosentan + inhalatives Iloprost bzw. orales Bosentan + inhalatives Iloprost + orales Sildenafil) bei zwei Patienten mit IPAH. Unter Therapiewechsel konnte die funktionelle Klasse bei NYHA 2 bzw. 3 aufrechterhalten werden [124].

Bei unserer Patientengruppe erhielt nur Patient Nr. 3 eine kontinuierliche intravenöse Iloprosttherapie, die mit einem PDE – 5 – Inhibitor (Sildenafil / Tadalafil) und dem Endothelinantagonisten Bosentan gekoppelt wurde. Eine Umstellung auf eine nicht – invasive Therapie war bei dieser Patientin wegen des Schweregrades der Erkrankung nicht möglich. Bei den restlichen 12 Patienten konnte unter Anwendung eines Kombinationstherapieregimes eine intravenöse Langzeittherapie (mit Prostaglandinen) mit ihren systemischen Nebenwirkungen (wie u. a. Hypotension, Übelkeit / Erbrechen, Kopfschmerzen, Verschlechterung des Gasaustausches [126]), katheterassozierten Komplikationen (z. B. Thrombose, Infektion [126]) sowie der Gefahr eines Rebounds (Tachyphylaxie) erfolgreich umgangen werden.

---

Sandoval et al. wiesen in ihrer Studie bei Patienten mit IPAH / APAH (ehemals PPH) auf den Zusammenhang des hämodynamischen Profils und der Langzeitprognose hinsichtlich des Überlebens hin. Patienten die länger (als 5 Jahre) überlebten, hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung niedrigere PAP-, PVRI- und RAP- Werte sowie einen höheren Cardiac Index. Sie schlussfolgerten in Übereinstimmung mit der NIH Studie [38], dass die Mortalität bei Patienten mit IPAH / APAH wesentlich mit den beschriebenen hämodynamischen Parametern (PAP, RAP, CI) assoziiert ist, die die rechtsventrikuläre Funktion beschreiben [134]. Bezugnehmend auf die von mir untersuchte Studiengruppe fand sich, wie oben beschrieben, ein übereinstimmendes Verhalten (bessere Grundvoraussetzungen mit weniger erhöhtem PAP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) bei der herausgearbeiteten Respondergruppe (stärkere Drucksenkung mit einem PAPs  $\leq 50$  mmHg zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie).

Zusammenfassend lässt sich jedoch festhalten, dass bei unserer Studiengruppe die genannten hämodynamischen Prognoseparameter im Durchschnitt eine Verbesserung unter individueller Kombinationstherapie erfahren haben und keiner der untersuchten 13 Patienten bis zu dem Endevaluationspunkt (nach  $30,65 \pm 17,65$  Monaten) verstorben ist, eine intravenöse Therapie (bis auf die eine erwähnte Patientin) sowie eine Lungentransplantation abgewendet werden konnte.

Jedoch können auch Patienten, die kein adäquates Responderverhalten im Hinblick auf das Erreichen prognostisch relevanter Zielparameter zeigen, von einer erweiterten Kombinationstherapie profitieren. Hier gilt es, den Zustand des Patienten zu stabilisieren und einer terminalen Dekompensation entgegenzuwirken. Die Patientin Nr. 3, die bereits zum Initial-evaluationszeitpunkt und während der Kombinationstherapiephase eine intravenöse Prostanoidtherapie erhielt, erreichte die prognostisch relevanten Therapieziele nicht in ausreichendem Maß. Als Grund für dieses Non – Responderverhalten ist das bereits initial weit fortgeschrittene Krankheitsstadium mit mehrfacher kardialer Dekompensation und dauerhaft benötigter intravenöser Prostanoidtherapie anzusehen. Bei längerfristiger Anwendung einer Monotherapie erfahren die Patienten oft einen Wirkungsverlust, der eine Erweiterung der Therapie nötig macht. Bereits initial hatte die oben genannte Patientin echokardiographisch einen sehr hohen systolischen pulmonalarteriellen Druckwert (104 mmHg), eine deutliche reduzierte Belastbarkeit (peak VO<sub>2</sub> 7,17 ml/min/kg, VE / VCO<sub>2</sub>slope 70) und eine stark eingeschränkte Hämodynamik (RAPm 12mmHg, PAPm 48mmHg, PVR 15,6 WE, CI 1,65

---

l/min/m<sup>2</sup>, PAO<sub>2</sub> Sättigung 52 Vol%). Die funktionelle NYHA Klasse lag bei 4. Bei sich nicht verbessernder Klinik unter der Monotherapie mit Ilomedin i. v. und der Gefahr einer erneuten kardialen Dekompensation wurde (1999) eine Atrioseptostomie nötig. Eine angeborene Shuntverbindung zwischen dem großen und dem kleinen Kreislauf stellt einen Überlebensvorteil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie dar [108]. Ein sekundär erstellter Vorhofseptumdefekt durch atriale Septostomie verbessert Symptome und Überleben. Durch die Atrioseptostomie verbessert sich die rechtsventrikuläre Funktion langfristig [115]. Eine langfristige Stabilisierung war bei der genannten Patientin unter der Atrioseptostomie jedoch nicht möglich, so dass als letzte Therapiealternative zum Kombinationsregime gegriffen wurde. Unter dem Hinzufügen von Sildenafil bzw. Tadalafil (PDE – 5 – Inhibitor) und Bosentan (ETRA) konnte dennoch das Überleben gesichert werden, auch wenn sich die prognostischen Parameter nicht in allen Punkten verbesserten (zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombination: NYHA 3, PAPs 77 mmHg, peak VO<sub>2</sub> 6,5 ml/kg/min, VE / VCO<sub>2</sub>slope 65 mmHg, PAPm 51 mmHg, PVR 12,7 WE, CI 2,13 l/min/m<sup>2</sup>, PAO<sub>2</sub> Sättigung 62 Vol%).

Dass das Hinzufügen eines PDE – 5 – Inhibitors (Sildenafil) zur einer bestehenden intravenösen Prostanoidtherapie (Epoprostenol i. v.) bei Non – Respondern sinnvoll ist, zeigte die Arbeitsgruppe um Katoaka. Insgesamt konnte durch das Hinzufügen von Sildenafil eine Verbesserung der Hämodynamik und klinischen Symptomatik erreicht und so eine Lungentransplantation abgewendet werden [133]. Die oben genannte Patientin erhielt anfangs auch eine Kombination aus einem intravenösen Prostanoid (Ilomedin i. v.) und PDE – 5 – Inhibitor (Sildenafil). Bei fortschreitender Verschlechterung wurde diese Kombination um einen Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan) erweitert. Auch wenn die prognostischen Parameter bei dieser Patientin insgesamt in einem Bereich liegen, der mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist, konnte dennoch das Überleben gesichert werden. Insgesamt scheint es demnach sinnvoll, bei Patienten in sehr fortgeschrittenem Stadium, frühzeitig zu einer Dreier – Kombination (Prostanoid + Endothelinrezeptorantagonist + PDE – 5 – Inhibitor) zu greifen, um die wesentlichen Signalwege zu blockieren, da diese Patienten aufgrund des bereits weit fortgeschrittenen Krankheitsprozesses kaum Kompensationskapazitäten besitzen.

In Hinsicht darauf, dass der Schweregrad der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt weisend für das Therapieoutcome und die Mortalität ist, sollte mit dem Einsatz einer frühzeitigen Kombinationstherapie nicht zu zögerlich umgegangen werden.

---

Dass der Einsatz einer vasodilatatorischen Kombinationstherapie bereits als „first – line – Therapie“ bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie sinnvoll und hocheffektiv sein kann, wurde in einer Subgruppenanalyse von Beyer et al. beschrieben [142].

## 5.6 Individuelle Anpassung der Kombinationstherapie

Es ist davon auszugehen, dass nicht nur unter einer langfristigen Monotherapie ein Gewöhnungseffekt auftritt. Unter der Annahme, dass die Grunderkrankung auch unter Anwendung einer Kombinationstherapie fortschreitet, ist es nahe liegend, dass auch diese Patienten im Verlauf eine Verschlechterung erfahren. Deshalb ist eine regelmässige Evaluation und individuelle Therapieanpassung auch unter Kombinationstherapie erforderlich. Die meisten Studien, die sich in der Literatur finden lassen, fokussieren eine spezielle Kombination ohne Berücksichtigung der individuellen Varianz oder weiteren Anpassung.

Seyfarth et al. konnten in einer mit 16 Patienten der NYHA Klasse 2 – 4 (n = 10 mit PAH, n = 5 mit chronisch embolischer PHT, ein Patient mit PHT bei Lungenfibrose) angelegten Studie nachweisen, dass sich unter dem Hinzufügen von Bosentan zu einer bereits existierenden Prostanoidtherapie sowohl die Belastungskapazität (evaluiert mittels 6 – Minutengehtest), die rechtsventrikuläre Funktion (evaluiert mittels TEI Index) als auch die NYHA Klasse nach 6 Monaten verbesserten. Zum maximalen Nachbeobachtungszeitpunkt (13,5 ± 5 Monate) kam es sogar zu einer weiteren geringen Zunahme der 6 – Minutengehstrecke. 12 Patienten wiesen eine Abnahme, ein Patienten eine Zunahme des TEI Index auf und ein Patient zeigte gleichbleibende Werte [128].

Während Seyfarth et al. eine Verbesserung nach 6 Monaten Kombination verzeichnen konnten, fand sich in zwei Studien von Hoepfer et al. und bei Ghofrani et al. bereits eine Verbesserung nach ca. 3 Monaten. Unter einer vorher bestehenden Therapie mit Bosentan hatten sich 9 Patienten mit schwerer IPAH (NYHA 3/4) nach initialer Verbesserung der NYHA Klasse, des 6 – Minutengehtestes und der maximalen Sauerstoffaufnahme nach ca. 11,5 Monaten erneut verschlechtert. Zu diesem Zeitpunkt wurde Sildenafil hinzugefügt. Bereits nach 3 Monaten stiegen die 6 – Minutengestrecke (von 277 ± 80 m auf 392 ± 61 m) und der peak VO<sub>2</sub> (von 10,4 ± 2,3 ml/min/kg auf 13,8 ± 1,5 ml/min/kg). In der 6 bis 12 – monatigen Nachbeobachtungsphase konnte eine Stabilität erreicht werden [129]. In einer weiteren Studie aus dem Jahre 2003 untersuchten Hoepfer et al. den „add on“ – Effekt von Bosentan zu

---

inhalativem Iloprost (n = 9 Patienten) bzw. zu oralem Beraprost (n = 11 Patienten) bei Patienten mit PPH (bzw. IPAH) [130]. Auch hier zeigte sich nach 3 Monaten Kombination des Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan mit nonparenteralen Prostanoiden ein Anstieg der 6 – Minutengehstrecke (um  $58 \pm 43$  m) sowie eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme von  $11 \pm 2.3$  auf  $13,8 \pm 3.6$  ml/min/kg, der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, des VE / VCO<sub>2</sub>slope sowie des maximalen O<sub>2</sub> – Pulses. Insgesamt zeigte sich unter der Kombinationstherapie eine Verbesserung der kardialen Belastbarkeit [130].

In einer (nicht kontrollierten) Langzeitstudie mit n = 14 Patienten mit PAH (n = 9 mit IPAH und 5 Patienten mit kollagenoseassoziiertes PAH) von Ghofrani et al. wurde orales Sildenafil zu inhalativem Iloprost, worunter sich die Patienten (nach  $18 \pm 4$  Monaten) verschlechtert hatten, hinzugegeben. Der Beobachtungszeitraum unter dieser Kombination lag bei 9 – 12 Monaten. Darunter kam es bereits nach 3 Monaten zu einer Verbesserung der NYHA Klasse, der 6 – Minutengehstrecke und des pulmonalvaskulären Widerstandes ( $2.494 \pm 256$  auf  $1.950 \pm 128$  dynes•sec•cm<sup>-5</sup>). Insgesamt konnte unter inhalativem Iloprost plus Sildenafil in dem Beobachtungszeitraum von einem Jahr eine Stabilisierung der Leistungsfähigkeit und des Lungengefäßwiderstandes erreicht werden. Es starben 2 Patienten während der Kombinationstherapiephase an einer Pneumonie, weitere relevante Nebenwirkungen oder Ereignisse wurden nicht beobachtet [131].

Interessanterweise zeigte sich bei unseren Untersuchungen ein annähernd ähnliches (zeitliches und inhaltliches) Verhalten der spiroergometrisch erhobenen Sauerstoffaufnahme als prognostischem Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Nach 3 Monaten individueller Kombinationstherapie hatte sich die Sauerstoffaufnahme verbessert. Nach etwa gleichbleibender Stabilisierung bis zum 6. Monat konnte unter erneuter Anpassung der jeweiligen Kombination (n = 7 Patienten von 13) eine weitere Steigerung verzeichnet werden, die ihr Maximum zum Endevaluationszeitpunkt hatte. Verglichen mit dem Initialevaluationszeitpunkt (mittlerer peak VO<sub>2</sub> 14,5 ml/min/kg, VO<sub>2</sub> AT 11 ml/min/kg) und dem Zeitpunkt vor Beginn der individuellen Kombinationstherapie (mittlerer peak VO<sub>2</sub> 16,3 ml/min/kg, VO<sub>2</sub> AT 12,2 ml/min/kg) fanden sich zum Evaluationszeitpunkt nach 3 Monaten eine Zunahme des peak VO<sub>2</sub> auf 16,9 ml/min/kg und eine VO<sub>2</sub> AT von 11,7 ml/min/kg. Nach 6 Monaten bestanden beim peak VO<sub>2</sub> annähernd gleiche Werte (16,7 ml/min/kg). Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ist sogar noch ein wenig angestiegen (VO<sub>2</sub> AT 12,8 ml/min/kg). Zum maximalen Endevaluationszeitpunkt konnte die Sauerstoffaufnahme noch weiter gesteigert

---

werden (mittlerer peak VO<sub>2</sub> 18,9 ml/min/kg, VO<sub>2</sub> AT 13,4 ml/min/kg). Ein konkordantes Verhalten (mit einer durchschnittlichen Verbesserung nach 3 bzw. 6 Monaten und einer weiteren prognostisch günstigeren Senkung zum Endevaluationszeitpunkt) zeigen sowohl die funktionelle NYHA Klasse als auch der systolische pulmonalarterielle Druck. Insgesamt scheint sich also nach 3 bis 6 Monaten eine Stabilisierungsphase einzustellen.

Obwohl wir in unserer Studie nicht auf eine spezifische Kombinationstherapie eingegangen sind, sich jedoch wie bei den Studien von Hoepfer et al. und Seyfarth et al. auch eine Zunahme der Belastungskapazität unter Kombinationstherapie nach ungefähr 3 bzw. 6 Monaten zeigte, ist es angeraten, mindestens über diesen Zeitraum zu kombinieren und ggf. die Kombination zu erweitern bzw. individuell anzupassen, wenn unter der bisherigen Kombination prognostisch relevante Parameter noch nicht erreicht wurden. Die besten Werte ließen sich zum Endevaluationszeitpunkt erzielen, was die Schlussfolgerung nahe legt, so lange zu kombinieren bis prognostisch günstige Zielbereiche erreicht werden. Erwähnenswert ist, dass in der vorliegenden Studiengruppe im Mittel über 35 Monate, also über einen viel längeren Zeitraum, kombiniert wurde.

Die oben genannten Studien untersuchten den Effekt und die Effizienz einer sich nicht verändernden Kombinationstherapie innerhalb eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von ca. einem Jahr und postulierten darunter einen positiven Langzeiteffekt in dem eine Verbesserung oder Stabilisierung erreicht werden konnte. Aber was geschieht nach diesem Jahr? Da von einem weiteren Progress der Erkrankung auch unter Kombinationstherapie auszugehen ist, empfehlen sich regelmäßige Kontrollen, am besten in 3 bis 6 – monatigen Abständen, um einen Progress schnellst möglichst zu erkennen und darauf adäquat mit einer möglichen Steigerung der Dosis und der individuellen Anpassung der jeweiligen Kombinationstherapie reagieren zu können.

## 5.7 IPAH vs. APAH unter Kombinationstherapie

Die Behandlung der APAH erfolgt wie bei der IPAH bzw. FPAH, ist jedoch weniger effektiv. Nur selten profitieren diese Patienten von Calciumantagonisten. Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan) und Prostanoiden (Treprostenil, Epoprostenol) haben in klinischen Untersuchungen positive Effekte gezeigt [72]. Auch die Anwendung einer Kombinationstherapie ist bei Patienten mit APAH sinnvoll und wurde bereits mehrfach beschrieben.

---

In einer Studie von Mathai et al. wurde Sildenafil zu einer Bosentan – Monotherapie bei Verschlechterung von Klinik und körperlicher Belastbarkeit bei Patienten mit IPAH (n = 13) und sklerodermieassoziiertes PAH (n = 12) hinzugefügt. Darunter wiesen die Patienten mit IPAH im Vergleich zu den Patienten mit sklerodermieassoziiertes PAH eine deutliche Verbesserung der NYHA Klasse als auch der 6 – Minutengehstrecke auf [136].

Bei unserer Patientengruppe zeigten die zwei Patienten mit APAH (n = 1 PAH assoziiert mit Sklerodermie (Pat. Nr.8) und n = 1 mit einer Mischkollagenose (Pat. Nr.10) unter individueller Kombinationstherapie zum Endevaluationszeitpunkt (Pat. Nr. 8 Felodipin + Bosentan + inhal. Iloprost, Pat. Nr. 10 Bosentan + Amlodipin) unterschiedliche Reaktionen. Bei der Patientin mit Sklerodermie fanden sich gleich bleibende Werte (NYHA 3, PAPs 110 mmHg) und bei der Patientin mit der Mischkollagenose eine Verbesserung der NYHA Klasse (NYHA 3 vs. 2) und des systolischen PAP (67 mmHg vs. 35 mmHg) im Vergleich zu der Phase ohne Kombinationstherapie. Die maximale Sauerstoffaufnahme hatte sich bei beiden Patienten verbessert (bei der Patientin mit Sklerodermie von 12,8 auf 14,2 ml/min/kg und bei der Patientin mit Mischkollagenose von 10,2 auf 18,10 ml/min/kg). Nach 6 Monaten Kombinationstherapie wurde bei beiden Patienten die Kombinationstherapie auf die oben beschriebene Medikation, bei Stabilisierung jedoch nur geringer Verbesserung des klinischen Befindens (NYHA 3), angepasst. Zuvor erhielt die Patientin Nr.8 mit Sklerodermie eine Kombination aus Bosentan (ETRA) und Felodipin (Calciumantagonist) und die Patientin mit der Mischkollagenose Bosentan (ETRA) plus Beroproston (orales Prostanoid).

Im *Mittelwertevergleich* des systolischen pulmonalarteriellen Drucks fand sich bei den Patienten mit einer IPAH aus unserer Patientengruppe ein besseres Ansprechen unter Kombinationstherapie zum Endevaluationszeitpunkt als bei den beiden Patienten mit APAH. In der drei – und sechsmonatigen Betrachtungsphase unter individueller Kombination weisen beide Gruppen eine gleich bleibende Stabilisierungsphase auf (IPAH: 3 und 6 Monate 65,8 mmHg, APAH: 3 Monate 59,7 und 6 Monate 62,5 mmHg). Zum Endevaluationspunkt hin hat sich der systolische PAP bei den Patienten mit IPAH verbessert (von initial 71,2 auf 53 mmHg) und bei den Patienten mit APAH (initial 69,5 vs. 72,5 mmHg zum Endevaluationszeitpunkt) verschlechtert. Auch im Vergleich des peak VO<sub>2</sub> zwischen den beiden Patientengruppen (IPAH vs. APAH) zeigen die Patienten mit einer IPAH zum Endevaluationszeitpunkt einen effizienteren Anstieg als die Patienten mit APAH.

---

Wie bereits oben beschrieben, sprechen Patienten mit kollagenoseassoziiierter PAH schlechter auf Therapien an und zeigen insgesamt ein reduzierteres Überlebensintervall als Patienten mit IPAH. Eine individuelle und sehr zügige Anpassung erscheint nur mehr als sinnvoll, da die Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit kollagenoseassoziiierter PHT nicht die zugrunde liegende Kollagenose therapiert und somit ein Fortschreiten der Grunderkrankung [72] nicht abgewendet werden kann. Ferner sei darauf hingewiesen, dass es sich bei den Kollagenosen um systemische Erkrankungen handelt und eine separate, also von der pulmonalen Hypertonie unabhängige, negative kardiale Auswirkung möglich ist. In einigen Studien wurde bereits auf eine häufigere linksventrikuläre diastolische Dysfunktion bei Sklerodermiepatienten hingewiesen [136].

Dass bei der einen Patientin (mit Sklerodermie) keine direkte Verbesserung unter Kombinationstherapie zustande kam, könnte an einer aggressiveren Verlaufsform mit stärkerer systemischer Beteiligung der zugrunde liegenden Kollagenose liegen. Zusätzlich ist die Patientin mit der Sklerodermie (initial, 71 Jahre) älter als die Patientin mit der Mischkollagenose (initial, 32 Jahre).

## 5.8 Kombinationsarten

Die meisten Studien zur Kombinationstherapie beziehen sich vorrangig auf die Untersuchungen von Prostanoiden, Endothelinrezeptorantagonisten sowie Phosphodiesteraseinhibitoren. Neben diesen sinnvollen und wichtigen Medikamentengruppen sollte eine Therapie mit Calciumantagonisten, auch in Kombination, nicht außer Acht gelassen werden. Sicher ist deren Einsatz auf eine geringe Patientengruppe beschränkt. Bei positivem Respons kann eine hoch dosierte Therapie mit Calciumantagonisten jedoch zu einer eindrucksvollen und lang anhaltenden klinischen, hämodynamischen und prognostischen Besserung führen [72; 144].

In dem von mir untersuchten Patientenkollektiv hatten zum Endevaluationszeitpunkt  $n = 7$  Patienten eine duale Therapie mit dem Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan sowie Calciumantagonisten. Bei zwei weiteren Patienten wurden ein Endothelinrezeptorantagonist (Bosentan) und ein Prostanoid (Iloprost) mit einem Calciumantagonisten kombiniert. Alle Patienten tolerierten die kombinierte Therapie mit den Calciumantagonisten gut. Eine relevante systemische Vasodilatation mit gefährlicher Drucksenkung und Gefahr des Rechtsherzversagens ist nicht aufgetreten.



---

Es ist darauf hinzuweisen, dass in dieser Arbeit nicht ein Kombinationstherapieregime hochwertiger angesehen wurde als ein anderes. Für jeden Patienten wurde ein auf den Patienten abgestimmtes Therapieschema erstellt, was die Möglichkeit einer direkten Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Patienten oder zu anderen Studien vermindert. In die Wahl mit welcher Kombination behandelt wurde, flossen u. a. Schwere der Erkrankung, persönliche Erfahrungen, Durchführbarkeit, ökonomische Gründe (z. B. Kostenübernahme durch die jeweilige Krankenkasse) mit ein. Orientierend an den Richtlinien für die Dosierung der einzelnen Medikamente wurden diese auch individuell an das jeweilige Patientenprofil angepasst. Bereits Ghofrani et al. wiesen auf die dosisabhängige Wirkung von Sildenafil in Kombination mit inhalativem Iloprost hin.

## 5.9 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Leider lag der Untersuchung keine doppelblinde, randomisierte Studie zugrunde. Auch die kleine Fallzahl erschwert eine Übertragbarkeit auf ein Gesamtkollektiv. Das Fehlen einer Kontrollgruppe zum Vergleich mindert die Aussagefähigkeit ebenfalls. Ferner ist ein prospektives Studiendesign anzustreben. Meines war retrospektiv. In weiteren Studien zur (medikamentösen) Behandlung der PAH sollten die genannten Punkte Berücksichtigung finden.

Es fehlen echokardiographische Parameter, die die rechtsventrikuläre Funktion genauer beschreiben (wie der TEI Index und TAPSE). Diese sollten in die Evaluation und prognostische Zielstellung mit einfließen. Die Verwendung des systolischen PAP ist sehr hilfreich, dennoch gibt es auch hier Einschränkungen. Zu nennen wäre, dass Patienten mit belastungsinduzierter PHT in der Ruhe – Echokardiographie nicht unbedingt einen Regurgitationsjet über der Trikuspidalklappe aufweisen und somit eine falsche Beurteilung hinsichtlich des Schweregrades ihrer PHT erfahren würden. Obwohl auch in der Literatur eine gute Korrelation des echokardiographisch bestimmten pulmonalarteriellen Drucks mit invasiv gemessenen Werten festgestellt wurde [29], so ist die Bestimmung des RVPS nicht immer akkurat genug, um die feinen Veränderungen des Drucks unter Therapie aufzuzeigen [88]. Ein genauerer Verlauf ließe sich unter kontinuierlicher Messung (beispielsweise mittels implantierbarem hämodynamischem Monitor [143]) erzielen. Zusätzlich sei auf eine Variabilität durch im Alltag wechselnde Untersucher hingewiesen.

---

Weiter erwähnenswert ist, dass sich die von mir gemachten Aussagen auf die IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen (APAH) beziehen. Eine Übertragbarkeit auf andere Entitäten der PAH ist vorstellbar, jedoch individuell zu überprüfen.

Kritisch zu betrachten ist insbesondere die kleine Fallzahl bei den Patienten mit APAH. Ein allgemein gültiger Vergleich zwischen den beiden Gruppen (IPAH vs. APAH) kann demnach aus dieser Arbeit nicht gezogen werden. Es galt zu sensibilisieren, um die Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Ätiologien nicht ausser Acht zu lassen. Bereits die zugrunde liegende Ursache der pulmonalen Hypertonie ist maßgeblich am prognostischen Outcome beteiligt. Es ist z. B. bekannt das Patienten mit Sklerodermie bezüglich des Überlebens ungünstiger abschneiden als Patienten mit IPAH.

Bei der Anwendung der Kombinationstherapie gibt es derzeit zwei Ansätze. Entweder es wird eine Substanzklassen hinzugefügt, wenn unter der vorherigen Monotherapie vordefinierte Therapieziele nicht mehr erfüllt werden oder man therapiert sofort mit einer Kombination ohne erst eine Verschlechterung unter einer Monotherapie in Kauf zu nehmen [132]. Letztendlich sollte diese Entscheidung individuell gefällt und auf den Patienten abgestimmt werden. Wie bereits oben beschrieben, hat die von mir untersuchte Patientengruppe nach 3 – 6 Monaten Kombinationstherapie eine Stabilisierungsphase erfahren. Bei  $n = 7$  Patienten wurde die Kombinationstherapie bei sich verschlechternden Prognoseparametern oder noch nicht erreichten prognostisch günstigen Zielbereichen bzw. bei subjektiv hohem Leidensdruck anschließend angepasst. Darunter gelang es bei allen eingeschlossenen Patienten ( $n = 13$ ) bis zum Endevaluationszeitpunkt das Überleben zu sichern, eine prognostisch limitierende Lungentransplantation sowie in der überwiegenden Mehrzahl ( $n = 12$ ) eine intravenöse Therapie abzuwenden.

---

## 6 Zusammenfassung

Die pulmonalarterielle Hypertonie, insbesondere die IPAH und kollagenoseassoziierte PAH, zeichnet sich ohne adäquate Therapie durch einen hohen Leidensdruck und eine stark eingeschränkte Prognose hinsichtlich des Überlebens aus. Im klinischen Alltag ist unter einer medikamentösen Monotherapie nach vorübergehender Stabilisierung oft eine zunehmende Verschlechterung zu verzeichnen. Fortschritte kann man sich versprechen vom Einsatz medikamentöser Kombinationstherapien, die bereits in mehreren Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben, um das Überleben zu sichern und eine (Herz/-)Lungentransplantation als letzte Therapiealternative zu vermeiden bzw. hinauszuzögern. Bisher waren die Kombinationsansätze jedoch recht starr und haben die Individualität des einzelnen Patienten und einen möglichen Progress kaum berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 13 Patienten mit höhergradiger pulmonalarterieller Hypertonie (n = 11 mit IPAH, n = 2 mit PAH assoziiert mit Kollagenosen) unter Einbeziehung prognostisch relevanter Parameter (funktionelle NYHA Klasse, systolischer pulmonalarterieller Druck, spiroergometrische und hämodynamische Parameter) untersucht, ob sich unter individuell angepasster Kombinationstherapie ein Langzeitnutzen realisieren lässt.

Nach ausgeschöpfter Monotherapie bzw. bei erheblicher Verschlechterung des klinischen Status und der prognostisch relevanten Parameter wurde, bezugnehmend auf die komplexe Pathogenese der PAH mit der Möglichkeit einer Beeinflussung der verschiedenen Signalwege, eine Kombinationstherapie eingeleitet. Dabei kamen Calciumantagonisten, Endothelinrezeptorantagonisten, Prostanoiden sowie Phosphodiesterase – 5 – Inhibitoren zur Anwendung. Reevaluiert wurde nach einem annähernd 3 – und 6 – monatigen Intervall und zum Endevaluationszeitpunkt unter angepasster Kombinationstherapie.

Es ist bekannt, dass eine höhergradige NYHA Klasse mit einem reduzierten Überleben verbunden ist. Unter individueller Kombinationstherapie ließ sich der funktionelle Status in einem prognostisch günstigeren Bereich etablieren. Kein Patient befand sich zum Endevaluationszeitpunkt in der NYHA Klasse 4, die mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert ist. Verglichen zu dem initialen Evaluationszeitpunkt zeigten 77 % der Patienten eine Verbesserung und die Restlichen eine gleich bleibende Stabilisierung (in der NYHA Klasse 3) zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie.

---

Bei chronischer pulmonaler Hypertonie stellt das Rechtsherzversagen die häufigste Todesursache dar. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen mit der Anpassungsfähigkeit des rechten Ventrikels an überhöhte Druckwerte wurden bereits hinreichend beschrieben. Selbst in fortgeschrittenen Stadien der Hypertrophie und Dilatation kann sich der rechte Ventrikel unter effektiver und dauerhafter Nachlastsenkung (also Reduktion des RVPS) in Größe, Form und Funktion normalisieren bzw. deutlich verbessern. Diesbezüglich werden an eine adäquate Therapie der pulmonalen Hypertonie sowohl präventive Anforderungen als auch die der Reversibilität hinsichtlich einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion gestellt, um einer terminalen Dekompensation entgegenzuwirken.

Vor diesem Hintergrund erfolgte die Evaluation des systolischen PAP bzw. des RVPS. Als prognostisch grenzwertig wurde ein Wert von  $> 50$  mmHg definiert. Im Mittel konnte bei den 13 Patienten eine annähernd statistisch signifikante ( $p = 0,054$ ) Drucksenkung von initial 71 mmHg (Status 1) auf 56 mmHg (Status 5) unter individueller Kombinationstherapie erzielt werden. Davon liessen sich bei  $n = 6$  Patienten zum Endevaluationszeitpunkt (Status 5) Werte  $\leq 50$  mmHg nachweisen. Insgesamt gelang bei dieser Respondergruppe eine Drucksenkung um fast die Hälfte (von initial 60 mmHg auf 36 mmHg). Diese Patienten waren initial jünger, hatten niedrigere PAPs Werte und eine bessere NYHA Klasse (3), benötigten insgesamt weniger Basistherapeutika und weniger ausgedehnte Kombinationen. In der Regel reichte hier eine zweifache Kombination aus. Die restlichen Patienten ( $n = 7$ ) wiesen zum Endevaluationszeitpunkt pulmonalarterielle Druckwerte von  $> 50$  mmHg auf. In dieser Gruppe hatten die Patienten bis auf  $n = 2$  verglichen zu dem initialen Evaluationszeitpunkt jedoch keine Verschlechterung des rechtsventrikulären Drucks erfahren.

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass unter Kombinationstherapie bei annähernd der Hälfte der Patienten das prognostische Zielkriterium (Drucksenkung  $\leq 50$  mmHg) erfüllt werden konnte. Diese Patientengruppe profitierte neben der relevanten Drucksenkung auch von einer stärkeren Verbesserung innerhalb der funktionellen NYHA Klassifikation und des peak VO<sub>2</sub> unter Kombinationstherapie.

Die Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit wurde mittels Spiroergometrie mit durchgeführt. Eine statistisch signifikante Verbesserung unter individueller Kombinationstherapie haben der peak VO<sub>2</sub> (initial 14,5 ml/min/kg vs. 18,9 ml/min/kg zum Endevaluationszeitpunkt unter Kombinationstherapie,  $p = 0,013$ ), EQCO<sub>2</sub> AT (initial 44 vs. 42,7,  $p = 0,04$ )

---

und der maximale Sauerstoffpuls (initial 7,3 vs. 10 ml/beat,  $p = 0,006$ ) erfahren. Eine tendenziell prognostisch günstige Verbesserung zeigt die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (initial 11 vs. 13,4 ml/min/kg zum Endevaluationszeitpunkt,  $p = 0,075$ ).

Hervorzuheben ist ein konkordantes Verhalten zwischen dem peak VO<sub>2</sub> und dem systolischen PAP. Unter Kombinationstherapie hat sich bei beiden Parametern nach 3 und 6 Monaten eine Stabilisierungsphase eingestellt. Zum Endevaluationspunkt unter angepasster Kombinationstherapie ist jeweils eine deutliche Verbesserung in Richtung eines prognostisch günstigen Wertebereichs zu verzeichnen.

Unter Kombinationstherapie hat sich der invasiv bestimmte mittlere rechtsatriale Druck in der aufgeführten Subgruppe, die mittels Rechtsherzkatheter untersucht wurde, auf 4,3 mmHg etwa halbiert. Der PAPs hat sich von initial 89,4 auf 69,8 mmHg reduziert. Bei einem  $p$  von 0,066 ist hier ein Trend zu vermuten, eine statistische Relevanz ergibt sich nicht. Dafür zeigt der mittlere PAP eine signifikante Druckreduktion (56,8 mmHg vs. 44,4 mmHg,  $p = 0,049$ ). Außerdem fand sich eine statistisch signifikante Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes von 14,9 WE in einen prognostisch günstigen Bereich auf 8,8 WE ( $p = 0,008$ ). Die Senkung des PVR ist deshalb so essentiell, da sich dies über eine Reduktion der Nachlast (also den RVPS) prognostisch bedeutsam auf die rechtsventrikuläre Funktion und Adaptation auswirkt. Der Cardiac Index hat sich unter individueller Kombinationstherapie von 1,9 l/min/m<sup>2</sup> auf 2,3 l/min/m<sup>2</sup> und damit in einen prognostisch günstigeren Bereich gesteigert. Bei einem  $p$  von 0,066 ergibt sich keine statistische Signifikanz, jedoch lässt sich auch hier ein Trend vermuten. Als weiterer prognostischer Parameter floss die pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung mit in die Evaluation ein. Diese zeigte unter individueller Kombinationstherapie einen statistisch signifikanten Anstieg von 61,7 auf 68,4 Vol% ( $p = 0,02$ ) und befindet sich damit zum Endevaluationspunkt in einem prognostisch günstigen Bereich. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter individueller Kombinationstherapie die evaluierten hämodynamischen Parameter zum größten Teil eine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt haben.

Insgesamt ließ sich unter individueller Kombinationstherapie bei allen 13 Patienten ein Überleben bis zum Endevaluationszeitpunkt sichern. Bis auf einen Patienten konnte die Anwendung einer risikoreichen intravenösen Therapie umgangen werden. Das durchschnittliche Alter lag initial bei 52 Jahren. Im Durchschnitt wurde nach einem Jahr Monotherapie mit

---

einer Kombinationstherapie begonnen, die im Verlauf angepasst wurde. Zum Endevaluationszeitpunkt unter angepasster Kombinationstherapie betrug dann das durchschnittliche Alter 56 Jahre.

Da die bisherigen Medikamente ohne endgültigen kurativen Ansatz sind, ist im Verlauf von einem Progress des zugrunde liegenden Krankheitsgeschehens auszugehen. Dieser stellt per se eine Limitierung für das Langzeitüberleben dar. Regelmässige Evaluationen sind nötig, um bei anbahnender Verschlechterung der Prognoseparameter oder noch nicht erreichten Behandlungszielen eine Anpassung der Therapie vorzunehmen, idealerweise vor dem Einsetzen einer führenden Rechtsherzinsuffizienz mit terminaler Dekompensation. Empfehlenswert ist ein frühzeitiger Kombinationsbeginn, um der Progredienz zuvorzukommen. Dabei sollte man sich nicht zu sehr auf einen einzelnen prognostischen Parameter stützen, sondern den Patienten in seiner Gesamtheit betrachten. Nicht außer Acht zu lassen ist die funktionelle Leistungsfähigkeit und v. a. auch das psychische Befinden, da die Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie nicht selten unter einem enormen Leidensdruck stehen. Ferner ist zu erwähnen, dass die Patienten oft auch einen diagnostischen Leidensweg hinter sich haben und erst spät die endgültige Diagnose erhalten. Es ist deshalb dringlichst angeraten auf die Kardinalsymptome der Erkrankung (insbesondere Dyspnoe) zu achten und die Patienten schnellstmöglich einem spezialisierten Zentrum zuzuführen, um eine adäquate und zeitnahe Diagnostik und Therapie zu sichern.

---

## 7      **Literaturverzeichnis**

- 1      Simonneau G, Galie N, Rubin LJ et al.; Clinical classification of pulmonary hypertension; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004,43:5-12
- 2      Hoepfer MM; Therapeutischer Algorithmus bei pulmonal arterieller Hypertonie; *Herz* 2005,30:326-331
- 3      Farber HW, Loscalzo J; Pulmonary arterial hypertension; *N. Engl. J. Med.* 2004,351:1655-1665
- 4      Ewert R, Voigt A, Wensel R et al.; Graduierung der Gefäßveränderungen bei pulmonaler Hypertonie; *J. Hyperton.* 1999,2:17-26
- 5      Emery CJ; Vascular remodelling in the lung; *Eur. Respir. J.* 1994,7:217-219
- 6      Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK; Pathophysiology of primary pulmonary hypertension; In: Rubin L, Rich S, Primary Pulmonary Hypertension; New York;1997:83-129
- 7      Humbert M, Morrell NW, Archer SL et al.; Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004,43:13-24
- 8      Jeffery TK, Morrell NW; Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodelling in pulmonary hypertension; *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002,45:173-202
- 9      Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K et al.; Inflammation in pulmonary arterial hypertension; *Eur. Respir. J.* 2003,22:358-363
- 10     Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P et al.; CX3C Chemokine Fractalkine in pulmonary arterial hypertension; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002,165:1419-1425
- 11     Christman BW; An Imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension; *N. Engl. J. Med.* 1992,327:70-75
- 12     Giaid A , Saleh D; Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension; *N. Engl. J. Med.* 1995,333:214-221
- 13     Michelakis ED, Tymchak W, Noga M et al.; Long-term treatment with oral Sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary hypertension; *Circulation* 2003,108:2066-2069
- 14     Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al.; Expression of endothelin -1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension; *N. Engl. J. Med.* 1993,328:1732-1739
- 15     Yuan JX, Wang J, Juhaszova M et al.; Attenuated K<sup>+</sup> channel gene transcription in primary pulmonary hypertension; *Lancet* 1998,351:726-7
- 16     Michelakis ED , McMurtry MS, Wu XC et al.; Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels; *Circulation* 2002,105:244-250
- 17     Weir EK, Reeve HL, Huang JMC et al.; Anorexic agents aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction; *Circulation* 1996,94:2216-2220

- 
- 18 Herve' P, Launay JM, Scrobahaci ML et al.; Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension; *Am. J. Med.* 1995, 99:249-254
  - 19 MacLean MR, Herve P, Eddahibi S et al.; 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension; *Br. J. Pharmacol.* 2000,131:161-168
  - 20 Launay JM, Herve P, Pech K et al.; Function of the serotonin 5- hydroxy – tryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension; *Nat. Med.* 2002,8:1129-1135
  - 21 Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW et al.; Heterozygous germline mutations in a TGF-beta Receptor, BMPR2, are the cause of familial primary hypertension; *Nat. Genet.* 2000,26:81-84
  - 22 Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW et al.; Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family; *J. Med. Genet.* 2000,37:741-5
  - 23 Newman JH, Trembath RC, Morse JA et al.; Genetic basis of pulmonary arterial hypertension- current understanding and future directions; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004,43:33-39
  - 24 Morse J, Barst R, Horn E et al.; Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor-2 mutations; *J. Rheumatol.* 2002,29:2379-2381
  - 25 Tew MB et al; Mutations of bone morphogenetic protein receptor type 2 are not found in patients with pulmonary hypertension and underlying connective tissue diseases; *Arthritis Rheum.* 2002, 46:2829-2830
  - 26 Rubin LJ; Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guideline; *Chest* 2004,125:1S-92
  - 27 Rubin LJ; Primary pulmonary hypertension; *N. Engl. J. Med.* 1997,336:111-117
  - 28 Rubin LJ, Badesch DB; Evaluation and Management of the Patient with Pulmonary Arterial Hypertension; *Ann. Intern. Med.* 2005,143:282-292
  - 29 Beukelmann D.J.; Pulmonale Hypertonie; *Internist* 1997,38:1020-1033
  - 30 Galie N, Torbicki A, Barst R et al.; Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension – the task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European society of Cardiology; *European Heart Journal* 2004,25:2243-2278
  - 31 Denton CP, Cailles JB, Phillips GD et al.; Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis; *Br. J. Rheumatol.* 1997,36:239-243
  - 32 Mukerjee D, George DS, Knight C et al.; Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis; *Rheumatology* 2004,43:461-466
  - 33 Hinterliter AL, Willis PW, Barst RJ et al.; Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group; *Circulation* 1997,95:1479-1486
  - 34 Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A et al.; Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003,41:1380-1386



- 
- 35 Bustamante-Labarta M, Perrone S, Fuente RL et al.; Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension; *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002,15:1160-1164
  - 36 Hinderliter AL, Willis PW, Long W et al.; Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group; *Am. J. Cardiol.* 1999,84:481-484
  - 37 Yeo TC, Dujardin KS, Tei C et al.; Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension; *Am. J. Cardiol.* 1998,81:1157-1161
  - 38 D'Alonso GE, Barst RJ, Ayres SM et al.; Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry; *Ann. Intern Med.* 1991,115:343-349
  - 39 Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al.; Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing; *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000,161:487-492
  - 40 Wensel R, Opitz C, Anker S et al.; Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing; *Circulation* 2002,106:319-324
  - 41 Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW et al.; Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002,39:1214-1219
  - 42 Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB et al.; Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension; *Chest* 2000,117:19-24
  - 43 Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al.; Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension; *Circulation* 2000,102:865-870
  - 44 Nootens M, Kaufmann E, Rector T et al.; Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels; *Am. Coll. Cardiol.* 1995,26:1581-1585
  - 45 Rubens C, Ewert R, Halank M et al.; Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension; *Chest* 2001,120:1562-1569
  - 46 Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P et al.; Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension; *Circulation* 2003,108:844-848
  - 47 Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al.; Primary pulmonary hypertension. A national prospective study; *Ann. Intern Med.* 1987,107:216-223
  - 48 Galie N, Manes A, Branzi et al.; The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension; *Eur. Respir. J.* 2002,20:1037-1049
  - 49 Peacock A, Naeije R, Galie N et al.; End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension; *Eur. Respir. J.* 2004, 23:947-953
  - 50 Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V et al.; Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003,41:2115-2125

- 
- 51 Galie N, Seeger W, Naeije R et al.; Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004,43:81-88
  - 52 Mukerjee D, George DS, Knight C et al.; Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach; *Ann. Rheum. Dis.* 2003,62:1088-1093
  - 53 Pan TL, Thumboo, Boey ML; Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus; *Lupus* 2000,9:338-342
  - 54 Fagan KA, Badesch DB; Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease; *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002,45:225-234
  - 55 Galie N, Manes A, Uguccioni L et al.; Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology; *Chest* 1998,114:184-194
  - 56 MacGregor AJ, Canavan R, Knight C et al.; Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival; *Rheumatology (Oxford)* 2001,40:453-459
  - 57 Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al.; Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial.; *Ann. Intern. Med.* 2000,132:425-434
  - 58 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al.; Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension; *N. Engl. J. Med.* 2002,346:896-903
  - 59 Keogh AM, McNeil Keith D, Williams T et al.; Pulmonary arterial hypertension: a new area in management; *MJA* 2003,178:564-567
  - 60 Rich S et al; World Health Organisation: Primary Pulmonary Hypertension-Executive Summary, World Symposium, Primary Pulmonary Hypertension 1998; Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
  - 61 Newman JH, Fanburg BL, Archer SL et al.; Pulmonary Arterial Hypertension-Future Directions (Report of a national heart, lung, and blood Institute/Office of Rare Diseases Workshop); *Circulation* 2004,109:2947-2952
  - 62 Trembath RC, Thomson JR, Machado RD et al.; Clinical and molecular features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia; *N. Engl. J. Med.* 2001,345:325-334
  - 63 Yuan JX, Aldinger Am, Juhaszova M et al.; Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension; *Circulation* 1998,98:1400-1406
  - 64 Eddahibi S, Humbert M, Fadel E et al.; Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension; *J. Clin. Invest.* 2001,108:1141-1150
  - 65 Fanburg BL, Lee SL; A new role for an old molecule: serotonin as a mitogen; *Am. J. Physiol.* 1997,272:L795-806
  - 66 Lee SL, Wang WW, Finlay GA et al.; Serotonin stimulates mitogen-activated protein kinase activity through the formation of superoxide anion; *Am. J. Physiol.* 1999,277:L282-L291
  - 67 Rich S, McLaughlin VV; Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease; *Circulation* 2003,108:2184-2190

- 
- 68 Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al.; Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002,39:1496-1502
- 69 Olschewski H, Simonneau G, Gali N et al.; Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension; *N. Engl. J. Med.* 2002,347:322-329
- 70 Tudor RM, Cool CD, Geraci MW et al.; Prostacyclin Synthase Expression is decreased in lungs from patients with severe Pulmonary Hypertension; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999,159:1925-1932
- 71 Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al.; Primary pulmonary hypertension: Natural history and importance of thrombosis; *Circulation* 1984,70:580-587
- 72 Rich S, (Olschewski H für die deutsche Ausgabe); *Harrissons Innere Medizin* 16. Ausgabe, Band 1; ABW-Wissenschaftsverlag 2005; S.1504 ff.
- 73 Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al.; Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002,40:780-788
- 74 McLaughlin VV, Shillington A, Rich S; Survival in Primary Pulmonary Hypertension: the impact of epoprostenol therapy; *Circulation* 2002,106:1477-1482
- 75 Behr J, Borst MM, Winkler J et al.; Kombinationstherapie der PAH, Ergebnisse eines Expertenworkshops; *Pneumologie* 2005,59:730-735
- 76 Myers J; On the uniformity of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure; *Am. Heart J.* 2001, 142:384-387
- 77 Aaronson KD, Mancini DM; Is percentage of predicted maximal exercise oxygen consumption a better predictor of survival than peak exercise oxygen consumption for patients with severe heart failure?; *J. Heart Lung Transplant* 1995,14:981-989
- 78 Ileana L Pina; Exercise capacity and VO<sub>2</sub> in heart failure; [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2006
- 79 Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C et al.; Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death; *Circulation* 2002,106:3079-3084
- 80 Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD et al.; Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact; *Circulation* 2000,101:2803-2809
- 81 Zwissler B; Das akute Rechtsherzversagen; *Anaesthesist* 2000, 49:788-808
- 82 Silvestry FE; Swan-Ganz catheterisation: Interpretation of tracings; [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2006
- 83 Hüttemann E et al; Pulmonalarterienkatheter; *Intensivmedizin. Thieme. Stuttgart-NewYork*; 2001;257-74
- 84 Olschewski H, Ghofrani A, Enke B et al.; Medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie; *Internist* 2005,46:341-349
- 85 Maisch B, Christ M; Extrakardiale Ursachen der Rechtsherzinsuffizienz; *Internist* 2004,45:1136-1146
- 86 Kleber FX; Therapie des akuten Herzversagens, medikamentöse Strategie; *Z. Kardiol.* 1999,88:394-399
- 87 Chin KM, Kim NHS, Rubin LJ; The right ventricle in pulmonary hypertension; *Coronary Artery Disease* 2005,16:13-18
-

- 
- 88 Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A et al.; Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound; *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985,6:359-365
- 89 Löllgen H, Erdmann E; Ergometrie – Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis; Springer 2. Auflage, 2000: S.152ff
- 90 Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al.; Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinantes of prognosis in heart failure.- the V-HeFT VA Cooperative Studies Group; *Circulation* 1993,87:V15-V16
- 91 Mancini DM; Cardiopulmonary exercise testing for heart transplant candidate selection; *Cardiologia* 1997,42:579-584
- 92 Stevenson LW et al; Role of exercise testing in the evaluation of candidates for cardiac transplantation (In Wasserman K Exercise gas exchange in heart disease); Futura Publishing Company 1996, Armonk/NY., S. 271-286
- 93 Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ et al.; 24<sup>th</sup> Bethesda Conference : Cardiac transplantation – Task force 3: Recipient guidelines/prioritization; *J. Am. Coll. Cardiol* 1993,22:21-31
- 94 Gitt AK et al; Identification of patients at high risk for early death from heart failure by cardiopulmonary exercise testing; *Circulation* 1999,100:I-442
- 95 Karow T, Lang-Roth R; Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 15. Auflage; Karow/Lang 2007, S. 378-382
- 96 Henk CB, Gabriel H, Fleischmann D et al.; Pulmonale Hypertension und Cor pulmonale; *Der Radiologe* 1997,37:388-401
- 97 Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al.; Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001,37:183-188
- 98 Zeydabadinejad M; Echokardiographie des rechten Herzens; Georg Thieme Verlag 2006:S. 39 ff
- 99 Konorza T, Haude M, Wieneke H et al.; Klinisch-pharmakologische Austestung bei pulmonaler Hypertonie zur Therapieführung; *Herz* 2005,30:286-295
- 100 Krakau I, Lapp H; Das Herzkatheterbuch – Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken; Thieme Verlag 2005, 2. Auflage
- 101 Kleber FX; Stellenwert kardiologischer Belastungstests; *Der Internist* 2001,42:1233-1244
- 102 Beaver WL, Wassermann K, Whipp BJ; A new method for detecting anaerobic treshold by gas exchange; *J. Appl. Physiol.* 1986,60:2020-2027
- 103 Wasserman K et al.; Principles of exercise testing and interpretation; Lippincott Williams&Wilkins 1999, 3. Auflage
- 104 Arena R, Peberdy MA, Myers J et al.; Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure; *Int. J. Cardiol.* 2006,109:351-358
- 105 Rosenkranz S, Erdmann E et al.; Pulmonal arterielle Hypertonie-aktuelle Diagnostik und Therapie; *DMW* 2006;49:295-341
- 106 Wigley FM, Lima J A.C, Mayes M et.al.; The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjekts with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists – the UNCOVER study; *Arthritis Rheum.* 2005, 52:2125-2132
-

- 
- 107 Bruch L, Parsi A, Kleber FX; Aktuelle Aspekte zur Pathophysiologie und Therapie der pulmonalen Hypertonie (PHT); Herz 2002,3: 281-286
- 108 Olschewski H, Hoeper M , Borst MM et al.; Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie – Leitlinien; Pneumologie 2006,60:749-771
- 109 Weber KT, Janicki JS, Shroff S et al.; Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles; Am. J. Cardiology 1981,47:686-695
- 110 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al.; A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension; N. Engl. J. Med. 1996,334:296-302
- 111 Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al.; Continuous subcutaneous Infusion of Treprostenil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension; Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002,165:800-804
- 112 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al.; Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study; Lancet 2001,358:1119-1123
- 113 McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al.; Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension; Eur. Respir. J. 2005,25:244-249
- 114 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) study group-Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension; N. Engl. J. Med. 2005,353:2148-2157
- 115 Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K et al.; Atrial Septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension; Thorax 2003,58:797-800
- 116 Olschewski H; Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie: Prostazyklin-Analoga; DMW 2006,131:304-307
- 117 Hoeper MM; Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten; DMW 2006,131:308-310
- 118 Wilkens H, Guth A, König J et al.; Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension; Circulation 2001,104:1218-1222
- 119 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al.; Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension; Ann. Intern Med. 2002, 136:515-522
- 120 McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al.; Randomized Study of adding inhaled Iloprost to existing Bosentan in Pulmonary arterial hypertension (STEP-STUDY); Am. J. Resp. Crit. Care 2006,174:1257-1263
- 121 Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR et al.; Bosentan decreases the plasma concentration of Sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension; Br. J. Clin. Pharmacol. 2005,60:107-112
- 122 Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E et al.; Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension; Eur. Respir. J. 2005,26:858-863
- 123 Higenbottam T, Butt AY, Mc Mahon A et al.; Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension; Heart 1998,80:151-155

- 
- 124 Halank M., Kolditz M., Opitz C et al.; Successful switch from long-term intravenous iloprost to non-invasive combination therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension; Wien Klein. Wochenschr. 2006,118:54-59
- 125 Humbert M, Barst R.J., Robbins IM et al.; Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2; Eur. Resp. J. 2004,24:353-359
- 126 Hoepfer MM., Olschewski H., Ghofrani H.A et al., German PPH Study Group; A Comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled Nitric Oxide and Aerolized Iloprost in Primary pulmonary hypertension; J. Am. Coll. Cardiol. 2000,35:176-182
- 127 Ikeda D, Tsujino I, Ohira H et al.; Addition of oral sildenafil to beraprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hyperetnsion; J. Cardiovasc. Pharmacol. 2005,45:286-289
- 128 Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S et al.; Bosentan improves exercise tolerance and Tei Index in Patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy; Chest 2005,128:709-713
- 129 Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H et al.; Combination therapy with bosentan and Sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension; Eur. Resp. J. 2004;24:1007-1010
- 130 Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova et al.; Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids; Eur. Resp. J. 2003,22:330-334
- 131 Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al.; Oral Sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled Iloprost in severe pulmonary arterial hypertension; J. Am. Coll. Cardiol. 2003,42:158-164
- 132 Hoepfer MM, Dinh-Xuan AT; Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers; Eur. Resp. J. 2004,24:339-340
- 133 Kataoka M, Satoh T, Manabe T et al.; Oral Sildenafil improves pulmonary hypertension refractory to Epoprostenol; Circ. J. 2005, 69:461-465
- 134 Sandoval J, Bauerle O, Palomar A et al.; Survival in primary pulmonary yperntension. Validation of a prognostic equation; Circulation 1994,89:1733-1744
- 135 Viasys; Auswertung und Interpretation einer kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung; Viasys Info Sonderausgabe, Ergospirometrie März 2002
- 136 Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR et al.; Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension; Eur. Respir. J. 2007,29:469-475
- 137 Benza RL, Park MH, Keogh A et al.; Management of pulmonary arterial hypertension with a fokus on combination therapies; J. Heart Lung Transplant 2007,26:437-446
- 138 Mogollon MV, Lage E, Cabezon S et al.; Combination Therapy with Sildenafil and bosentan reverts severe pulmonary hypertension and allows heart transplantation: case report; Transplantation Proceedings 2006,38:2522-2523
- 139 Itoh T, Nagaya N, Fujii T et al.; A combination of oral Sildenafil and Beraprost Ameliorates Pulmonary Hypertension in Rats; J. Resp. Crit. Care Med.; 2004,169:34-38
- 140 Schalchter C, Scha K, Brunner La- Rocca et al.; Interaction of sildenafil with cAMP- mediated vasodilatation in Vivo; Hypertension 2002,40:763-767
-

- 
- 141 Brancaccio G, Toscano A, Bevilacqua M et al.; Bosentan and Sildenafil: Should the combination therapy be a valid alternative in childhood to prostacyclin infusion? – Case report; *Pediatr Transplantation* 2007,11:110-112
  - 142 Beyer S, Speich R, Fischler M et al.; Long-term experience with oral or inhaled vasodilator combination therapy in Patients with pulmonary hypertension; *Swiss Med Wkly.* 2005,135:114-118
  - 143 Wonisch M, Fruhwald FM, Maier R et al.; Continuous hemodynamic monitoring during exercise in patients with pulmonary hypertension; *International Journal of Cardiology* 2005,101:405-420
  - 144 Rich S, Kaufmann E, Levy PS; The effect of high dosis of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension; *N. Eng. J. Med.* 1992,327:76-81
  - 145 Benza RL, Rayburn B, Tallaj J et al.; Efficacy of a combination of oral bosentan and continuous subcutaneous infusion of treprostenil in pulmonary arterial hypertension; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004,169: 174
  - 146 Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B; *Kursbuch Spiroergometrie*; Thieme Verlag 2007
  - 147 Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A et al.; Effects of long – term Bosentan in children with pulmonary arterial hypertension; *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 46:697-704
  - 148 Opitz CF, Ewert R, Kirch W et al.; Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selektivty matter?; *European Heart Journal* 2008,29:1936-1948
  - 149 Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I; *Kardiologie compact*; Georg Thieme Verlag 2006, 2. Auflage, S. 297
  - 150 Kleber FX, Reindl I, Wernecke KD et al.; *Dyspnea in heart failure (Wasserman K – exercise gas exchange in heart disease)*; Armonk/NY., Futura Publishing Company; 1996: S.95-108

---

## Abkürzungsverzeichnis

APAH:	assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie
avDO <sub>2</sub> :	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
CI:	Cardiac Index
CO:	Cardiac Output
ePAD:	estimated pulmonary artery diastolic pressure
EQCO <sub>2</sub> AT:	Atemäquivalent für Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle (AT)
ETRA:	Endothelinrezeptorantagonist
HR:	heart rate bzw. HF: Herzfrequenz
HZV:	Herzzeitvolumen
IPAH:	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
i. v.:	intravenös
NYHA:	New York Heart Association
O <sub>2</sub> - Puls max:	maximaler Sauerstoffpuls
PAO <sub>2</sub> Sätt.:	pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung
PAPm:	mittlerer pulmonalarterieller Druck
PAPs:	systolischer pulmonalarterieller Druck
PDE:	Phosphodiesterase
Peak VO <sub>2</sub> :	maximale Sauerstoffaufnahme
PETCO <sub>2</sub> AT:	endexpiratorischer Partialdruck von Kohlendioxid an der anaeroben Schwelle
PHT:	pulmonale Hypertonie
p. o.:	per os
PVR:	pulmonalvaskulärer Widerstand
RAP:	rechtsatrialer Druck
RVDP:	rechtsventrikulärer diastolischer Druck
RVdP/dt:	maximum positive rate of RV pressure development
RVPS :	rechtsventrikulärer systolischer Druck
SV:	Schlagvolumen
VE / VCO <sub>2</sub> slope:	Atemeffizienz
VO <sub>2</sub> AT:	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
ZVD:	Zentraler Venen Druck



---

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. Franz Xaver Kleber für die Anregung zur Themenwahl sowie für die intensive Betreuung und kritischen Diskussionen in allen Phasen der Arbeit,

Herrn Dr. med. Leonard Bruch für die Beiträge und Gedankengänge zu der Gestaltung der Arbeit,

den Ärzten und Schwestern der Klinik für Innere Medizin / Kardiologie am Unfallkrankenhaus Berlin für ihr Interesse und ihre Einsatzbereitschaft zur Unterstützung bei dieser Arbeit,

meinen mich immer fördernden Eltern und insbesondere Ulf.

Berlin, 15.11.2008

Claudia Boos

---

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich,

dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Medikamentöse Kombinationstherapie bei pulmonalarterieller Hypertonie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 15.11.2008

Claudia Boos

---

## **Lebenslauf \***

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