

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
FÜR
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen bei Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie
und ihr Einfluss auf Ansprechen einer gezielten PAH-Medikation, Verträglichkeit und
Prognose

Inaugural–Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Katja Mayer

2020

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II
FÜR
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie
und ihr Einfluss auf Ansprechen einer gezielten PAH-Medikation, Verträglichkeit und
Prognose

Inaugural–Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Katja Mayer

2020

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

PD Dr. Tobias Lange

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Ried

Tag der mündlichen Prüfung:

05. Oktober 2020

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und andere Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich miteingeschlossen, soweit es für die Aussage erforderlich ist. Wenn eine gezielte Unterscheidung zwischen den Geschlechtern im Rahmen der Auswertung vorgenommen wurde, wird dies entsprechend angemerkt.

Abkürzungsverzeichnis

AHT = Arterieller Hypertonus	<i>min.</i> = Minimum
AMBITION = Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension	ml = Milliliter
APAH = Pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit Systemerkrankungen	mPAP = Pulmonalarterieller Mitteldruck
ASS = Acetylsalicylsäure	mmHg = Millimeter Quecksilbersäule
BL = Baseline	<i>N</i> = Gesamtheit der Patienten
BMI = Body-Mass-Index	<i>n</i> = Anzahl
BNP = B-Typ natriuretisches Peptid	NIH = National Institute of Health
cAMP = zyklisches Adenosin-Monophosphat	NO = Stickstoffmonoxid
CCB = Calciumkanalblocker	NOAK = Neue Orale Antikoagulantien
cGMP = zyklisches Guanosin-Monophosphat	NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
CI = Konfidenzintervall	NYHA = New York Heart Association
COMPERA = Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension	OR = Odds Ratio
COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; chronisch obstruktive Lungenerkrankung	<i>p</i> = Wahrscheinlichkeitsmaß, Signifikanzwert
CTEPH = Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie
<i>d</i> = Cohen's <i>d</i> ; Effektstärkemaß	PAWP = Pulmonary Arterial Wedge Pressure; pulmonalarterieller Verschlussdruck
<i>D</i> = Test auf Normalverteilung	PDE5 = Phosphodiesterase-5
<i>df</i> = Freiheitsgrade; degrees of freedom	PDE5i = Phosphodiesterase-5-Hemmer
DM = Diabetes Mellitus	pg = Picogramm
ED = Erstdiagnose	PH = Pulmonale Hypertonie
EKG = Elektrokardiogramm	PH-HFpEF = Pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
ENABLE = Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure	PH-HFrEF = Pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist	PH-LHD = Pulmonale Hypertonie aufgrund von Linksherzerkrankungen
<i>F</i> = Varianzanalyse	PVR = Pulmonalvaskulärer Widerstand
FIRST = Flolan International Randomized Survival Trial	<i>r</i> = Korrelation nach Pearson oder punktbiseriale Korrelation, Effektstärkemaß
GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	RAP = Rechtsatrialer Druck
HF = Herzfrequenz	REVEAL = Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management
HFpEF = Heart Failure with preserved Ejection Fraction; Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion	RHK = Rechtsherzkatheter(untersuchung)
HFrEF = Heart Failure with reduced Ejection Fraction; Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	RKI = Robert Koch-Institut
HIV = Humanes Immundefizienz-Virus	RV = Rechtsventrikulär
HPAH = Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie	<i>r_s</i> = Korrelation nach Spearman
HR = Hazard Ratio	<i>SD</i> = Standardabweichung
HZV = Herzzeitvolumen	<i>t</i> = Mittelwertsunterschiedstestung
IPAH = Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie	<i>U</i> = Lagemaßunterschiedstestung nach Mann-Whitney
kg = Kilogramm	UKR = Universitätsklinikum Regensburg
KHK = Koronare Herzkrankheit	<i>V</i> = Cramer's <i>V</i> , Effektstärkemaß
L = Liter	V1 = Klinische Wiedervorstellung
m = Meter	V.a. = Verdacht auf
<i>M</i> = Mittelmaß	vs. = versus
MAP = Systemischer Mitteldruck	VHF = Vorhofflimmern
<i>max.</i> = Maximum	WHO = World Health Organization
<i>Med.</i> = Median	WHO-FC = WHO-Funktionsklasse
min = Minute	WU = Wood Units; Wood Einheiten
	χ^2 = Pearson's chi-Quadrat
	<i>Z</i> = Lagemaßunterschiedstestung nach Wilcoxon
	Z.n. = Zustand nach
	6MWD = Distanz im 6-Minuten Gehstest

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Die pulmonale Hypertonie – ein Überblick	1
1.1.1 Die pulmonalarterielle Hypertonie – Gruppe 1.....	1
1.1.2 Pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankungen – Gruppe 2.....	5
1.1.3 Die atypische PAH – ein neuer klinischer Phänotyp?.....	6
1.2 Fragestellungen	8
2 Material und Methoden	10
2.1 Stichprobe	10
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	10
2.1.2 Beschreibung der Stichprobe	11
2.2 Studiendesign	12
2.2.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose – Baseline.....	13
2.2.2 Zeitpunkt der Wiedervorstellung – V1-Visite.....	15
2.3 Statistische Analyse	15
3 Ergebnisse	18
3.1 Deskriptive Statistik – Beschreibung der Kohorte	18
3.1.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Wiedervorstellung.....	18
3.1.2 Nebendiagnosen	19
3.1.3 Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen und atypische PAH	20
3.1.4 Parameter der Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion	20
3.1.4.1 WHO-FC.....	20
3.1.4.2 Subjektives Empfinden der klinischen Symptomatik	21
3.1.4.3 6-Minuten-Gehtest	22
3.1.4.4 NT-proBNP.....	23
3.1.5 Hämodynamik.....	23
3.1.6 Medikamentöse Therapie.....	25
3.1.7 Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse	26
3.1.8 Überleben	27
3.2 Schließende und explorative Statistik	28
3.2.1 Entwicklung im Beobachtungszeitraum (Themenblock 1).....	28
3.2.1.1 Hypothese 1.1 – Alter	28
3.2.1.2 Explorative Untersuchung 1.2 – Geschlechterverhältnis	29
3.2.1.3 Hypothese 1.3 – Nebendiagnosen, Risikofaktoren und atypische PAH	30
3.2.2 Typische und atypische PAH (Themenblock 2)	31
3.2.2.1 Hypothese 2.1 – Alter	32
3.2.2.2 Hypothese 2.2 – Geschlechterverhältnis	34
3.2.2.3 Hypothese 2.3 – Hämodynamik.....	34
3.2.2.4 Hypothese 2.4 – Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion	37

3.2.2.4.1	6-Minuten-Gehtest	37
3.2.2.4.2	NT-proBNP	38
3.2.2.4.3	WHO-FC und subjektive Belastbarkeit	39
3.2.3	Initiale PAH-Therapie (Themenblock 3)	40
3.2.3.1	Explorative Analyse 3.1 – Demographie	40
3.2.3.2	Explorative Analyse 3.2 – Nebendiagnosen und atypische PAH	41
3.2.3.2.1	Typische PAH-Patienten ohne initial spezifische Therapie	42
3.2.3.3	Explorative Analyse 3.3 – Hämodynamik	43
3.2.3.4	Explorative Analyse 3.4 – Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion	45
3.2.4	Therapieeffekt (Themenblock 4)	45
3.2.4.1	Explorative Analyse 4.1 – Belastbarkeit	47
3.2.4.1.1	6-Minuten-Gehtest	47
3.2.4.1.2	WHO-FC und subjektive Belastbarkeit	49
3.2.4.1.3	NT-proBNP	51
3.2.4.2	Explorative Analyse 4.2 – Unerwünschte Ereignisse bei gezielter PAH-Medikation	52
3.2.4.3	Explorative Analyse 4.3 – Überleben	54
4	Diskussion	59
4.1	Ergebnisdiskussion	59
4.1.1	Entwicklung im Beobachtungszeitraum (Themenblock 1)	59
4.1.1.1	Alter	59
4.1.1.2	Geschlechterverhältnis	61
4.1.1.3	Nebendiagnosen, Risikofaktoren und atypische PAH	61
4.1.2	Typische und atypische PAH (Themenblock 2)	64
4.1.2.1	Demographie	64
4.1.2.2	Hämodynamik	66
4.1.2.3	Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion	68
4.1.3	Initiale PAH-Therapie (Themenblock 3)	70
4.1.3.1	Typische Patienten ohne initial spezifische Therapie	72
4.1.4	Therapieeffekt (Themenblock 4)	73
4.1.4.1	Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion	73
4.1.4.2	Unerwünschte Wirkungen bei gezielter PAH-Medikation	75
4.1.4.3	Überleben	77
4.2	Limitationen	79
4.3	Ausblick	80
4.4	Schlussfolgerungen	81
5	Zusammenfassung	i
6	Abstract	iii
7	Abbildungsverzeichnis	v
8	Tabellenverzeichnis	vi
9	Literaturverzeichnis	viii
10	Danksagung	xvii
11	Lebenslauf	xviii

1 Einleitung

1.1 Die pulmonale Hypertonie – ein Überblick

Als *pulmonale Hypertonie* (PH) wird eine pathologische Erhöhung des Blutdrucks im Lungenkreislauf bezeichnet. Abhängig von der Pathophysiologie und Ätiologie definiert das Klassifikationssystem nach Nizza 2018 aktuell fünf verschiedene Gruppen der PH, die sich weiterhin auch in der Therapie und Prognose unterscheiden: die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1), die PH aufgrund von Linksherzerkrankungen (PH-LHD, Gruppe 2), die PH aufgrund von Lungenerkrankungen (Gruppe 3), die PH aufgrund pulmonalarterieller Obstruktion (Gruppe 4) und die PH aufgrund unklarer oder multifaktorieller Genese (Gruppe 5) (1). Eine differenzierte Einteilung kann der *Tabelle 1.1* entnommen werden. Die Diagnosegrenzen der PH werden durch hämodynamische Charakteristika definiert, die noch eine weitere Unterteilung ermöglichen: die präkapilläre und postkapilläre sowie die kombinierte prä- und postkapilläre PH. Die Kriterien lassen sich in *Tabelle 1.2* nachvollziehen.

Wie in der deutschsprachigen Literatur der letzten Jahre ersichtlich wird, zog in jüngster Zeit ein neues Patientenkollektiv zunehmende wissenschaftliche und klinische Aufmerksamkeit auf sich. Dieses Kollektiv wurde als *atypische PAH* bezeichnet und ließ sich zwar hämodynamisch der Gruppe 1 zuordnen, fiel jedoch durch phänotypische Merkmale, wie sie für Gruppe 2 zu erwarten sind, auf (2,3).

Im Folgenden wird daher zunächst ein Überblick über diese Gruppen gegeben und die Rolle der *atypischen PAH* reflektiert. Das Kapitel schließt mit der Aufstellung von Fragestellungen und Hypothesen.

1.1.1 Die pulmonalarterielle Hypertonie – Gruppe 1

Gruppe 1 der PH-Klassifikation, die PAH, umfasst ein Kollektiv an Erkrankungen, das durch eine präkapillare PH charakterisiert ist, *ohne* dass Ursachen, wie Lungenerkrankungen, chronische Thrombembolien oder Linksherzerkrankungen vorliegen (4).

Die Diagnosekriterien sind ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg und ein pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP¹, Wedge-Druck) von ≤ 15 mmHg (als

¹ PAWP = Pulmonary arterial wedge pressure

Ausdruck einer präkapillären PH (5)) bei einem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) von ≥ 3 Wood-Units (WU).

Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH)

1 Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1 Idiopathische PAH (IPAH)
- 1.2 Hereditäre PAH (HPAH)
- 1.3 Medikamenten- und toxinassoziierte PAH
- 1.4 PAH assoziiert mit (APAH)
 - 1.4.1 Bindegewbserkrankungen
 - 1.4.2 HIV-Infektion
 - 1.4.3 Portaler Hypertension
 - 1.4.4 Kongenitaler Herzerkrankung
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH Langzeit-Responder von Calciumkanalblockern
- 1.6 PAH mit eindeutigen Merkmalen einer venösen/kapillären Beteiligung
- 1.7 Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenenensyndrom

2 PH aufgrund von Linksherzerkrankungen

- 2.1 PH aufgrund von Herzfehlern mit erhaltener Auswurfraction
- 2.2 PH aufgrund von Herzfehlern mit reduzierter Auswurfraction
- 2.3 Herzklappenerkrankungen
- 2.4 Angeborene/erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu postkapillärer PH führen

3 PH aufgrund von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1 Obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Restriktive Lungenerkrankung
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischtem restriktivem und obstruktivem Muster
- 3.4 Hypoxie ohne Lungenerkrankung
- 3.5 Entwicklungsstörung der Lunge

4 PH aufgrund pulmonalarterieller Obstruktion

- 4.1 Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
- 4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen

5 PH aufgrund unklarer oder multifaktorieller Genese

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen
- 5.2 Systemische Erkrankungen
- 5.3 Andere
- 5.4 Komplexe angeborene Herzfehler

Tabelle 1.1 Aktualisierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Nizza 2018

Hämodynamische Definition	Kriterien	Klinische Gruppen ¹⁾
Präkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg ²⁾ PAWP \leq 15 mmHg PVR \geq 3 WU	Gruppe 1, 3, 4, 5
Isolierte postkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg ²⁾ PAWP $>$ 15 mmHg PVR $<$ 3 WU	Gruppe 2, 5
Kombinierte prä- und postkapilläre PH	mPAP \geq 25 mmHg ²⁾ PAWP $>$ 15 mmHg PVR \geq 3 WU	Gruppe 2, 5

PH = pulmonale Hypertonie, mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP = pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand, WU = Wood Units;

¹⁾ Die klinischen Gruppen beziehen sich auf die Klassifikation aus Tabelle 1.1.

²⁾ Zum Zeitpunkt der Analyse- und Auswertungsphase dieser Arbeit wurde auf dem 6. World Symposium on Pulmonary Hypertension 2018 eine Absenkung der Grenze zwischen prä- und postkapillärer PH und somit eine Absenkung der Diagnostizierungsschwelle der PAH auf einen mPAP $>$ 20 mmHg (statt \geq 25 mmHg) und einem PVR von \geq 3 WU vorgeschlagen. Da der Erhebungszeitraum schon abgeschlossen war, gilt für diese Arbeit weiterhin die von den ECS-Leitlinien 2015 definierte Grenze eines mPAP \geq 25 mmHg.

Tabelle 1.2 Hämodynamische Einteilung der pulmonalen Hypertonie

Die Gruppe der PAH setzt sich zusammen aus einer idiopathischen (IPAH), einer hereditären (HPAH) und einer Medikamenten- und Toxin-assoziierten Unterform sowie einer Gruppe, die mit Krankheiten, wie einer systemischen Sklerose, portaler Hypertension, HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) und weiteren Systemerkrankungen assoziiert ist (APAH) (5). Insgesamt ist die PAH jedoch eine seltene Erkrankung mit einer Jahresinzidenz von 1.1 bis 7.6 Fällen pro Millionen Einwohner und einer Prävalenz von 6.6 bis 26.0 pro Millionen Einwohner (6–9).

Die Pathophysiologie der PAH besteht unter anderem in der Dysfunktion dreier Stoffwechsel-/Signalwege, die den Vasotonus regulieren: die Endothelin-Signalkaskade (10,11), die Prostacyclin-Signalkaskade (12) und die Stickstoffmonoxid(NO)-Signalkaskade (13). Resultat ist eine Vasokonstriktion, eine vermehrte Proliferation und ein Remodeling der pulmonalen Gefäße (12,14,15). Dies führt zum Anstieg des PVR, zur Rechtsherzbelastung und schließlich zum Rechtsherzversagen und damit einhergehend zum vorzeitigen Tod der Patienten (16,17). Die obengenannten dysfunktionalen Signalwege werden als Angriffspunkt für die derzeit zugelassene medikamentöse Therapie genutzt: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) interagieren mit der Endothelin-Kaskade (18,19). Phosphodiesterase-5(PDE5)-Hemmer

(20,21) und Riociguat (22,23) führen zu einer vermehrten Aktivität des cGMP² und imitieren beziehungsweise verstärken somit die Wirkung von NO. Prostacycline und -analoga wie Iloprost aktivieren den cAMP³-Signalweg (24). Insgesamt kann so ein vasodilatativer und antiproliferativer Effekt erzielt werden (14), der in einer Erniedrigung des PVR resultiert. Außerdem werden Calciumkanalblocker (CCBs) bei Patienten mit erhaltener Vasoreagibilität, welche im Rahmen der Erstdiagnose getestet werden sollte, verabreicht (5,25,26). Zusätzlich zu dieser sogenannten *gezielten* Therapie werden supportiv Diuretika und Sauerstoff (bei respiratorischer Insuffizienz), früher auch regelhaft eine therapeutische Antikoagulation, eingesetzt (5). Trotz all dieser Maßnahmen bleibt die PAH eine progrediente Erkrankung mit schlechter Prognose (27,28) und einem 5-Jahres-Überleben von < 60 % (2,29,30).

Die PAH äußert sich klinisch sehr unspezifisch. Zu Beginn imponieren meist nur Symptome wie eine belastungsinduzierte Dyspnoe oder rasche Ermüdbarkeit. Pektanginöse Beschwerden, Synkopen und klinische Zeichen einer Rechtsherzbelastung können später auftreten, sind bei Diagnosestellung aber bereits regelhaft vorhanden. Um die Schwere, den Progress und die Prognose der Erkrankung zu evaluieren, sind Belastbarkeitstests (beispielsweise der 6-Minuten-Gehtest), Klassifikationssysteme für die subjektiv empfundene Dyspnoe wie die WHO⁴-Funktionsklasse (WHO-FC⁵) und die Messung des NT-proBNP-Spiegels⁶ essentiell (5) (31,32).

Der diagnostische Algorithmus ist komplex und zeitintensiv, weil die PAH erst diagnostiziert werden darf, wenn zahlreiche Untersuchungen zum Ausschluss sekundärer Ursachen einer PH durchgeführt wurden. In diesem Rahmen wird standardmäßig ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Echokardiographie, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, eine Lungenfunktionstestung, eine Ventilations-Perfusions-Lungenszintigraphie, eine High-Resolution-Computertomographie, eine Sonographie des Abdomens und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) gegebenenfalls mit Vasoreagibilitätstestung veranlasst. Außerdem erfolgt eine Laboruntersuchung inklusive Schilddrüsenwerten, NT-proBNP-Spiegel und Leberfunktionsparametern sowie eine serologische Untersuchung auf HIV und rheumatologische Marker. Bei speziellen Fragestellungen können noch genetische

² cGMP = zyklisches Guanosin-Monophosphat

³ cAMP = zyklisches Adenosin-Monophosphat

⁴ WHO = World Health Organisation

⁵ in Anlehnung an die Klassifikation der Symptomatik bei Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association, NYHA

⁶ NT-proBNP = N-terminales pro-B-typ natriuretisches Peptid

Untersuchungen, eine Magnetresonanztomographie des Herzens, ein Thrombophiliescreening und weitere Diagnostik veranlasst werden. Auf diesem Weg sollen Linksherzerkrankungen (Gruppe 2), Lungenerkrankungen (Gruppe 3), chronische Lungenembolien (Gruppe 4) und weitere seltene Ursachen (Gruppe 5) möglichst eindeutig ausgeschlossen und die Diagnose einer PAH bei entsprechender hämodynamischer Präsentation im RHK gestellt werden (5).

1.1.2 Pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankungen – Gruppe 2

Im Gegensatz zur PAH ist die PH-LHD eine sekundäre Form der Erkrankung, die hämodynamisch durch eine postkapilläre PH gekennzeichnet ist. Die PH entwickelt sich als Folge eines Rückwärtsversagens durch eine linksventrikuläre Dysfunktion oder Klappenvitien des linken Herzens (33–35). Der Rückstau kann neben einer alleinigen passiven Druckerhöhung eine zusätzliche pathophysiologische Kaskade triggern, die in pulmonaler Vasokonstriktion, verminderter NO- und erhöhter Endothelin-Aktivität, herabgesetzter BNP⁷-Sensibilität und vaskulärem Remodeling resultiert, wodurch sich der PVR und infolgedessen der pulmonalarterielle Druck weiter erhöhen (33–38). Hämodynamisch kann dann eine kombinierte prä- und postkapilläre PH resultieren (siehe *Tabelle 1.2*). Im Vergleich zur PAH sind Patienten mit PH-LHD aufgrund der Epidemiologie von kardiovaskulären Erkrankungen zahlreicher, älter und zeigen eine höhere Prävalenz an Begleiterkrankungen. Dies trifft vor allem auf Patienten mit Linksherzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF⁸) zu (39). Insgesamt ist die PH-LHD die häufigste PH-Form (33,37).

Die Diagnosestellung einer PH-LHD erfolgt laut Leitlinie stufenweise. Die klinische Präsentation, Ergebnisse der Echokardiographie- und EKG-Untersuchung und gegebenenfalls weitere Bildgebungsverfahren sollen herangezogen werden. Eine PH-LHD gilt dann als wahrscheinlich, wenn die Patienten älter als 65 Jahre alt sind, Symptome eines Linksherzversagens aufweisen, am metabolischen Syndrom und/oder einer koronaren Herzkrankheit (KHK) erkrankt sind, eine kardiale Erkrankung in der Anamnese haben oder an einem persistierenden Vorhofflimmern (VHF) leiden. Im Einzelfall kann jedoch gerade die Unterscheidung zwischen einer PH-LHD mit diastolischer Dysfunktion (also einer PH-HFpEF⁹) und einer PAH bedeutend erschwert sein (5,37), da mit zunehmend alternder Bevölkerung auch Patienten mit PAH vermehrt kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

⁷ BNP = B-Typ natriuretisches Peptid

⁸ HFpEF = Heart failure with preserved ejection fraction; Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

⁹ PH-HFpEF = Pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

aufweisen können, ohne dass diese allein ursächlich für die PH sind. Außerdem stellt die HFpEF innerhalb der PH-Gruppe 2 eine zunehmend häufige Ursache dar (34,39,40). Wie erwähnt, können Patienten mit einer PH-LHD aus ihrer postkapillären PH über die passive pathophysiologische Komponente hinaus eine aktive präkapilläre Komponente, ähnlich einer PAH, entwickeln (2,33,41). Bei einer HFpEF geschieht dies häufig und ist mit einer gravierenderen Symptomatik und schlechteren Prognose assoziiert (34,42).

Auch im RHK ist eine klare Unterscheidung nicht immer möglich, da Patienten mit PH-LHD nach intensiver Diuretikatherapie in Ruhe die Diagnosekriterien für eine präkapilläre PH gegebenenfalls erfüllen können.

Therapeutisch steht bei der PH-LHD die Behandlung der Grunderkrankung, also der Linksherzerkrankung, im Vordergrund. Dazu zählen beispielsweise eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie oder eine Klappenersatztherapie sowie supportive Maßnahmen, wie ein restriktives Flüssigkeitsmanagement. Weiterhin sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Komponenten des metabolischen Syndroms eingestellt beziehungsweise möglichst optimal therapiert werden (33,35,37,43).

Es wird immer wieder diskutiert, ob eine sogenannte gezielte PAH-Therapie (also ERA, PDE5-Hemmer, Riociguat und Prostanoiden) einen Nutzen für Patienten mit PH-LHD haben können, insbesondere wenn der PVR erhöht ist. Pathophysiologische Ansatzpunkte wären hier die endotheliale Dysfunktion (44), eine erhöhte Endothelin-1-Aktivität (45–47) und eine verminderte NO-vermittelte Vasodilatation (48), also Gemeinsamkeiten mit der Pathogenese der PAH (35). Es besteht jedoch die Gefahr, dass die Therapie mit pulmonalen Vasodilatoren ein Lungenödem bei Patienten mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken begünstigt (38,49,50). Zudem zeigten bisherige kontrollierte Studien zumeist ein Ausbleiben eines positiven Effekts durch eine gezielte PAH-Therapie bei diesen Patienten (51,52) bis hin zu negativen Effekten wie Flüssigkeitsretention oder sogar eine erhöhte Mortalität (53,54). Daher sollten diese Medikamente nicht unkritisch bei sekundären PH-Formen einschließlich der PH-LHD eingesetzt werden, die Leitlinien raten explizit von der Verordnung ab (5).

1.1.3 Die atypische PAH – ein neuer klinischer Phänotyp?

Über die Jahre änderte sich der Phänotyp der PAH und vor allem auch der IPAH stetig. Dies mag durch eine zunehmend bessere medizinische Versorgung, eine Änderung des Lebensstils in der westlichen Welt sowie durch eine gesteigerte Vigilanz bezüglich der Diagnose einer PAH

bei verfügbaren Behandlungsoptionen begründet sein. Insgesamt lässt sich beobachten, dass IPAH-Patienten ihre Diagnose in zunehmend höheren Lebensjahren erhalten (4,28,55,56). Damit einhergehend weisen sie eine zunehmende Anzahl an kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren zum Diagnosezeitpunkt auf (4,17,55,56). In einigen Studien wird außerdem von einem steigenden Anteil an weiblichen Patienten berichtet (7,8,28).

Obwohl es über die Jahre in der Klassifikation der PH-Gruppen immer wieder geringfügige Änderungen gab, blieben die fünf Hauptgruppen (siehe *Tabelle 1.1*) und die Diagnosekriterien (siehe *Tabelle 1.2*) weitgehend konstant.

Trotz klarer Diagnosekriterien ist bei gleichzeitigem Vorliegen einer präkapillären PH und kardiovaskulären Nebenerkrankungen und Risikofaktoren eine eindeutige Zuordnung der Patienten zur PH-Gruppe oftmals erschwert, wie zuvor dargestellt. In der klinischen Praxis kann es daher vorkommen, dass die hämodynamischen Merkmale einer PAH vorliegen (2,57), allerdings mit dem Krankheits- und Risikoprofil einer PH-LHD. Dies kann die Differenzialdiagnose und somit die korrekte Klassifikation der PH deutlich verkomplizieren, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen. Zu diesen zählen unter anderem arterielle Hypertonie (AHT), Hyperlipidämie, VHF, KHK, Adipositas, obstruktives Schlafapnoesyndrom, Rauchen und Diabetes mellitus (DM).

Führen differenzialdiagnostisch dennoch die Merkmale einer PAH, erfolgt die Diagnosestellung dementsprechend. Diese Patienten werden also, insbesondere bei Vorliegen einer schweren PH, *trotz* Vorliegen von Linksherzerkrankungen oder Risikofaktoren hierfür der Gruppe der PAH zugeordnet. Die Konsequenz ist eine Behandlung mit sogenannten gezielten PAH-Medikamenten, die zur Therapie der PH-LHD nicht empfohlen und zugelassen sind (37,58). Wie erwähnt wird auch ein schädlicher Effekt dieser PAH-spezifischen Medikamente bei Patienten mit PH-LHD diskutiert. Um diese Patienten, die sich klinisch als PH-LHD, jedoch hämodynamisch als PAH präsentieren, einzuordnen, erfolgt in der klinischen Praxis die Trennung oft auf der Grundlage der Hämodynamik einerseits und der Krankheitsprofils andererseits. Eine schwere hämodynamische Beeinträchtigung (beziehungsweise ein hoher PVR) spräche eher für eine PAH, wohingegen viele Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen und eine stark ausgeprägte Linksherzinsuffizienz eher das Vorliegen einer PH-LHD wahrscheinlich machen. An dieser Stelle sollten jedoch bei Verdacht auf eine PH-LHD sowie Vorliegen einer schweren präkapillären PH auch andere Ursachen ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch kämen hier beispielsweise auch die PH aufgrund von Lungenerkrankungen (Gruppe 3) und die PH aufgrund chronischer Lungenembolien (Gruppe 4) in Frage.

Da, wie erläutert, die zweifelsfreie Differenzialdiagnose zwischen einer eindeutigen PAH und einer PH-LHD nicht immer möglich ist, wurden aus aktuelleren klinischen PAH-Studien, wie der AMBITION¹⁰-Studie, Patienten mit gehäuften Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen (trotz Erfüllung der diagnostischen Kriterien für eine präkapilläre PH) vermehrt ausgeschlossen. Man befürchtet hier einen schlechteren Effekt und eine schlechtere Verträglichkeit der gezielten PAH-Medikation (59).

Wie oben erwähnt, beschrieben OPITZ et al. bei der Auswertung des COMPERA¹¹-Registers 2016 et al. diese zusätzliche Gruppe als *atypische IPAH* (2). Sie steht als Subtyp innerhalb der Gruppe der PAH einer *typischen* oder *klassischen IPAH* gegenüber. Das Risikoprofil und die demographischen Charakteristika der Patienten mit *atypischer IPAH* ähnelten eher denen einer PH-LHD (besonders PH-HFpEF), wohingegen die Hämodynamik eher mit der *typischen IPAH* vergleichbar war (2). Aufgrund einer noch nicht eindeutig vorliegenden Definition dieser PH-Subgruppe wurde die *atypische (I)PAH* bisher wenig systematisch untersucht. Aktuelle Analysen der *atypischen IPAH* (wie beispielsweise aus dem COMPERA-Register, 2), haben die Limitation, dass die Verordnung einer gezielten PAH-Medikation als Einschlusskriterium in das Register verwendet wurde. Dies stellt einen erheblichen Selektionsbias dar (41).

Ziel dieser Dissertation ist eine weitere Untersuchung von Patienten mit *atypischer PAH* durch Vergleich mit *typischen PAH*-Patienten hinsichtlich Demographie und medikamentöser Therapie. Zudem soll eine Evaluation des Ansprechens und der Verträglichkeit der Therapie sowie des Überlebens erfolgen.

1.2 Fragestellungen

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurde untersucht, ob Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen bei Patienten mit PAH einen Einfluss auf die Verordnung und das Ansprechen einer gezielten PAH-Medikation, auf die Verträglichkeit der Medikation und die Prognose hatten.

¹⁰ AMBITION = Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

¹¹ COMPERA = Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension

Zunächst wurde evaluiert, wie sich Patientendemographie und Risikofaktoren für das Vorliegen von Linksherzerkrankungen im Kollektiv der am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) diagnostizierten Patienten mit PAH von Januar 2005 bis Juni 2017 entwickelt haben (Themenblock 1). In diesem Rahmen wurde die Hypothese überprüft, dass diese Patienten in zunehmend höherem Alter ihre Diagnose erhalten haben (Hypothese 1.1). Weiterhin wurde das Geschlechterverhältnis der Patienten betrachtet. Es wurde explorativ untersucht, ob im Beobachtungszeitraum die Zunahme von weiblichen oder männlichen Patienten nachgewiesen werden konnte (explorative Analyse 1.2). Außerdem sollte nachgewiesen werden, ob im Laufe der Jahre die Prävalenz von Patienten mit *atypischer PAH* sowie deren Nebendiagnosen zugenommen haben (Hypothese 1.3).

In einem zweiten Schritt wurden die Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen zum Diagnosezeitpunkt statistisch analysiert (Themenblock 2). Hier wurde erwartet, dass Patienten mit *atypischer PAH* zum Zeitpunkt ihrer Diagnose älter waren als Patienten mit *typischer PAH* (Hypothese 2.1) und Unterschiede in der Geschlechterverteilung zwischen *typischen* und *atypischen* Patienten bestanden (Hypothese 2.2). Außerdem wurden zwischen den beiden Patientengruppen Unterschiede in der Hämodynamik vermutet (Hypothese 2.3). Ferner wurde angenommen, dass Patienten mit *atypischer PAH* schlechter belastbar waren (Hypothese 2.4).

Im Anschluss wurde explorativ untersucht, welche Patienten eine gezielte PAH-Medikation erhalten hatten und welche gegebenenfalls nicht (Themenblock 3). Es wurde nach Gruppenunterschieden innerhalb der Faktoren Alter und Geschlecht (explorative Analyse 3.1), Vorliegen von Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen (explorative Analyse 3.2), Hämodynamik (explorative Analyse 3.3) und Belastbarkeit (explorative Analyse 3.4) gesucht. Abschließend wurden die Effekte der Medikation im Allgemeinen und abhängig vom Vorliegen einer *atypischen PAH* untersucht (Themenblock 4). Evaluiert wurden in diesem Rahmen die Effekte der Medikation auf die Belastbarkeit (explorative Analyse 4.1), das Auftreten von Nebenwirkungen beziehungsweise von unerwünschten Ereignissen (explorative Analyse 4.2) und das Überleben (explorative Analyse 4.3).

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobe

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt sind 132 Patientendatensätze in die Auswertung dieser Arbeit miteingegangen. Aufgenommen wurden ausschließlich Patienten mit einer nach Leitlinien zu diagnostizierenden PAH. Bei Vorliegen von Linksherz-, Lungenerkrankungen oder nach stattgehabter Lungenembolie erfolgte die Einschätzung der PH-Ätiologie durch einen erfahrenen PH-Spezialisten in Zusammenschau aller Befunde. Die Begleiterkrankungen wurden systematisch erfasst. Ein obligates Einschlusskriterium war die Durchführung eines RHK sowie weiterer Untersuchungen im Rahmen der korrekten Differenzialdiagnostik. Dazu zählten eine Thorax-Computertomografie, Lungenfunktionsuntersuchung (inklusive Spirometrie, Bodyplethysmographie und Blutgasanalyse) und Lungenzintigraphie. So konnte die Erstdiagnose einer PAH (Gruppe 1 nach Nizza) gesichert werden und der Ausschluss anderer Formen der PH erfolgen. Die Parameter des RHK, die zur Aufnahme in die Studie führten, waren ein mPAP von ≥ 25 mmHg und ein PAWP von ≤ 15 mmHg, was das Vorliegen einer präkapillären PH in Ruhe nachwies. Weiterhin musste zuvor das Vorliegen einer PH *aufgrund* von Lungenerkrankungen, Linksherzerkrankungen und thrombotischen Geschehen ausgeschlossen worden sein. Dies konnte durch die obengenannte Durchführung von apparativer Diagnostik sichergestellt werden. Patienten, die an dieser Stelle anhand der vorliegenden Untersuchungsbefunde mit der Diagnose *PH der Gruppe 2 bis 5 nach Nizza* eingestuft wurden oder nicht klassifizierbar waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine Übersicht über die Patientenzahlen im Rahmen der Stichprobengewinnung stellt *Abbildung 2.1* dar. Der Beobachtungszeitraum für diese Arbeit wurde von 01.01.2005 bis 30.06.2017 festgelegt.

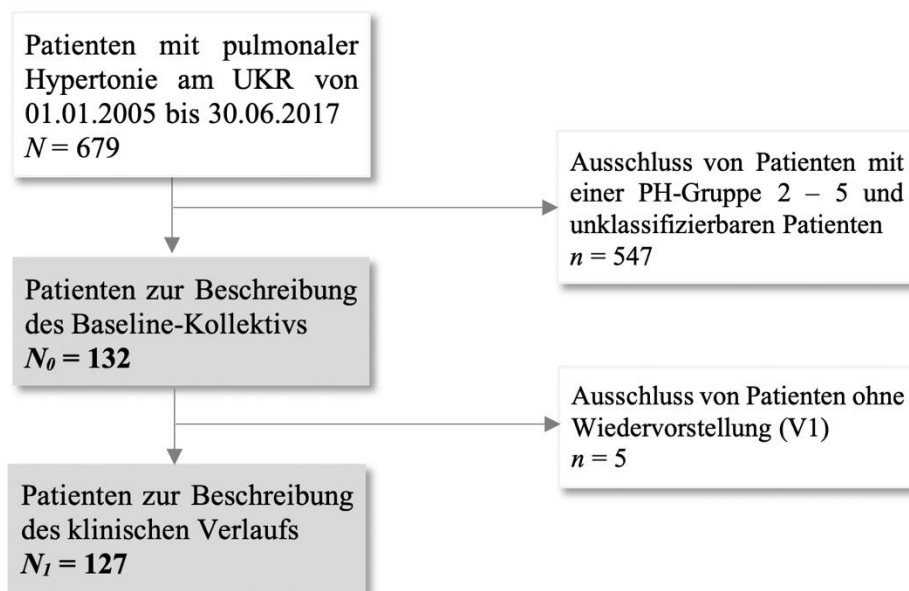


Abbildung 2.1 Gewinnung der Stichprobe

2.1.2 Beschreibung der Stichprobe

Die Patientendaten entstammen einer Datenbank des UKR, in die seit 01.01.2005 konsekutiv Patientenfälle mit PH aufgenommen wurden. Diese Datenbank wurde ab September 2008 prospektiv geführt. Retrospektiv wurden alle Fälle von Januar 2005 bis September 2008 nachträglich aufgenommen.

Im Beobachtungszeitraum wurden 52 männliche (39.4 %) und 80 weibliche (60.6 %) Patienten mit einer PAH diagnostiziert (Ratio männlich:weiblich = 1:1.54). Die Altersspanne der Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt betrug 19 bis 86 Jahre (*Med.* = 67, *M* = 62, *SD* = 14). Wie *Abbildung 2.2* zu entnehmen ist, erhielten die meisten Patienten zwischen 71 und 75 Jahren ihre Diagnose.

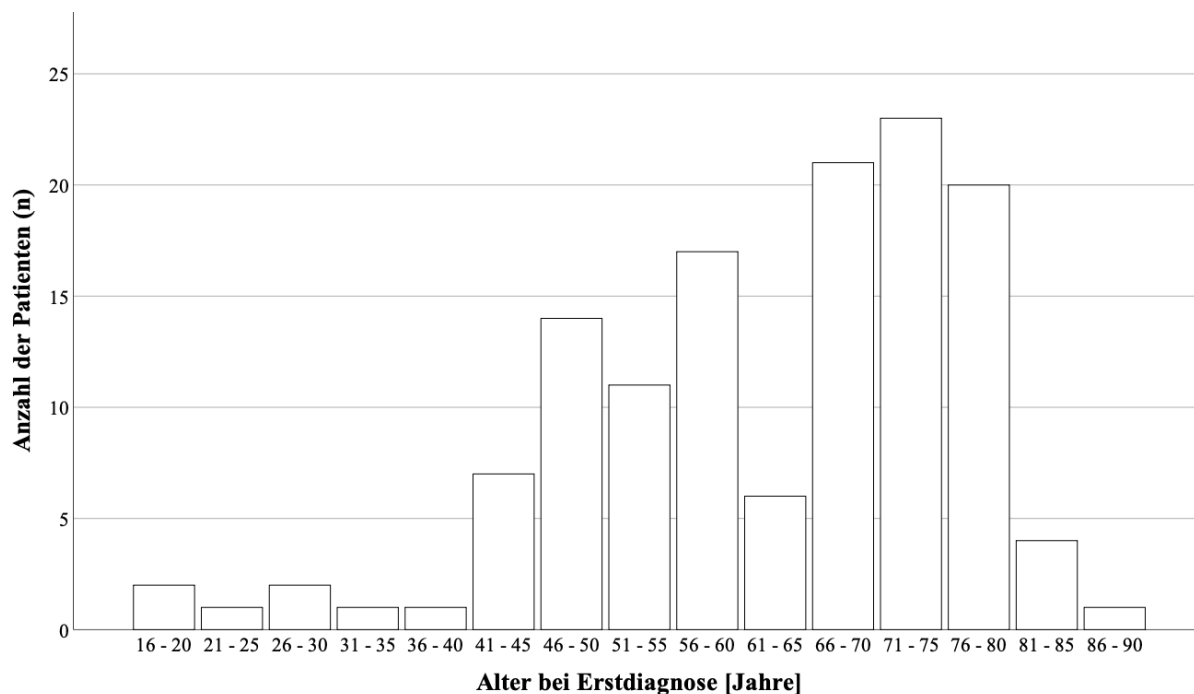


Abbildung 2.2 Häufigkeitsverteilung: Erstdiagnosealter der Patienten mit PAH

Zur Testung der Hypothesen wurde eine Evaluation bestimmter Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (*Baseline*, BL) und zum Zeitpunkt der nächsten Vorstellung in der Klinik (*V1-Visite*, V1) vorgenommen. Weiterhin wurden diese Parameter im Sinne einer Verlaufsbeschreibung zu beiden Zeitpunkten verglichen. Die Beschreibung des Kollektivs zur BL schließt alle 132 Patienten (N_0) mit ein, wohingegen für die Verlaufsbeschreibung nur 127 Fälle (N_1) ausgewertet werden konnten, da bei insgesamt fünf Patienten keine Wiedervorstellung in der Klinik erfolgte (siehe *Abbildung 2.1*). Im beschriebenen Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 60 Patienten (45.5 %).

2.2 Studiendesign

Um den Einschluss konsekutiver, auch in anderen Abteilungen des UKR diagnostizierter Patienten sicherzustellen, wurde zunächst eine SAP-Abfrage (Haupt- oder Nebendiagnose I27.xx) durchgeführt. Die Daten dieser Patienten wurden auf das Vorliegen einer präkapillären PH geprüft und die Datenbank entsprechend ergänzt. Die Daten aller Patienten stammen aus dem SAP des UKR. Soweit vorliegend oder zu beschaffen, wurden aus Gründen der Vollständigkeit Daten aus externen Häusern übernommen. Alle in die Datenbank aufgenommenen Patienten wurden dann im Rahmen der Arbeit *reklassifiziert*, so dass eine möglichst eindeutige Zuordnung zu den PH-Gruppen nach Nizza erfolgen konnte. Der so

generierte Patientenstamm wurde in der Datenbank mittels klinikinterner Dokumente, wie Arztbriefen, Untersuchungs- und Laborbefunden, sofern notwendig, ergänzt und vervollständigt. Schließlich wurden die Daten der Patienten pseudonymisiert in SPSS übertragen und die statistische Analyse durchgeführt.

Wie oben dargestellt, hat sich zur semantischen Vereinfachung der Begriff der *atypischen PAH* etabliert. In Anlehnung an Publikationen über das COMPERA-Register wird diese Form der PAH wie folgt definiert: Die *atypische PAH* steht der *typischen PAH* als Subtyp der PAH gegenüber und unterscheidet sich von dieser durch die Anzahl der Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen, die der Patient mit sich bringt. Die *typische PAH* umfasst alle Formen der PAH mit < 3 Risikofaktoren, die *atypische PAH* diejenigen mit ≥ 3 Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen (2). Zu diesen Risikofaktoren zählen im Kontext der vorliegenden Arbeit die Adipositas (definiert als Body-Mass-Index, BMI, $> 30\text{kg/m}^2$), AHT, DM, VHF und das Vorliegen einer KHK.

2.2.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose – Baseline

Das Datum der Erstdiagnose (*BL*) wurde als Zeitpunkt der diagnostischen RHK-Untersuchung (Diagnose der PAH) festgelegt.

Die Informationen, die zur BL aufgenommen wurden, waren demographische Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI) und das Vorliegen folgender Nebenerkrankungen beziehungsweise Risikofaktoren:

- EKG-Rhythmus (Sinusrhythmus, VHF, Vorhofflattern, Schrittmacher)
- Rheumatologische Erkrankung (Sklerodermie, Systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Sarkoidose oder sonstige Autoimmunerkrankungen)
- AHT
- DM
- KHK
- Periphere oder zentrale arterielle Verschlusskrankheit
- Herzklappenfehler (mindestens mittelgradige Stenose oder Insuffizienz der Mitralklappe oder Aortenklappe)
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD; Einteilung in GOLD¹²-Grade I-IV)

¹² GOLD = Global initiative for chronic obstructive lung disease

- Lungenfibrose (als idiopathische Fibrose oder im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung)
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
- Z.n.¹³ tiefer Venenthrombose
- Z.n. Lungenarterienembolie
- Niereninsuffizienz (und gegebenenfalls Vorliegen einer Dialysepflichtigkeit)
- Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose, Hypothyreose, Z.n. Thyreoidektomie mit Hormonsubstitution)

Zur Charakterisierung von Belastbarkeit, rechtsventrikulärer Funktion und Hämodynamik wurden folgende Parameter erfasst:

- WHO-FC
- NT-proBNP-Spiegel
- 6-Minuten-Gehtest
- systemischer Blutdruck (systolischer, diastolischer und mittlerer Druck, MAP)
- RHK: rechtsatrialer Druck (RAP), systolischer, diastolischer und mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP, Herzfrequenz (HF) und Herzzeitvolumen (HZV) mittels Thermodilution. Außerdem wurde gegebenenfalls eine Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost durchgeführt und der Responderstatus erfasst.

Daneben wurde die Einnahme einer Antikoagulation mit Marcumar, Acetylsalicylsäure (ASS) oder der Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) und die Verschreibung einer PAH-spezifischen Medikation in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung registriert. Die PAH-Medikation umfasste folgende Optionen:

- keine PAH-spezifische Medikation
- PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil)
- ERA (Bosentan, Ambrisentan, Sitaxentan, Macicentan)
- Prostanoiden (Iloprost, Treprostenil)

¹³ Z.n. = Zustand nach

- Riociguat
- CCB (Amlodipin)
- Initiale Kombitherapie (aus PDE5-Hemmer und ERA)

2.2.2 Zeitpunkt der Wiedervorstellung – V1-Visite

Der zweite Erhebungszeitpunkt war die ambulante Wiedervorstellung am UKR, welche der nächsten Untersuchung zur Therapieevaluation nach Erstdiagnose entsprach. Jene diente als Anhaltspunkt für die Wirksamkeit der Therapie, die zur BL verordnet wurde. Zur Beurteilung des Therapieeffekts wurden die Patienten nach dem subjektiven Gefühl der Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung ihrer klinischen Symptomatik befragt und sollten Ihre Antworten auf einer fünfstufigen Likert-Skala ausdrücken (++ für eine deutliche Besserung, + für eine geringe Besserung, 0 für keine Veränderung, – für eine leichte Verschlechterung, – – für eine deutliche Verschlechterung). Ferner wurden wiederum die WHO-FC und die Distanz im 6-Minuten-Gehtest sowie der NT-proBNP-Spiegel als Vergleichskriterium zur BL erhoben. Weiterhin wurde die Umstellung der Medikation aufgrund beispielsweise fehlender Wirksamkeit und die vom Patienten berichteten Nebenwirkungen erfasst. Eine erneute Hämodynamik wie auch weitere Parameter zum Beispiel aus EKG und Echokardiographie lagen leider zum Zeitpunkt V1 nicht in ausreichender Zahl vor, um eine aussagekräftige Analyse zu ermöglichen.

2.3 Statistische Analyse

Zur Auswertung der Daten wurde die Statistiksoftware SPSS Statistics 25 (IBM Corporation) verwendet.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeitsverteilungen, Lage- und Streumaße berechnet. Bei kontinuierlichen Variablen kam – je nach Notwendigkeit – die Berechnung des Mittelmaßes (M), des Medians ($Med.$), der Standardabweichung (SD), der minimalen ($min.$) und maximalen ($max.$) Werte, des Interquartilsabstands sowie der Spannweite zur Anwendung. Bei kategorialen Variablen wurde die Häufigkeit eines Merkmals als n , die Gesamtheit aller 132 an der Studie teilnehmenden Patienten als N_0 und die Gesamtheit der 127 zur Verlaufsbeschreibung verfügbaren Patienten als N_1 angegeben. Teilweise konnten Variablen nicht vollständig bei allen Patienten zur BL oder V1 erhoben werden, sodass N kleiner N_0 beziehungsweise N_1 war. Ist dies der Fall, wird an entsprechender Stelle darauf hingewiesen.

Die metrischen Variablen wurden alle auf Normalverteilung getestet. Dies wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test (D) durchgeführt und mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Das Vorliegen einer signifikanten Normalverteilung wird im Zuge der deskriptiven Statistik unter *Kapitel 3.1* berichtet. Für Variablen, die in dieser Stichprobe signifikant nicht-normalverteilt waren, wurden parametrische Tests verwendet, sofern die entsprechende Grundgesamtheit eine Normalverteilung aufweist.

Folgende Variablen wurden aus dem Pool der erhobenen Variablen errechnet: Die Berechnung des BMI erfolgte mit der Formel $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$. Die Berechnung des PVR wurde mit der Formel $PVR = \frac{mPAP \text{ [mmHg]} - PAWP \text{ [mmHg]}}{HZV \left[\frac{l}{min} \right]}$ vorgenommen und wird in WU angegeben.

Für Themenblock 1 wurde zur statistischen Korrelationsanalyse mit der Fragestellung eines Zusammenhangs von Diagnosezeitpunkt und weiteren Parametern Spearman's r_s bei zwei zu korrelierenden kontinuierlichen Variablen (zum Beispiel *Diagnosezeitpunkt* und *Alter*) und die punktbiseriale Korrelationsanalyse bei einer kontinuierlichen und einer diskret dichotomen Variable verwendet (zum Beispiel *Diagnosezeitpunkt* und *Geschlecht*). Von der Anwendung von Pearson's r wurde bei allen Analysen des Themenblocks 1 aufgrund einer fehlenden Normalverteilung der Variable *Diagnosezeitpunkt* abgesehen.

Die Korrelationsanalysen und Unterschiedstestungen in Themenblock 2 wurden ebenfalls mittels punktbiserialer Korrelationsanalyse und ungepaarter t -Tests durchgeführt. Hierbei wurde jeweils ein Vergleich diverser Parameter zwischen den Gruppen *typische* und *atypische PAH* vorgenommen. Zur Einschätzung der Effektstärke für die t -Tests wurde Cohen's d beziehungsweise r als Maß der Effektstärke berechnet. Die Homogenität der Varianzen wurde mit Levene's F bestimmt. Bei rein kategorialen Variablen wurde Pearson's χ^2 mittels Kontingenztabellen errechnet, bei kleinen Proben oder Zellgrößen < 5 auf die Berechnung des exakten Tests nach Fisher ausgewichen. Eine Einschätzung der Effektstärke erfolgte hier mittels Cramer's V und der Odds Ratio (OR). Bei den Unterschiedstestungen für den NT-proBNP-Spiegel wurde aufgrund einer großen Zahl an Ausreißern auf parametrische Tests verzichtet und der Mann-Whitney- U -Test durchgeführt. Die Gruppenunterschiede bei den ordinalskalierten WHO-FC wurden ebenfalls mit dem Mann-Whitney- U -Test berechnet. Die Effektstärke der U -Tests wurde durch die Formel $r = \frac{Z}{\sqrt{N}}$ geschätzt.

Die Unterschiedstestungen zwischen den Gruppen *spezifische PAH-Therapie ja/nein* in Themenblock 3 wurden bei kategorialen Variablen mittels Pearson's χ^2 und Kreuztabellen untersucht, bei kontinuierlichen Variablen mit ungepaarten t -Tests, wobei auch hier zuvor die

Homogenität der Varianzen mit Levene's F geprüft wurde. Abermals wurde bei der Testung der WHO-FC und der NT-proBNP-Spiegel der Mann-Whitney- U -Test verwendet. Der Zusammenhang zwischen PVR und PAH-Therapie wurde mit der punktbiserialen Korrelationsanalyse berechnet.

Im Themenblock 4 kamen der Mann-Whitney- U -Test und ungepaarte t -Tests zur Testung von Lagemaßunterschieden bei den Belastbarkeitsparametern zum Einsatz. Für die ordinalskalierten WHO-FC-Werte wurden Unterschiedstestungen zwischen den beiden Messzeitpunkten mit dem Wilcoxon-Test (Z) berechnet. Die Auswertung der Nebenwirkungen in Bezug auf die Medikation und den PAH-Status wurde mit Pearson's χ^2 und gegebenenfalls mit dem exakten Test nach Fisher angegeben. Die Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Test durchgeführt und der Gruppenvergleich mit dem Log-Rank-Test berechnet. Für die einzelnen Betrachtungen der Gruppen *typische PAH* und *atypische PAH* wurde der Datensatz geteilt und die Werte getrennt voneinander berechnet. Im Rahmen der abschließenden Überlebensanalyse wurde noch eine Cox-Regression durchgeführt, um für demographische und hämodynamische Parameter zu adjustieren und das Hazard Ratio (HR) für diese Parameter zu berichten. Die Analyse wurde zunächst für jeden Prädiktor einzeln durchgeführt und anschließend für signifikante Parameter als multiple Cox-Regressionsanalyse berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $p \geq .05$ festgelegt, wobei $p < .05$ ein signifikantes Ergebnis, $p < .01$ ein sehr signifikantes Ergebnis und $p < .001$ ein hochsignifikantes Ergebnis darstellt. Sofern nicht anders vermerkt, wird p immer zweiseitig angegeben. Eine zusätzliche manuelle Berechnung der Effektstärke mit den obengenannten Formeln erfolgte bei signifikanten Ergebnissen. Für die Effektstärken nach r sowie für Cramer's V gilt .1 bis .3 als kleiner Effekt, .3 bis .5 als mittlerer Effekt und $\geq .5$ als starker Effekt. Für Cohen's d gelten die Intervalle 0.2 bis 0.5, 0.5 bis 0.8 und 0.8 bis ≥ 1.0 für kleine mittlere und große Effekt. Das Konfidenzniveau für alle Tests beträgt 95 %.

Die Beschreibung und Einordnung der Effektstärkemaße sind den Werken von COHEN und ELLIS entnommen (60,61). Alle weiteren statistischen Berechnungen sowie deren Anwendung in SPSS können bei FIELD nachvollzogen werden (62).

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik – Beschreibung der Kohorte

Eine Übersicht der Baseline-Charakteristika aller Patienten ist in *Tabelle 3.9* dargestellt, eine zusammenfassende Darstellung der Parameter zu V1 beziehungsweise der Überlebensdaten ist in *Tabelle 3.21* und *3.22* nachzuvollziehen.

3.1.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Wiedervorstellung

Der Zeitraum der Erstdiagnose, der zum Einschluss in die Studie führte, wurde auf die Jahre 2005 bis 2017 festgelegt, um die Verwendung konsekutiver Patienten so weit wie möglich sicherzustellen und einen ausreichenden Nachbeobachtungszeitraum zu haben. Wie in *Abbildung 3.1* ersichtlich wird, ergaben sich in dieser Zeitspanne drei Diagnosemaxima, nämlich 2009, 2015 und 2016 mit $n = 15$, $n = 16$ und $n = 18$ Neudiagnosen. Im Jahr 2012 wurden nur zwei Patienten am UKR mit PAH diagnostiziert. Weitere Häufigkeitsverteilungen können in *Abbildung 3.1* nachvollzogen werden. Durchschnittlich wurden pro Jahr 10.6 Fälle von PAH am UKR diagnostiziert.

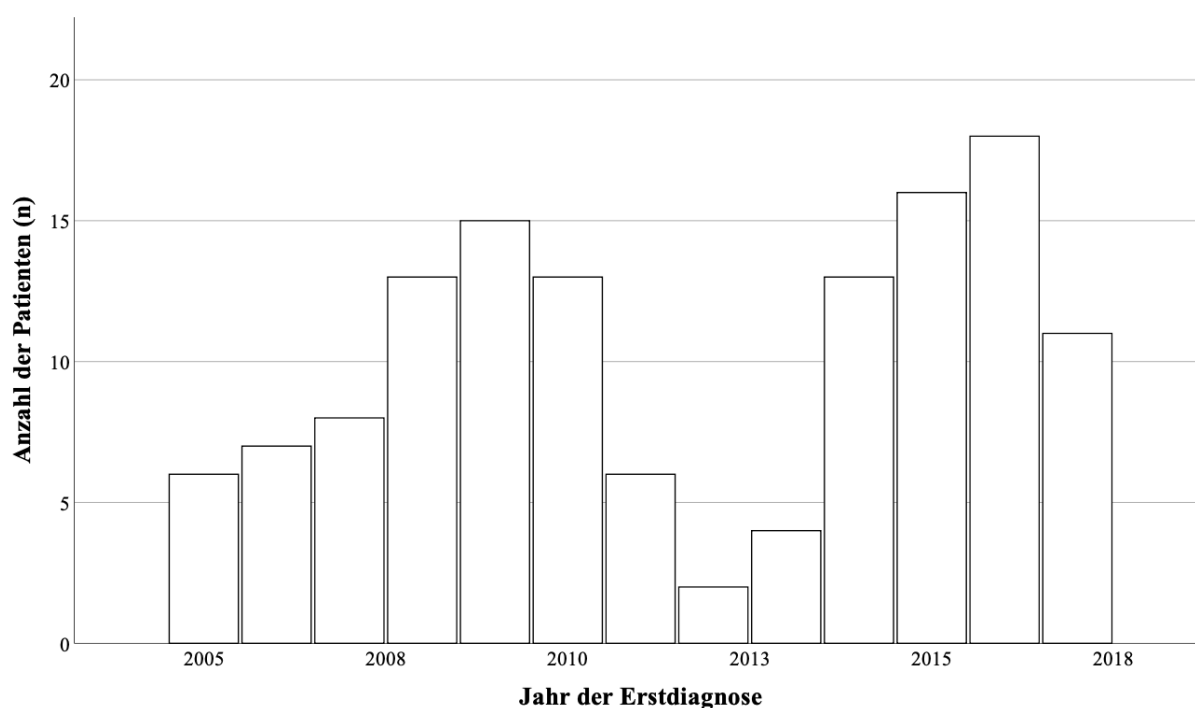


Abbildung 3.1 Häufigkeitsverteilung: Jahr der Erstdiagnose im Beobachtungszeitraum

Die Wiedervorstellung in der Klinik erfolgte im Median drei Monate ($M = 3.3$, $SD = 2.8$) nach Diagnosestellung. Bei der Hälfte der Patienten fand diese nach einem bis vier Monaten statt.

Insgesamt vier Patienten stellten sich erst zehn Monate, maximal jedoch sechzehn Monate nach dem Zeitpunkt des RHK und somit der Erstdiagnose wieder vor.

3.1.2 Nebendiagnosen

Die Häufigkeitsverteilung der Nebendiagnosen der Patienten können *Tabelle 3.1* entnommen werden. Insgesamt war der AHT die häufigste der erhobenen Nebendiagnosen ($n = 90$), gefolgt von Adipositas ($n = 56$) und Niereninsuffizienz ($n = 50$). Der durchschnittliche BMI der Patienten betrug 29.8 kg/m^2 . Im Median hatten die Patienten vier der unten aufgeführten Nebendiagnosen ($M = 3.7$, $SD = 2.1$). Insgesamt 7.8 % ($n = 10$) der Patienten brachten keine der Diagnosen aus *Tabelle 3.1* mit sich.

Nebendiagnose	<i>n</i> (%)	
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²) *	56 (42.4)	
Arterielle Hypertonie*	90 (68.2)	
Arterielle Verschlusskrankheit	zentral	3 (2.3)
	peripher	11 (8.3)
COPD	GOLD I	4 (3.0)
	GOLD II	18 (13.6)
	GOLD III	1 (0.8)
Diabetes Mellitus*	46 (34.8)	
Herzrhythmusstörungen	Vorhofflimmern*	32 (24.2)
	Vorhofflattern	2 (1.5)
Koronare Herzkrankheit*	49 (37.1)	
Z.n. Lungenarterienembolie	16 (12.1)	
Lungenfibrose**	4 (3.0)	
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	22 (16.7)	
Niereninsuffizienz	kompensiert	43 (32.6)
	dialysepflichtig	7 (5.3)
Rheumatische Erkrankung	Sklerodermie	11 (8.3)
	Lupus	1 (0.8)
	Rheumatoide Arthritis	2 (1.5)
	Sarkoidose	3 (2.3)
	Sonstige	12 (9.1)
Schilddrüsenerkrankungen	Hyperthyreose	11 (8.3)
	Hypothyreose	20 (15.2)
	Z.n. Thyreoidektomie	10 (7.6)
Z.n. Tiefer Venenthrombose	7 (5.3)	
Vitien	Mitralklappeninsuffizienz	9 (6.8)
	Aortenklappenstenose	3 (2.3)
	$N_0 = 132$ (100.0)	

n = Anzahl, BMI = Body-Mass-Index, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, GOLD = Global Initiative for chronic obstructive lung disease, Z.n. = Zustand nach;

** Risikofaktoren für Linksherzerkrankung, die für die Einteilung einer typischen/atypischen PAH relevant sind.*

*** Davon sind $n = 2$ als idiopathische Lungenfibrose, $n = 1$ als Lungenfibrose mit autoimmuner Genese und $n = 1$ als sonstige Lungenfibrose einzustufen.*

Tabelle 3.1 Nebendiagnosen

3.1.3 Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen und atypische PAH

Die Häufigkeitsverteilung der Nebendiagnosen, die für die Einordnung in die Subgruppe *atypische PAH* eine Rolle spielen, sind in *Tabelle 3.1* aufgeführt und mit (*) markiert. Insgesamt 84.8 % der Patienten ($n = 112$) wiesen mindestens eine der fünf obengenannten Nebendiagnosen auf, die als Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen kategorisiert wurden. Die Kriterien für die Bezeichnung *atypische PAH* (≥ 3 Risikofaktoren) erfüllen 37.9 % ($n = 50$). Keine dieser Diagnosen hatten 15.2 % ($n = 20$) der Patienten. Insgesamt 82 Patienten (62.1%) mit < 3 Risikofaktoren zählen zu den *typischen PAH*-Patienten.

3.1.4 Parameter der Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion

Die Evaluation der Belastbarkeit wurde mittels 6-Minuten-Gehtest, Erhebung der WHO-FC und Befragung bezüglich der subjektiven Symptomatik durchgeführt. Außerdem wurde das Maß der kardialen Belastung durch die Bestimmung und Auswertung der NT-proBNP-Spiegel evaluiert.

3.1.4.1 WHO-FC

Die Verteilungen auf die WHO-FC sind in *Tabelle 3.2* zu sehen. Zur BL war der Großteil der Patienten ($n = 97$, 73.5 %) als Klasse III einzustufen. Bei der Wiedervorstellung galten die meisten Patienten ebenfalls als Klasse III ($n = 62$, 47.0 %). Der Anteil an WHO-FC-II-Patienten nahm jedoch signifikant von $n = 23$ (17.4 %) auf $n = 50$ (37.9 %) zu, $Z = -4.162$, $p < .001$.

WHO-Funktionsklasse	<i>n</i> (%)
I	2 (1.5)
II	23 (17.4)
III	97 (73.5)
IV	8 (6.1)
Fehlend*	2 (1.5)
	$N_0 = 132$ (100.0)

Wiedervorstellung (V1)	I	5 (3.8)
	II	50 (37.9)
	III	62 (47.0)
	IV	8 (6.1)
	Fehlend*	7 (5.3)
		<i>N</i> ₀ = 132 (100.0)
<p><i>WHO = World Health Organisation, n = Anzahl;</i></p> <p><i>* Bei zwei Patienten gab es keine WHO-FC-Daten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Bei zwei weiteren Patienten konnte die WHO-FC bei der Wiedervorstellung nicht nachvollzogen werden. Zusammen mit den fünf Patienten, bei denen keine Wiedervorstellung erfolgte ergeben sich sieben fehlende Datensätze für V1.</i></p>		

Tabelle 3.2 Häufigkeitsverteilung der WHO-Funktionsklassen

Bei der klinischen Wiedervorstellung konnte eine erneute Einordnung der WHO-FC für insgesamt 123 Patienten durchgeführt werden. Eine Verbesserung trat bei etwa einem Drittel der Patienten ($n = 41$), eine Verschlechterung bei 7.9 % ($n = 10$) ein. Insgesamt 56.7 % ($n = 72$) behielten ihre WHO-FC bei.

3.1.4.2 Subjektives Empfinden der klinischen Symptomatik

Im Rahmen der Reevaluation gaben 122 Patienten an, inwieweit sich ihre Belastbarkeit und klinische Symptomatik subjektiv verändert hatte. Eine grafische Übersicht der Ergebnisse ist *Abbildung 3.2* zu entnehmen. Insgesamt 18.1 % ($n = 23$) der Patienten beschrieben keine Veränderung. Von einer Verbesserung im Gegensatz zur BL berichteten 64.6 % ($n = 82$), davon ordneten dies 61 Patienten (48.0 %) als leichte und 21 Patienten (16.5 %) als deutliche Verbesserung ein. Eine Verschlechterung ihrer Belastbarkeit gaben 13.4 % ($n = 17$) an, davon 15 Patienten (11.8 %) eine leichte und 2 Patienten (1.6 %) eine deutliche Verschlechterung.

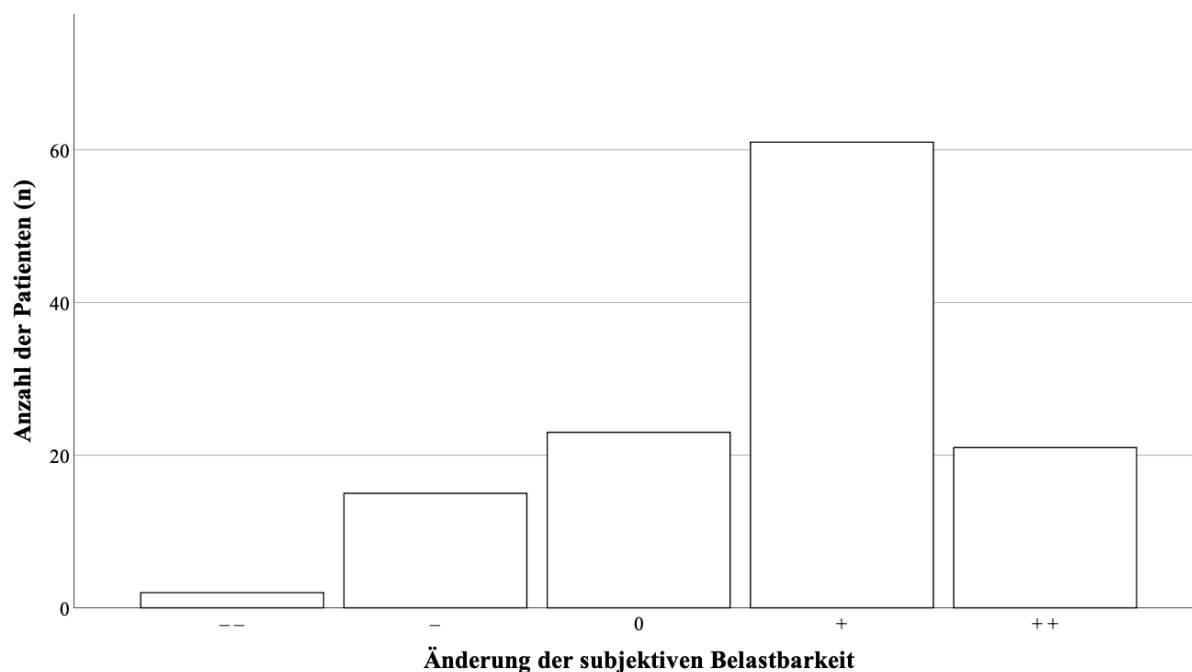


Abbildung 3.2 Häufigkeitsverteilung: Änderung der subjektiven Belastbarkeit

3.1.4.3 6-Minuten-Gehtest

Eine Übersicht der Ergebnisse aus dem 6-Minuten-Gehtest zu BL, V1 und der Differenz daraus kann in *Tabelle 3.3* eingesehen werden.

	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>min.</i>	<i>max.</i>	<i>n</i>
6MWD BL [m]	318.7	115.3	30.0	630.0	102
6MWD V1 [m]	339.7	103.7	48.0	630.0	106
Differenz 6MWD BL/V1 [m] *	27.8	61.5	-156.0	240.0	87

M = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *min.* = Minimum, *max.* = Maximum, *n* = Anzahl gültiger Daten, 6MWD = Distanz im 6-Minuten-Gehtest, BL = Baseline, V1 = Zeitpunkt der Wiedervorstellung;

* Die Differenz der 6MWD aus beiden Messzeitpunkten konnte für 87 gültige Datenpaare berechnet werden. Da die Ergebnisse der 6MWD zur BL und V1 nicht vollständig waren, unterscheiden sich die hier berichteten Ergebnisse von einer Differenz der obenstehenden BL- und V1-Mittelwerte.

Tabelle 3.3 Deskriptive Statistik der Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests zu BL und V1

Die zurückgelegten Distanzen beim 6-Minuten-Gehtest zur BL, $D(102) = .063$, $p > .200$, und V1, $D(106) = .039$, $p > .200$, waren beide signifikant normalverteilt. Die Verbesserung der Gehstrecke von BL auf V1 war im gepaarten t -Test als signifikant einzustufen, $t(86) = 4.213$, $p < .001$. Insgesamt 59 Patienten (67.8 %) verbesserten ihr Ergebnis beim Gehtest, 25 Patienten (28.7 %) verschlechterten sich und drei (3.4 %) zeigten keine Veränderung ihres Ergebnisses.

3.1.4.4 NT-proBNP

Der Labortest auf NT-proBNP wurde zur BL bei 84 Patienten und zu V1 bei 101 Patienten durchgeführt. Ein Vergleich der Werte zu beiden Zeitpunkten war bei 77 Patienten möglich. Da die NT-proBNP-Sollwerte stark altersabhängig sind, werden im Folgenden die absoluten Werte der Patienten in *pg/ml* sowie die altersadjustierten Werte als *Prozent vom Soll* (%_{Soll}) angegeben.

Zur BL hatten die Patienten im Median einen NT-proBNP-Spiegel von 412.5 %_{Soll} ($M = 947.0$ %_{Soll}, $SD = 1859.6$). Zur V1 lag der Median bei 267.0 %_{Soll} ($M = 890.7$ %_{Soll}, $SD = 3413.9$). Dies stellt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Messzeitpunkten dar, $Z = -3.420$, $p = .001$. Die NT-proBNP-Spiegel erlangten teilweise extrem hohe Werte bei den Patienten und zeigten daher eine erhebliche Spannweite (*min.* = 11.4 %_{Soll}, *max.* = 15108.2 %_{Soll} zu BL, *min.* = 7.0 %_{Soll}, *max.* = 33641.6 %_{Soll} zu V1).

Die absoluten NT-proBNP-Werte der Patienten betragen zur BL im Median 1311.0 pg/ml ($M = 2547.4$ pg/ml, $SD = 4292.4$) und zur V1 im Median 985.7 pg/ml ($M = 2368.7$ pg/ml, $SD = 6080.2$). Die 77 Patienten, bei denen zu beiden Messzeitpunkten gültige NT-proBNP-Werte vorlagen, verbesserten ihren Wert von BL zu V1 im Median um 309.0 pg/ml ($M = 699.5$ pg/ml, $SD = 3863.4$)

Insgesamt 14.3 % ($n = 12$ bei $N = 84$) der Patienten waren zur BL in ihrem altersabhängigen Normbereich, das heißt ein NT-proBNP-Wert von $\leq 100\%$ _{Soll}. Zur V1 waren 25.7 % ($n = 26$ bei $N = 101$) der Patienten in ihrem altersabhängigen Normbereich.

3.1.5 Hämodynamik

Die folgenden hämodynamischen Werte aus *Tabelle 3.4* stammen aus dem RHK zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung.

Hämodynamische Parameter	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>min.</i>	<i>max.</i>	<i>n</i> *
HF [min^{-1}]	77	14	45	120	110
MAP [mmHg]	91.3	18.0	43.0	142.0	108
RAP [mmHg]	7.0	4.7	0.0	22.0	121
HZV [l/min]	4.7	1.6	1.7	10.1	131
mPAP [mmHg]	46.8	13.1	25.0	104.0	$N_0 = 132$
PAWP [mmHg]	8.7	3.4	2.0	15.0	$N_0 = 132$
PVR [WU]	9.4	5.2	2.4	28.7	131

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, min. = Minimum, max. = Maximum, n = Anzahl gültiger Daten, HF = Herzfrequenz, MAP = systemischer Mitteldruck, RAP = rechtsatrialer Druck, HZV = Herzzeitvolumen, mPAP = pulmonaler arterieller Mitteldruck, PAWP = pulmonaler arterieller Verschlussdruck, PVR = pulmonal-vaskulärer Widerstand, WU = Wood Units;

** Anzahl gültiger Daten. Die Parameter mPAP und PAWP wurden im Rahmen der für den Einschluss in die Studie obligaten Rechtsherzkatheteruntersuchung für alle 132 Patienten (N_0) erhoben.*

Tabelle 3.4 Deskriptive Statistik der hämodynamischen Parameter

Die Daten für die Parameter mPAP, MAP und PAWP waren signifikant normalverteilt.

Bei insgesamt 67 Patienten wurde im Rahmen des RHK eine Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost durchgeführt. Von diesen wurden 16.4 % ($n = 11$) als Vasoresponder eingestuft. Die Patienten, bei denen keine Vasoreagibilitätstestung durchgeführt wurde ($n = 65$), waren signifikant älter ($M = 66$ Jahre, $SD = 14$) als getestete Patienten ($M = 59$ Jahre, $SD = 14$), $t(130) = 3.282$, $p < .001$.

Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des mPAP und des prozentualen NT-proBNP-Werts mit $r = .315$, $p = .002$ (einseitig) festgestellt werden, wie *Abbildung 3.3* darstellt. Um die Übersichtlichkeit der Darstellung zu erhöhen, wurde ein Ausreißer mit einem NT-proBNP-Wert von 15108.2 %_{Soll} und einem mPAP von 61.0 mmHg für die Erstellung des Scatterplots aus der grafischen Auswertung ausgeschlossen.

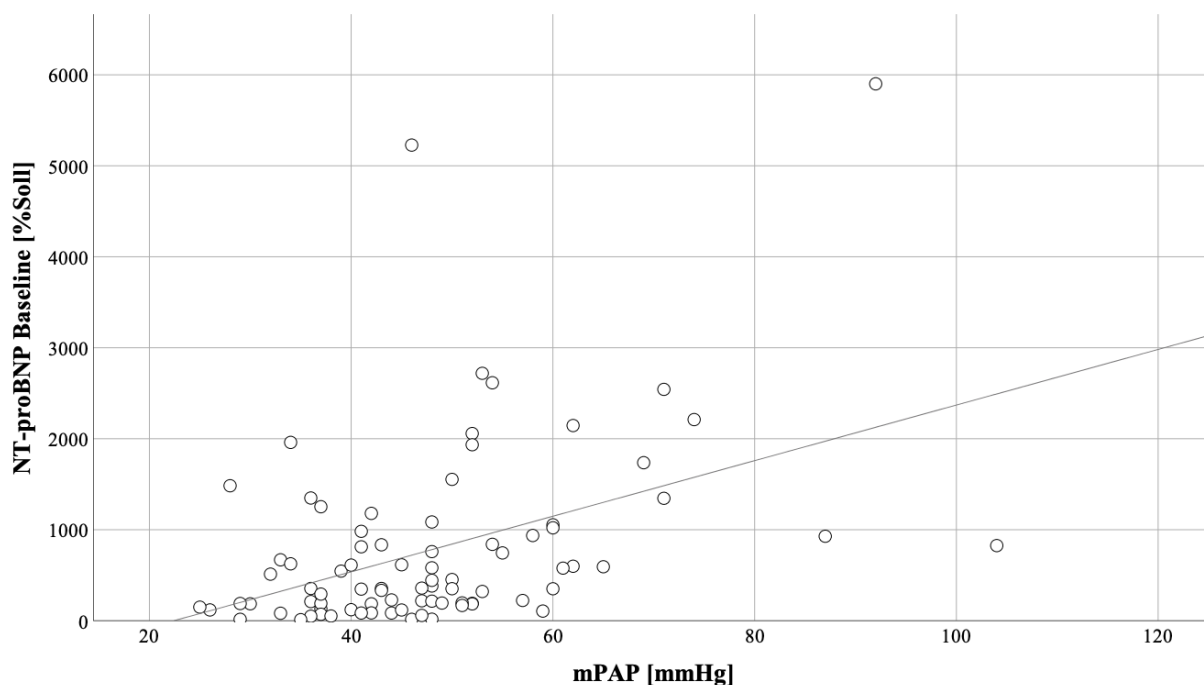


Abbildung 3.3 Scatterplot: Korrelation von mPAP und NT-proBNP %_{Soll} zur Baseline (Ausschluss eines Patienten mit NT-proBNP = 15108.2 %_{Soll})

Außerdem korrelierte der mPAP signifikant mit dem Alter ($r = -.523, p < .001$), wie *Abbildung 3.4* zu entnehmen ist.

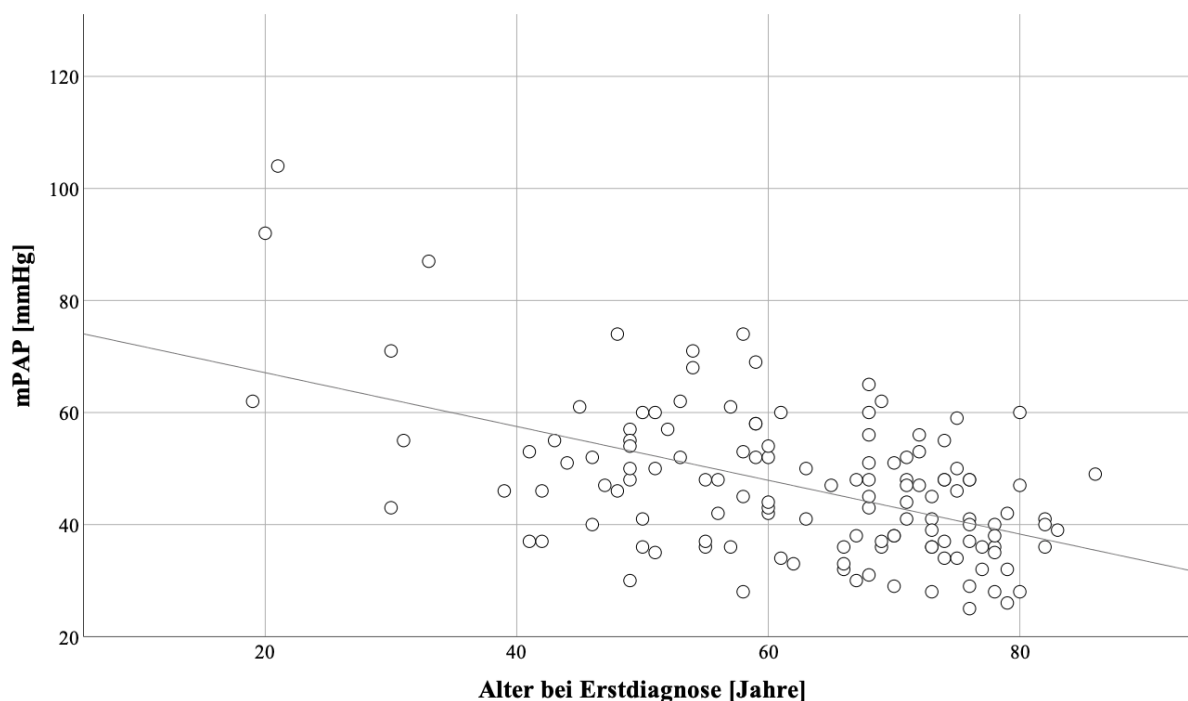


Abbildung 3.4 Scatterplot: Korrelation von Alter und mPAP

3.1.6 Medikamentöse Therapie

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhielten 105 Patienten (79.5 %) eine antikoagulatorische oder plättchenhemmende Therapie. Insgesamt nahmen davon 27 Patienten (20.5 %) ASS, acht Patienten (6.1 %) NOAK und 82 Patienten (62.1 %) Marcumar ein.

Mit Diagnosestellung wurde außerdem entweder eine spezifische PAH-Therapie mit PDE5-Hemmern, ERA, Riociguat, CCBs oder eine Kombinationstherapie eingeleitet. Einige Patienten erhielten unmittelbar nach Diagnosestellung (noch) keine spezifische Therapie. Die Häufigkeit des Einsatzes der Therapiestrategien kann *Tabelle 3.5* entnommen werden. Die Medikamentengruppe, die am häufigsten eingesetzt wurde, waren PDE5-Hemmer, die sowohl als Monotherapie als auch als Bestandteil der Kombinationstherapie verwendet wurden. Eine Monotherapie wurde 75.6 % der Patienten ($n = 100$) verordnet, eine initiale Kombitherapie 8.3 % ($n = 11$). Keine spezifische Therapie erhielten 15.9 % ($n = 21$).

Medikamentenverordnung BL	n (%)
PDE5-Hemmer- Monotherapie	83 (62.9)
ERA-Monotherapie	13 (9.8)
Riociguat- Monotherapie	1 (0.8)
Calciumkanalblocker-Monotherapie	3 (2.3)
Initiale Kombitherapie (PDE5i + ERA)	11 (8.3)
Keine spezifische Therapie	21 (15.9)
	$N_0 = 132 (100.0)$

BL = Baseline, n = Anzahl, PDE5 = Phosphodiesterase-5, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, PDE5i = PDE5-Hemmer;

Tabelle 3.5 PAH-Medikation BL

Zu V1 erfolgte entweder eine Anpassung oder ein unverändertes Fortführen der Medikation. Die medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt V1 ist *Tabelle 3.6* zu entnehmen. Eine Monotherapie erhielten nun 69.3 % ($n = 88$), eine Kombinationstherapie wurde 22.8 % ($n = 29$) verordnet, davon 19.7 % ($n = 25$) eine duale und 3.1 % ($n = 4$) eine Triple-Therapie.

Medikamentenverordnung V1	n (%)	
PDE5-Hemmer-Monotherapie	75 (59.1)	
ERA-Monotherapie	12 (9.4)	
Riociguat-Monotherapie	1 (0.8)	
Kombitherapie	PDE5i + ERA	16 (12.6)
	PDE5i + CCB	5 (3.9)
	PDE5i + Prostanoid	1 (0.8)
	ERA + CCB	2 (1.6)
	ERA + Riociguat	1 (0.8)
Tripletherapie	PDE5i + ERA + Prostanoid	4 (3.1)
Keine spezifische Therapie	10 (7.9)	
	$N_1 = 127 (100.0)$	

V1 = Zeitpunkt der klinischen Wiedervorstellung, n = Anzahl, PDE5 = Phosphodiesterase-5, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, PDE5i = PDE5-Hemmer, CCB = Calciumkanalblocker;

Tabelle 3.6 PAH-Medikation V1

3.1.7 Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse

Die Evaluation von unerwünschten Ereignissen erfolgte zu V1. Über keinerlei Beschwerden berichteten 42.5 % ($n = 54$). Die häufigste unerwünschte Wirkung, die angegeben wurde, waren bei über einem Viertel der Patienten Ödeme. Eine kardiale Dekompensation wurde bei knapp einem Fünftel dokumentiert. Insgesamt 13 Patienten aus dieser Gruppe wurden aufgrund dieser Dekompensation stationär aufgenommen. Sonstige Verteilungen können *Tabelle 3.7* entnommen werden.

Nebenwirkungen und unerwünschte Symptome	<i>n</i> (%)
Kardiale Dekompensation	25 (19.7)
Ödeme	34 (26.8)
Schwindel, Hypotonie	14 (11.0)
Kopfschmerzen	10 (7.9)
Epigastrische Beschwerden	5 (3.9)
Übelkeit, Erbrechen	5 (3.9)
Diarrhö	4 (3.1)
Sonstige*	13 (10.2)
	<i>N</i> ₁ = 127 (100.0)

n = Anzahl;
* Einzelangaben: Flush, Schmerzen der Brustdrüse, Tremor, Herzrasen, Haarausfall, trockene Schleimhäute, Obstipation, trockener Husten, Anämie, schlechter Geschmack, Atemnot, Varikosis, Transaminasenanstieg, Schleimhautschwellung, Müdigkeit;

Table 3.7 Nebenwirkungen

Insgesamt 33.1 % (*n* = 42) gaben eine, 20.5 % (*n* = 26) zwei, 3.1 % (*n* = 4) drei und 0.8 % (*n* = 1) vier verschiedene unerwünschte Wirkungen an.

Sechs Patienten mussten ihre Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen absetzen. Dreimal wurde hier ein PDE5-Hemmer abgesetzt, zweimal ein ERA und einmal ein CCB. Die Nebenwirkungen, die zum Absetzen geführt haben, waren epigastrische Beschwerden (*n* = 1), Schwindel (*n* = 1), Diarrhö (*n* = 1) und Ödeme (*n* = 3). Eine detaillierte Übersicht ist in *Table 3.28* zu finden. Ein Patient wurde aufgrund von Kopfschmerz und Schwindel bei PDE5-Hemmer stationär aufgenommen.

3.1.8 Überleben

Insgesamt wiesen die Patienten ein medianes Überleben von 72.0 Monaten auf. Für die gesamte Gruppe lagen die geschätzten Überlebensraten nach einem, zwei und drei Jahren nach Diagnosestellung bei 96.6 %, 83.4 % und 75.4 %. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 57.7 %. Eine Darstellung der Ergebnisse ist in *Abbildung 3.5* zu sehen.

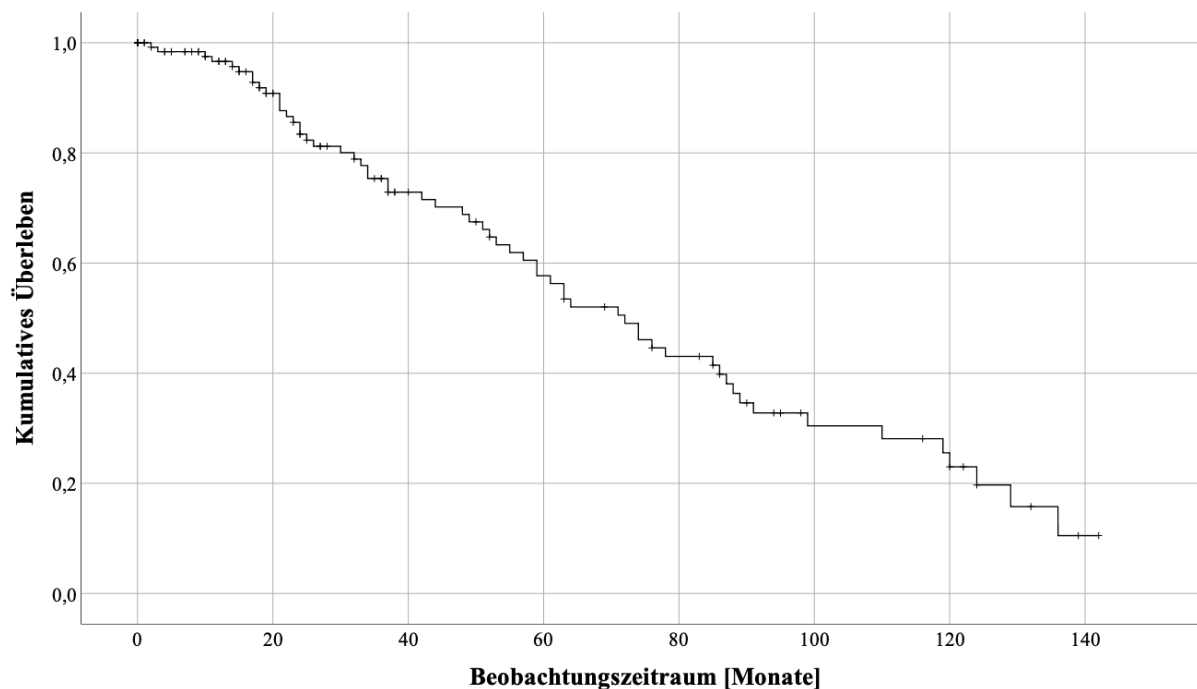


Abbildung 3.5 Kaplan-Meier-Kurve: Überleben aller Patienten (+ = zensierte Ereignisse, — = Überlebensfunktion)

3.2 Schließende und explorative Statistik

3.2.1 Entwicklung im Beobachtungszeitraum (Themenblock 1)

Zunächst wurde evaluiert, wie sich Patientendemographie und Risikofaktoren für das Vorliegen von Linksherzerkrankungen im Kollektiv der am UKR diagnostizierten Patienten mit PAH über die Zeit entwickelt haben.

3.2.1.1 Hypothese 1.1 – Alter

Insgesamt ließ sich im Laufe der 12 ½ Jahre des Beobachtungszeitraums ein leichter Aufwärtstrend des Erstdiagnosealters in der grafischen Analyse feststellen (siehe *Abbildung 3.6*). Ein Zusammenhang zwischen steigendem Alter und späterem Erstdiagnosezeitpunkt ist jedoch statistisch nicht signifikant nachweisbar, $r_s = .113$, $p = .099$.

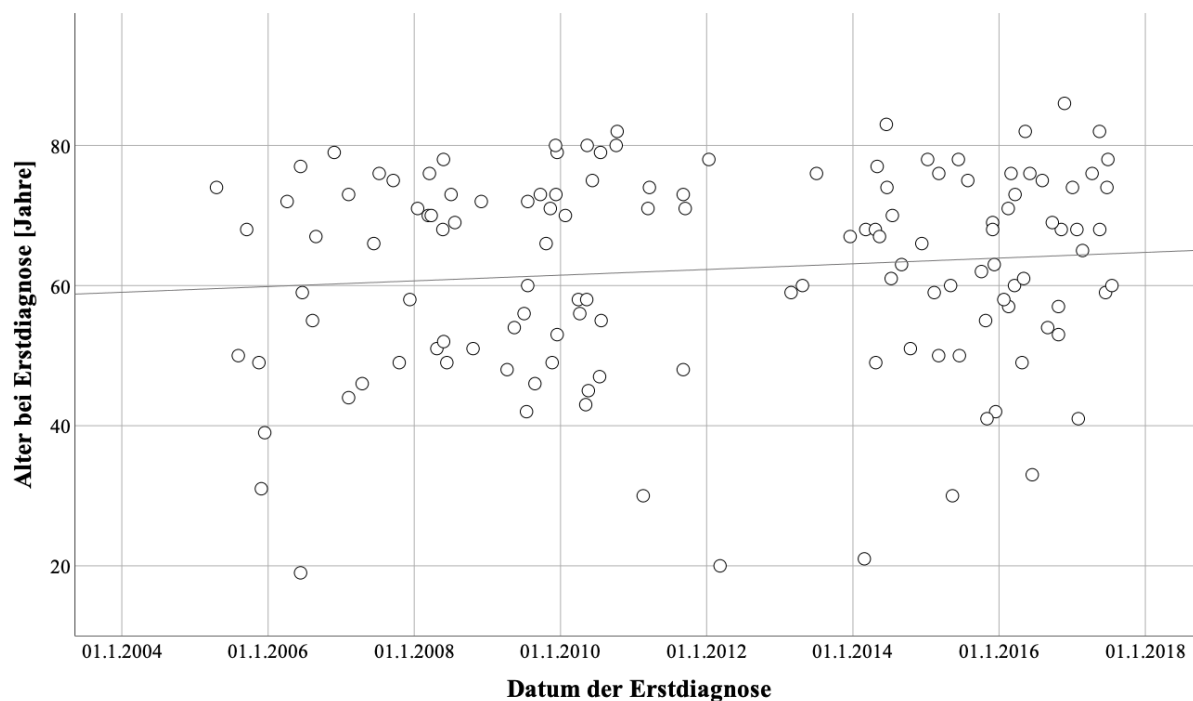


Abbildung 3.6 Scatterplot: Einfluss des Erstdiagnosezeitpunkts auf das Alter

3.2.1.2 Explorative Untersuchung 1.2 – Geschlechterverhältnis

Es wurde untersucht, ob sich im Laufe der Zeit das Geschlechterverhältnis verändert hatte. Insgesamt wurden 80 weibliche und 52 männliche Patienten in die Auswertung mitaufgenommen, was eine Ratio von 1.54:1 ergab. Im ersten Drittel des Beobachtungszeitraums, 2005 bis einschließlich 2008, ergab sich ein Geschlechterverhältnis von 1:1. Von 2009 bis 2012 ergab sich eine Ratio von weiblich zu männlich von 1.77:1, vom Jahr 2013 bis 2017 ein Verhältnis von 1.82:1. Der größte Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte sich im Jahr 2017 mit einer Ratio von 2.7:1 (weiblich:männlich). Durch die beschriebenen Vierjahresintervalle lässt sich ein Trend zugunsten der weiblichen Patienten vermuten, welcher jedoch statistisch nicht signifikant war, $r = -.086$, $p = .328$. Alle Verteilungen lassen sich in *Abbildung 3.7* nachvollziehen.

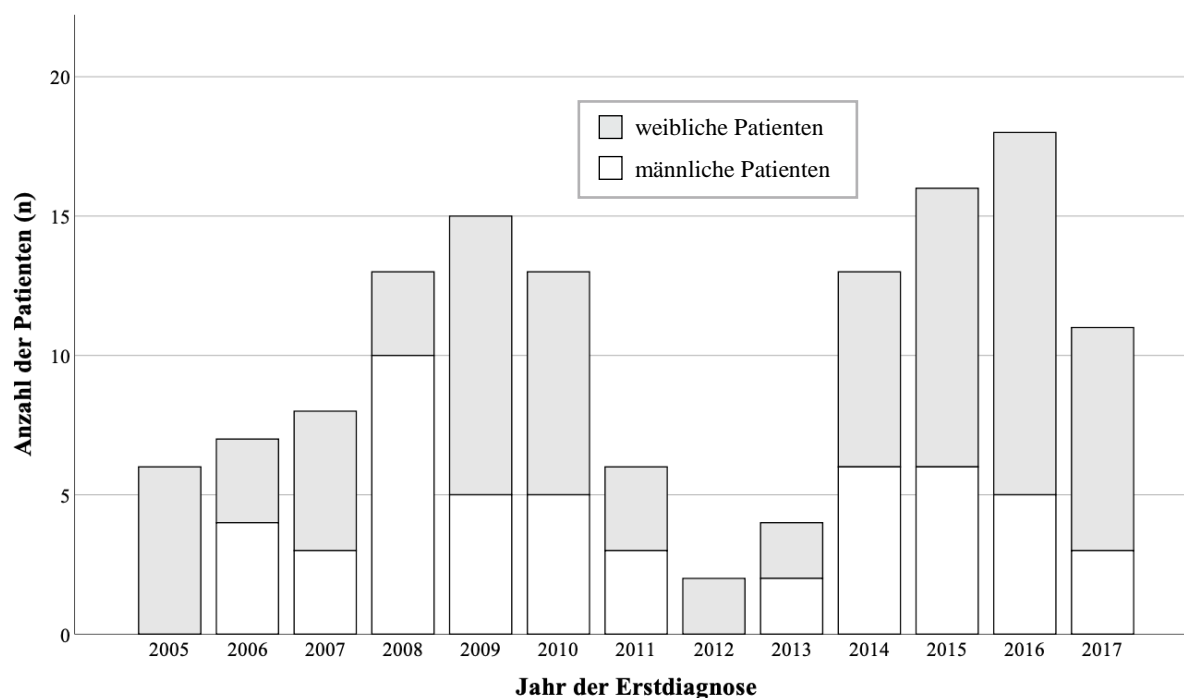


Abbildung 3.7 Häufigkeitsverteilung: Geschlecht und Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.2.1.3 Hypothese 1.3 – Nebendiagnosen, Risikofaktoren und atypische PAH

Es wurde überprüft, ob im Laufe der Zeit eine Zunahme der Nebendiagnosen, die relevant für die Diagnose einer *atypischen PAH* sind, beobachtet werden konnte. In *Tabelle 3.8* sind die Ergebnisse der statistischen Zusammenhänge und Signifikanzen aufgeführt. Für die kardialen Risikofaktoren Adipositas, VHF und KHK ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose. Für die Parameter AHT und DM zeigten sich dagegen signifikante Zusammenhänge. Der AHT steht in einem geringen positiven Zusammenhang mit der Zeit bei Patienten mit PAH, wohingegen das Vorliegen eines DM in einem geringen negativen Zusammenhang mit dem Diagnosezeitpunkt steht. Weiterhin ergab sich kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und der kumulativen Anzahl der Nebendiagnosen, die in *Tabelle 3.1* erfasst wurden, $r_s = .039$, $p = .655$, sowie der kumulativen Anzahl der in *Tabelle 3.8* aufgeführten Nebendiagnosen, die für die Diagnose einer *atypischen PAH* relevant waren, $r_s = .047$, $p = .593$.

Bei der Untersuchung, ob im Laufe der Zeit mehr Personen in die Gruppe der *atypischen PAH* fielen, zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

		Adipositas	AHT	DM	VHF	KHK	atypische PAH
Zeitpunkt der Erstdiagnose	<i>r</i>	.023	.185	-.151	.101	-.044	.039
	<i>p</i> (einseitig)	.398	.017	.042	.125	.310	.327

AHT = Arterielle Hypertonie, DM = Diabetes Mellitus, VHF = Vorhofflimmern, KHK = Koronare Herzkrankheit, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie;

Tabelle 3.8 Punktbiseriale Korrelationsanalyse: Statistische Zusammenhänge der Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen und der atypischen PAH mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose

3.2.2 Typische und atypische PAH (Themenblock 2)

In einem nächsten Schritt wurden die Unterschiede zum Diagnosezeitpunkt (Demographie, Hämodynamik, Belastbarkeit) sowie zum Zeitpunkt V1 zwischen den Gruppen *typische PAH* und *atypische PAH* untersucht. Eine Übersicht über die Baseline-Charakteristika der Patienten stellt *Tabelle 3.9* dar. Eine detaillierte Erläuterung der gefundenen Ergebnisse und ergänzende Berechnungen finden sich im Folgenden unter den entsprechenden Gliederungspunkten.

	Gesamtheit der Patienten <i>N</i> ₀	Patienten mit typischer PAH <i>n</i> ^I = 82	Patienten mit atypischer PAH <i>n</i> ^I = 50	Typische vs. atypische PAH <i>p</i> -Wert
Alter [Jahre]	62 ± 14	58 ± 15	69 ± 10	<i>p</i> < .001
Weibliche Patienten, <i>n</i> (%)	80 (60.6)	57 (69.5)	23 (46.0)	<i>p</i> = .010
BMI [kg/m ²]	29.8 ± 6.6	29.0 ± 7.1	31.1 ± 5.7	<i>p</i> = .004
Adipositas, <i>n</i> (%)	56 (42.4)	27 (32.9)	29 (58.0)	–
AHT, <i>n</i> (%)	90 (68.2)	41 (50.0)	49 (98.0)	–
DM, <i>n</i> (%)	46 (34.8)	10 (12.2)	36 (72.0)	–
VHF, <i>n</i> (%)	32 (24.2)	5 (6.1)	27 (54.0)	–
KHK, <i>n</i> (%)	49 (37.1)	13 (15.9)	36 (72.0)	–
Initiale Therapie, <i>n</i> (%)				<i>p</i> = .158
Keine Therapie	21 (15.9)	10 (12.2)	11 (22.0)	–
PDE5-Hemmer	83 (62.9)	49 (59.8)	34 (68.0)	–
ERA	12 (9.1)	10 (12.2)	2 (4.0)	–
Riociguat	1 (0.8)	1 (1.2)	0 (0.0)	–
CCB	3 (2.3)	3 (3.7)	0 (0.0)	–
Initiale Kombitherapie	11 (17.4)	8 (9.8)	3 (6.0)	–
Belastbarkeit/RV-Funktion				
WHO-FC, <i>n</i> (%)				<i>p</i> = .131
I/II	25 (18.9)	17 (20.7)	8 (16.0)	–
III	97 (73.5)	62 (75.6)	35 (70.0)	–
IV	8 (6.1)	2 (2.4)	6 (12.0)	–
6MWD [m]	318.7 ± 115.3	328.5 ± 124.7	300.0 ± 93.6	<i>p</i> = .238
NT-proBNP [pg/ml] ²	1311.0 (644.3–3012.3)	1249.0 (770.2–2779.3)	1463.0 (544.3–3135.5)	<i>p</i> = .864
NT-proBNP [% _{Soll}] ²	412.5 (185.8–1011.1)	595.8 (198.8–1076.8)	225.1 (117.8–547.7)	<i>p</i> = .017

Patienten mit NT-proBNP-Werten innerhalb des Normbereichs ³⁾ , n (%)	12 (9.1)	7 (8.5)	5 (10.0)	–
Hämodynamik				
RAP [mmHg]	7.0 ± 4.7	6.6 ± 4.4	7.7 ± 5.1	<i>p</i> = .202
MAP [mmHg]	69.3 ± 18.0	92.4 ± 16.4	89.4 ± 20.4	<i>p</i> = .403
mPAP [mmHg]	46.8 ± 13.1	48.9 ± 13.8	43.3 ± 11.3	<i>p</i> = .017
PAWP [mmHg]	8.7 ± 3.4	7.6 ± 3.0	10.5 ± 3.2	<i>p</i> < .001
PVR [WU]	9.4 ± 5.2	10.8 ± 5.6	7.0 ± 3.2	<i>p</i> < .001

n = Anzahl, *vs.* = versus, BMI = Body-Mass-Index, AHT = Arterieller Hypertonus, DM = Diabetes Mellitus, VHF = Vorhofflimmern, KHK = Koronare Herzkrankheit, PDE5 = Phosphodiesterase-5, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Calciumkanalblocker, RV-Funktion = rechtsventrikuläre Funktion, WHO = World Health Organisation, WHO-FC = WHO-Funktionsklasse, 6MWD = Distanz im 6-Minuten-Gehtest, NT-proBNP = N-terminales pro-B-typ natriuretisches Peptid, RAP = rechtsatrialer Druck, MAP = systemischer Mitteldruck, mPAP = pulmonalarterieller Mitteldruck, PAWP = pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand, WU = Wood Units;

Sofern nicht anders vermerkt sind die Werte allesamt als Mittelwerte ± Standardabweichung beziehungsweise als *n* (%) angegeben. Die *p*-Werte beziehen sich auf Testungen der Lagemaßunterschiede mithilfe des *t*-Tests bei parametrischen Variablen oder des Mann-Whitney-U-Tests bei nonparametrischen Variablen. Assoziationen zwischen kategorialen Variablen wurden mittels χ^2 getestet.

¹⁾ Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit *n* angegeben.

²⁾ Die Werte werden als Median (Interquartilsabstand) angegeben.

³⁾ Der altersabhängige Normbereich entspricht einem prozentualen NT-proBNP-Wert von $\leq 100\%_{\text{Soll}}$.

Tabelle 3.9 Übersicht: Baseline-Charakteristika der Patienten mit typischer und atypischer PAH

3.2.2.1 Hypothese 2.1 – Alter

Eine Korrelationsanalyse ergab, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern *Alter bei Erstdiagnose* und *typische/atypische PAH* bestand, $r = .354$, $p < .001$. Wird berechnet, ob das mittlere Alter der beiden Gruppen *typische* und *atypische PAH* unterschiedlich ist, zeigt sich mit $t(129) = -4.747$, $p < .001$, ein hochsignifikantes Ergebnis mit einer Effektstärke von $d = 0.775$. Ein Gruppenvergleich kann der *Tabelle 3.9* entnommen werden. Eine grafische Darstellung der Lagemaßunterschiede ist im Boxplotdiagramm in *Abbildung 3.8* zu sehen. Weiterhin waren die Varianzen zwischen den Gruppen signifikant heterogen, $F(1,130) = 8.748$, $p = .004$. In der *typischen PAH*-Gruppe war der jüngste Patient 19 Jahre, der älteste Patient 86 Jahre alt. In der *atypischen PAH*-Gruppe war der jüngste Patient 43 Jahre, der älteste Patient 83 Jahre alt. Weitere Unterschiede in der Altersverteilung können in *Abbildung 3.9* nachvollzogen werden.

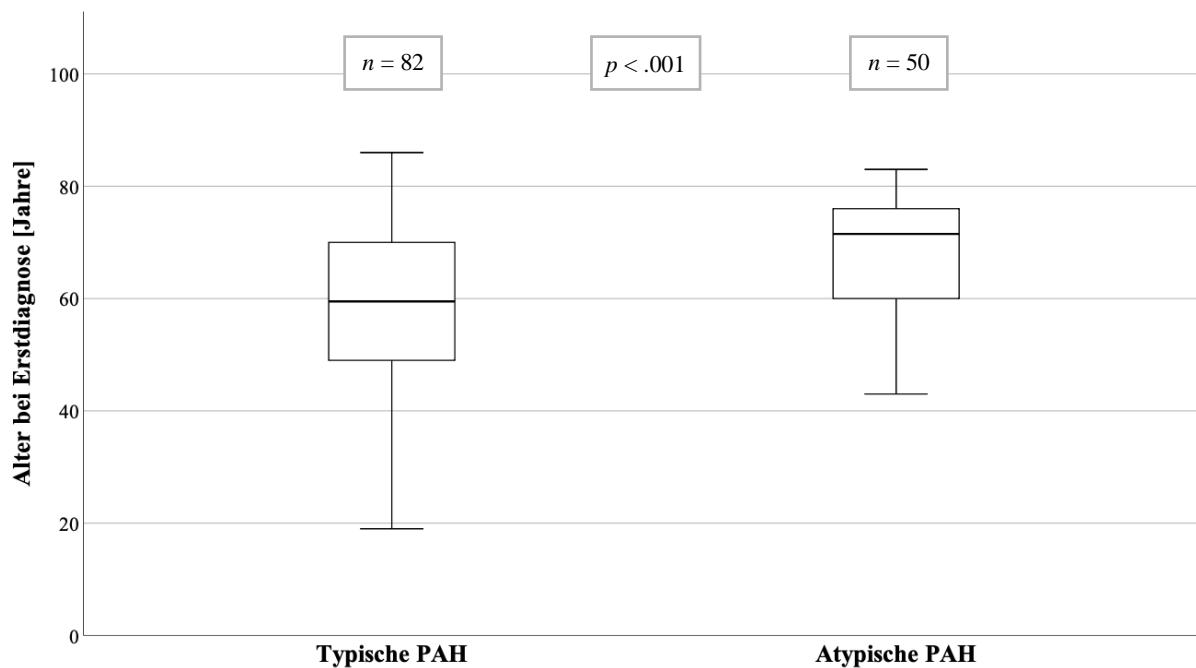


Abbildung 3.8 Boxplotdiagramm: Unterschiede des Erstdiagnosealters bei Patienten mit typischer und atypischer PAH

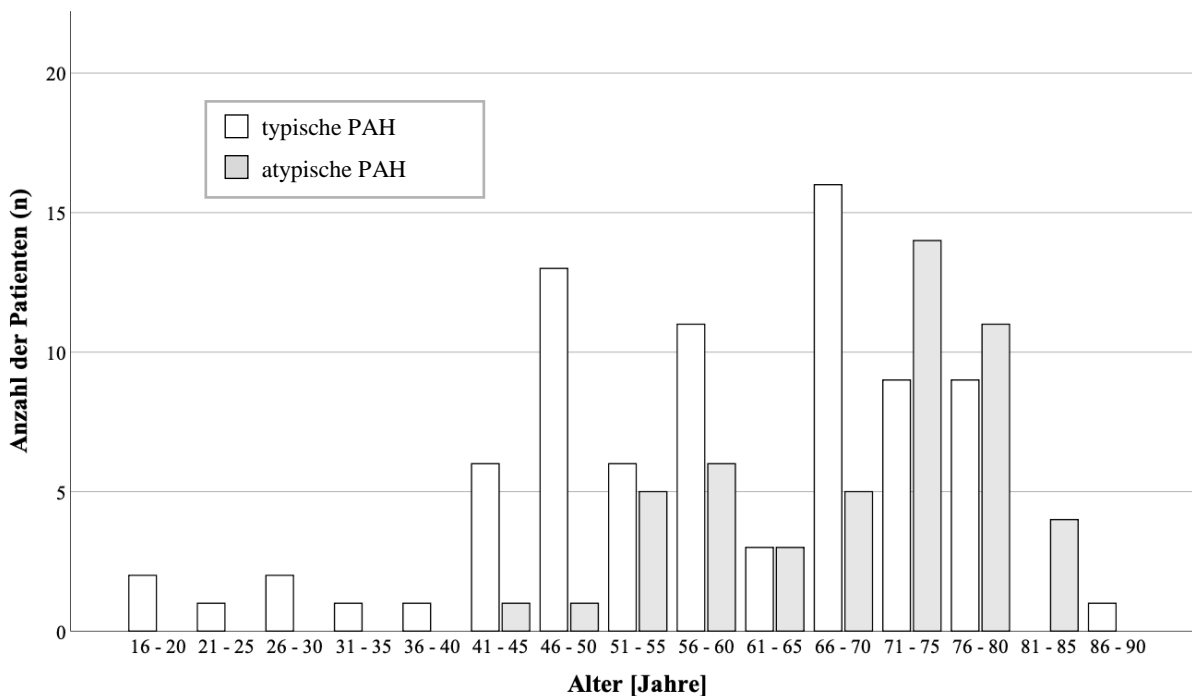


Abbildung 3.9 Häufigkeitsverteilung: Erstdiagnosealter von Patienten mit typischer und atypischer PAH

3.2.2.2 Hypothese 2.2 – Geschlechterverhältnis

Es wurde untersucht, ob es signifikante Unterschiede im Geschlechterverhältnis zwischen Patienten mit *typischer* beziehungsweise *atypischer PAH* gibt. Eine Gegenüberstellung ist in *Tabelle 3.10* dargestellt. Bei der Berechnung der Odds Ratio zeigte sich, dass bei männlichen Patienten mit PAH mit 2.7-mal höherer Wahrscheinlichkeit eine *atypische PAH* vorlag als bei weiblichen Patientinnen. Weiterhin war bei Vorliegen einer *atypischen PAH* die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient männlich war, 2.7-mal höher, als dass die Patientin weiblich war. Die Berechnung von Pearson's χ^2 ergab eine signifikante Assoziation zwischen Geschlecht und der Unterform der PAH, $\chi^2(1) = 7.192$, $p = .010$ (exakter Test nach Fisher). Die Effektstärke lag bei $V = .233$.

		Typische PAH	Atypische PAH	Gesamt
Geschlecht	männlich	25 (18.9)	27 (20.5)	52 (39.4)
	weiblich	57 (43.2)	23 (17.4)	80 (60.6)
Gesamt		82 (62.1)	50 (37.9)	132 (100.0)

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie;

Tabelle 3.10 Kreuztabelle: Geschlechterverhältnis bei typischer und atypischer PAH (relative Häufigkeiten in Klammern)

3.2.2.3 Hypothese 2.3 – Hämodynamik

Es wurde überprüft, ob zwischen Patienten mit *typischer* und *atypischer PAH* Unterschiede innerhalb der hämodynamischen Parameter bestehen. Hierfür wurden insbesondere der PAWP, mPAP und PVR untersucht.

Eine Zusammenstellung aller relevanten Parameter sowie deren Mittelwertsunterschiede im *t*-Test können in *Tabelle 3.11* nachvollzogen werden. Zur Übersicht aller Baseline-Charakteristika siehe *Tabelle 3.9*.

	Patienten mit typischer PAH $n^* = 82$	Patienten mit atypischer PAH $n^* = 50$	Typische vs. atypische PAH p -Wert
RAP [mmHg]	6.6 ± 4.4	7.7 ± 5.1	$p = .202$
MAP [mmHg]	92.4 ± 16.4	89.4 ± 20.4	$p = .403$
mPAP [mmHg]	48.9 ± 13.8	43.3 ± 11.3	$p = .017$
PAWP [mmHg]	7.6 ± 3.0	10.5 ± 3.2	$p < .001$
PVR [WU]	10.8 ± 5.6	7.0 ± 3.2	$p < .001$

PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie, vs. = versus, n = Anzahl, RAP = rechtsatrialer Druck, MAP = systemischer Mitteldruck, mPAP = pulmonalarterieller Mitteldruck, PAWP = pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand, WU = Wood Units;

Die Werte sind allesamt als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf eine Testung der Mittelwertsunterschiede mithilfe des t-Tests.

* Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit n angegeben.

Tabelle 3.11 Mittelwertsunterschiede der hämodynamischen Parameter bei Patienten mit typischer und atypischer PAH

Zwischen den PAWP-Werten der beiden Gruppen ergab sich ein hochsignifikanter Mittelwertsunterschied ($t(130) = -5.267, p < .001, d = .945$). Eine grafische Darstellung der Unterschiede zwischen den Medianen ist dem Boxplotdiagramm in *Abbildung 3.10* zu entnehmen. Bei Berechnung nach Levene ergab sich eine Homogenität der Varianzen, $F(1,130) = .612, p = .435$.

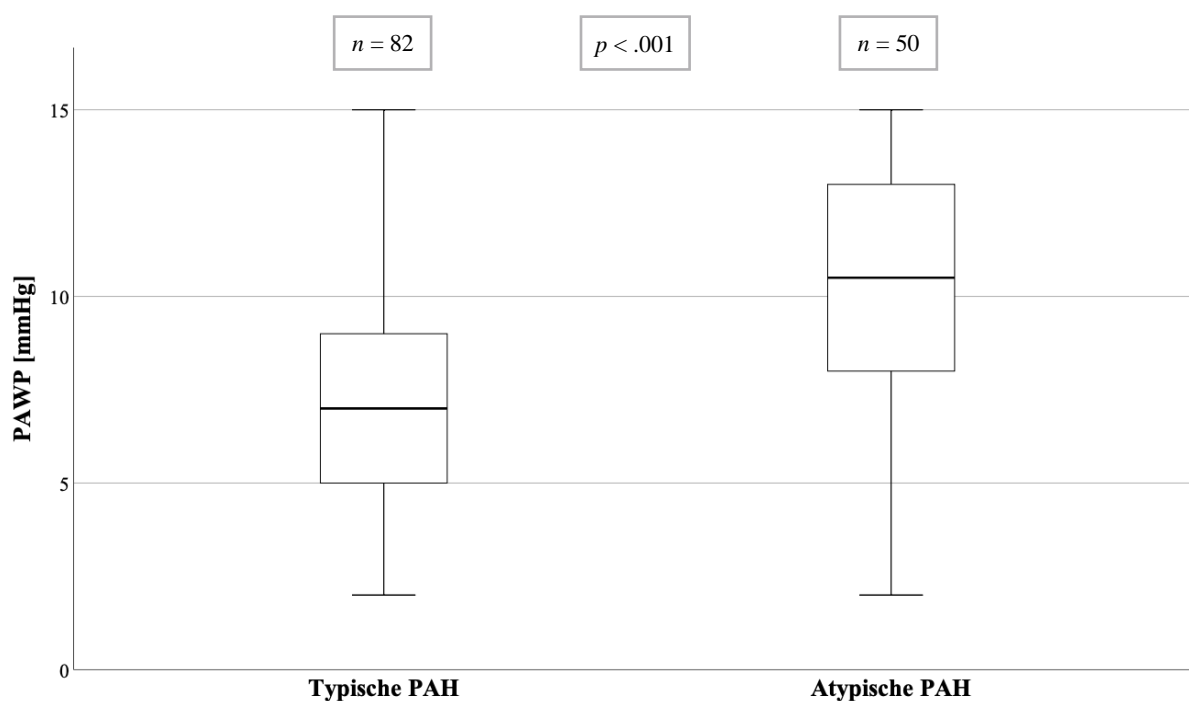


Abbildung 3.10 Boxplotdiagramm: Unterschiede des PAWP bei Patienten mit typischer und atypischer PAH

Der durchschnittliche mPAP lag bei Patienten mit *typischer PAH* ebenfalls signifikant über dem der *atypischen* Patienten ($t(130) = 2.429, p = .017, d = -.436$) bei Homogenität der Varianzen ($F(1,130) = .064, p = .800$). *Abbildung 3.11* stellt grafisch die Unterschiede der Lagemaße dar.

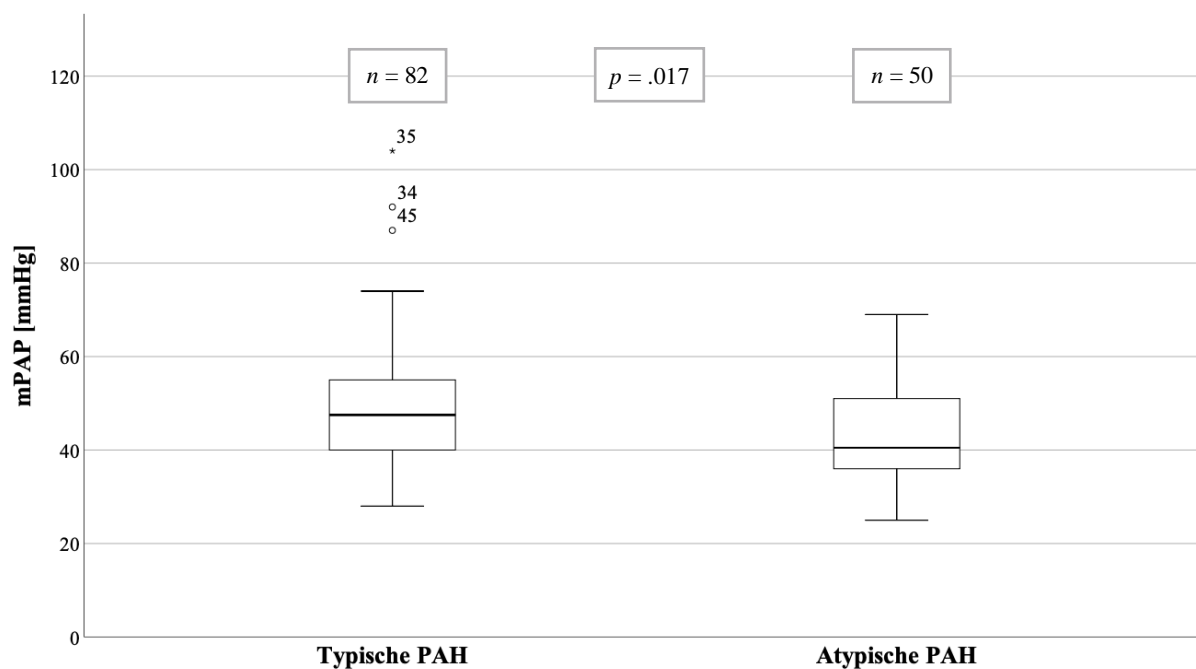


Abbildung 3.11 Boxplotdiagramm: Unterschiede des mPAP bei Patienten mit typischer und atypischer PAH

Weiterhin unterschieden sich die Werte des PVR deutlich zwischen Patienten mit *typischer* und *atypischer PAH* ($t(129) = 4.965$, $p < .001$, $d = -.787$). Die Varianzen waren signifikant inhomogen, $F(1,129) = 14.851$, $p < .001$. Eine grafische Darstellung ist *Abbildung 3.12* zu entnehmen.

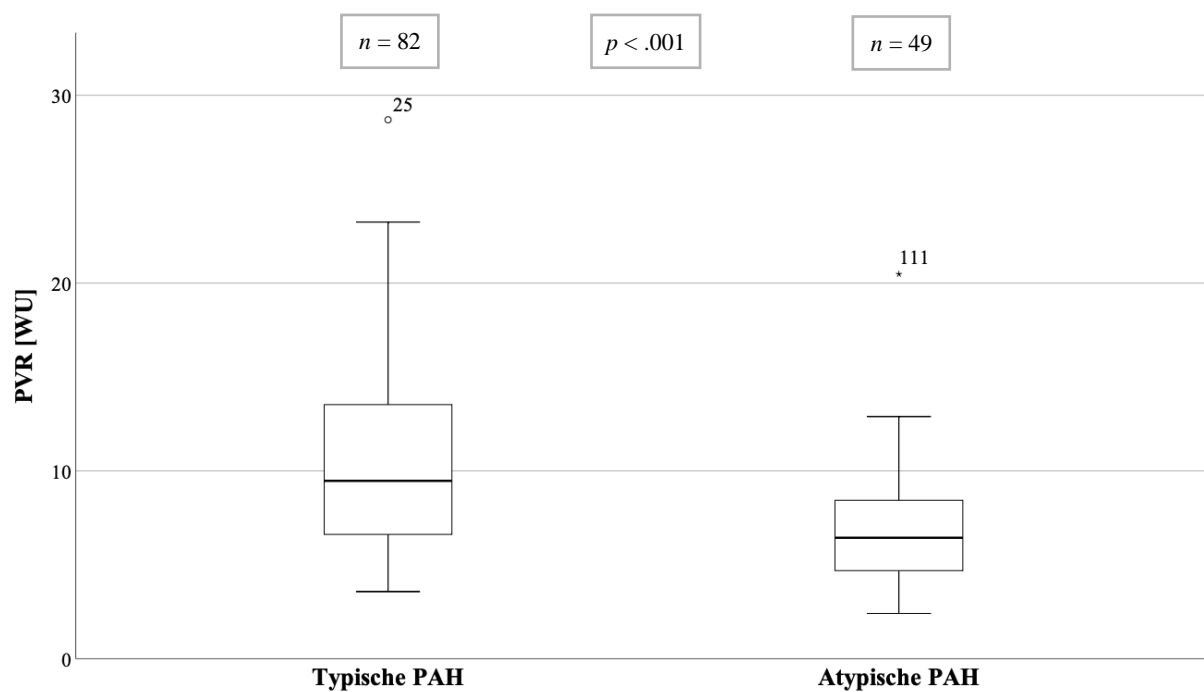


Abbildung 3.12 Boxplotdiagramm: Unterschiede des PVR bei Patienten mit typischer und atypischer PAH

Das thermodilutorisch gemessene HZV zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Patienten, $t(129) = -2.445$, $p = .016$, $d = .442$. Die Varianzen waren homogen, $F(1,129) = 1.023$, $p = .314$.

Der MAP ($t(106) = 0.840$, $p = .403$) sowie die HF ($t(108) = 1.357$, $p = .178$) und der RAP ($t(119) = -1,282$, $p = .202$) zeigten keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen.

Außerdem wurde berechnet, ob es Assoziationen zwischen dem Vasoresponderstatus im Rahmen der RHK-Untersuchung und der *typischen/atypischen* PAH gab. Eine Gegenüberstellung dieser Parameter ist in *Tabelle 3.12* zu sehen. Von den 67 auf Vasoreagibilität getesteten Personen waren fast alle Vasoresponder der *typischen PAH* zuzuordnen. Bei Überprüfung einer statistischen Assoziation ergab sich $\chi^2(1) = 5.258$, $p = .036$ (einseitig, exakter Test nach Fisher). Die Odds Ratio für die Variablen *Vasoresponder* und *typische/atypische PAH* ergab eine 5.6-mal höhere Wahrscheinlichkeit bei einer *typischen PAH* ein Vasoresponder zu sein.

		Typische PAH	Atypische PAH	Gesamt
Vasoresponder	Nein	36 (53.7)	20 (29.9)	56 (83.6)
	Ja	10 (14.9)	1 (1.5)	11 (16.4)
Gesamt		46 (68.7)	21 (31.3)	67 (100.0)

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie;

Tabelle 3.12 Kreuztabelle: Vasoresponderstatus und typische/atypische PAH (relative Häufigkeiten in Klammern)

3.2.2.4 Hypothese 2.4 – Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion

In einem weiteren Schritt wurde evaluiert, ob es Unterschiede zwischen den Patienten mit *typischer/atypischer PAH* im Rahmen der Tests für die Belastbarkeit und die rechtsventrikuläre Funktion (6-Minuten-Gehtest, NT-proBNP-Spiegel, WHO-FC, subjektive Belastbarkeit) gab. Eine Übersicht der Werte zur BL ist *Tabelle 3.9* zu entnehmen. Diese und weitere Ergebnisse werden unter den folgenden Gliederungspunkten näher beleuchtet.

3.2.2.4.1 6-Minuten-Gehtest

Die zurückgelegten Distanzen im Gehtest zu BL, V1 und die Differenz daraus bei *typischen* und *atypischen* Patienten können in *Tabelle 3.13* nachvollzogen werden.

	Patienten mit typischer PAH $n^{1)} = 82$	Patienten mit atypischer PAH $n^{1)} = 50$	Typische vs. atypische PAH p-Wert
6MWD BL [m]	328.5 ± 124.7	300.0 ± 93.6	$p = .238$
6MWD V1 [m]	352.3 ± 112.3	318.1 ± 83.8	$p = .102$
Differenz 6MWD BL/V1 [m] ²⁾	33.1 ± 57.5	17.0 ± 67.6	$p = .228$

PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie, vs. = versus, n = Anzahl, 6MWD = Distanz im 6-Minuten-Gehtest, BL = Baseline, V1 = Zeitpunkt der klinischen Wiedervorstellung;

Die Werte sind allesamt als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die p -Werte beziehen sich auf eine Testung der Mittelwertsunterschiede mithilfe des t -Tests.

¹⁾ Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit n angegeben.

²⁾ Die Differenz der 6MWD aus beiden Messzeitpunkten konnte für 87 gültige Datenpaare berechnet werden. Da die Ergebnisse der 6MWD zur BL und V1 nicht vollständig waren, unterscheiden sich die hier berichteten Ergebnisse von einer Differenz der obenstehenden BL- und V1-Mittelwerte.

Tabelle 3.13 Mittelwertsunterschiede der Distanzen im 6-Minuten-Gehtest bei typischen und atypischen Patienten

Patienten mit *typischer* PAH hatten sowohl zur BL als auch V1 bessere Gehtest-Ergebnisse als *atypische* Patienten. Weiterhin konnten sich Erstere in größerem Umfang verbessern als Letztere. Die Unterschiede zwischen den Gruppen zur BL ($t(100) = 1.187$, $p = .238$) und V1 ($t(104) = 1.651$, $p = .102$) waren jedoch nicht signifikant. Auch der Unterschied zwischen den Gruppen bei der Differenz der beiden Distanzen ($t(85) = 1.215$, $p = .228$) war nicht signifikant.

3.2.2.4.2 NT-proBNP

Eine Übersicht über die NT-proBNP-Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten bei *typischen* und *atypischen* Patienten ist in *Tabelle 3.14* nachzuvollziehen.

	Patienten mit typischer PAH $n^{1)} = 82$	Patienten mit atypischer PAH $n^{1)} = 50$	Typische vs. atypische PAH p-Wert
NT-proBNP BL [pg/ml]	1249.0 (770.2 – 2779.3)	1463.0 (544.3–3135.5)	$p = .864$
NT-proBNP BL [% _{Soll}]	595.8 (198.2 – 1076.8)	225.1 (117.8 – 547.7)	$p = .017$
Patienten im altersabhängigen Normbereich ¹ zu BL, $n(\%)$	7 (12.5 bei $N = 56$)	5 (17.9 bei $N = 28$)	—
NT-proBNP V1 [pg/ml]	716.0 (395.8 – 2176.5)	1422.0 (433.0–2743.5)	$p = .162$
NT-proBNP V1 [% _{Soll}]	300.1 (115.8 – 594.0)	203.9 (79.4 – 693.1)	$p = .311$
Patienten im altersabhängigen Normbereich ²⁾ zu V1, $n(\%)$	13 (26.2 bei $N = 61$)	13 (32.5 bei $N = 40$)	—
Absolute Differenz BL/V1 [pg/ml] ³⁾	-508.0 (-841.0 – (+25.0))	-182.0 (-533.8 – (+366.0))	$p = .189$

PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie, n = Anzahl, N = Gesamtheit, vs. = versus, NT-proBNP = N-terminales pro B-typ natriuretisches Peptid, BL = Baseline, V1 = Zeitpunkt der klinischen Wiedervorstellung; Die NT-proBNP-Werte sind als Mediane (Interquartilsabstand) angegeben. Die p -Werte beziehen sich auf eine Testung der Lagemaßunterschiede mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests.

- ¹⁾ Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit n angegeben. Die Prozentwerte in Klammern beziehen sich auf den nachfolgenden N -Wert.
- ²⁾ Der altersabhängige Normbereich entspricht einem prozentualen NT-proBNP-Wert von $\leq 100\%$ Soll.
- ³⁾ Die Differenz der absoluten NT-proBNP-Werte aus beiden Messzeitpunkten konnte für 77 gültige Datenpaare berechnet werden. Da die NT-proBNP-Werte zur BL und V1 nicht vollständig waren, unterscheiden sich die hier berichteten Ergebnisse von einer Differenz der obenstehenden BL- und V1-Mediane.

Tabelle 3.14 NT-proBNP-Werte bei typischen und atypischen PAH-Patienten

Bei der Untersuchung der NT-proBNP-Werte ergab sich zur BL ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei den %_{Soll}-Werten ($U = 534.00$, $p = .017$, $r = -.259$), jedoch nicht bei den absoluten Werten ($U = 766.000$, $p = .864$). Die prozentualen ($U = 1073.000$, $p = .311$) und absoluten Werte zu V1 ($U = 1018.500$, $p = .162$) zeigten ebenso keinen signifikanten Unterschied.

Eine absolute Differenz der NT-proBNP-Werte konnte bei 77 Patienten berechnet werden, davon hatten 49 eine *typische* und 28 eine *atypische* PAH. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($U = 562.000$, $p = .189$).

Zusammenfassend zeigten *typische* Patienten zwar höhere altersadjustierte NT-proBNP-Werte zu beiden Messzeitpunkten, bei den Absolutwerten schnitten jedoch *atypische* Patienten zu BL und V1 deutlich schlechter ab. Auch eine Verbesserung der Werte von BL zu V1 fand bei *typischen* Patienten in größerem Umfang statt, als bei *atypischen* Patienten.

3.2.2.4.3 WHO-FC und subjektive Belastbarkeit

Eine Übersicht über die Verteilung innerhalb der WHO-FC zu den verschiedenen Messzeitpunkten sowie die Veränderung der subjektiven Belastbarkeit lässt sich der *Tabelle 3.15* entnehmen.

	Patienten mit typischer PAH $n^* = 82$	Patienten mit atypischer PAH $n^* = 50$	Typische vs. atypische PAH p -Wert
WHO-FC BL, n (%)			$p = .135$
I/II	17 (20.7)	8 (16.0)	—
III	62 (75.6)	35 (70.0)	—
IV	2 (2.4)	6 (12.0)	—
WHO-FC V1, n (%)			$p = .109$

I/II	38 (46.3)	17 (34.0)	—
III	39 (47.6)	23 (46.0)	—
IV	3 (3.7)	5 (10.0)	—
Änderung der subjektiven Belastbarkeit zu V1, n(%)			$p = .273$
besser	57 (69.5)	25 (50.0)	—
gleichbleibend	13 (15.9)	10 (20.0)	—
schlechter	8 (9.8)	9 (18.0)	—

PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie, n = Anzahl, vs. = versus, WHO = World Health Organisation, WHO-FC = WHO-Funktionsklasse, BL = Baseline, V1 = Zeitpunkt der klinischen Wiedervorstellung;
Die p-Werte beziehen sich auf eine Testung der Lagemaßunterschiede mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests.
** Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit n angegeben.*

Tabelle 3.15 Verteilung auf die WHO-FC und Änderung der subjektiven Belastbarkeit zu V1 bei typischen und atypischen PAH-Patienten

Sowohl bei der Verteilung auf die WHO-FC zur BL und V1 als auch bei der subjektiven Veränderung schnitten *typische* Patienten prozentual besser ab als *atypische* Patienten.

Diese Unterschiede bei der Verteilung der WHO-FC zwischen den Gruppen zu BL ($U = 1745.500, p = .135$), zu V1 ($U = 1519.500, p = .109$) und bei der Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten ($U = 1698.500, p = .840$) waren jedoch nicht signifikant. Auch bei der Untersuchung einer subjektiven Veränderung bis zum Zeitpunkt V1 traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf ($U = 1525.500, p = .273$).

3.2.3 Initiale PAH-Therapie (Themenblock 3)

Es wurde explorativ untersucht, welche Kriterien sich bei Patienten mit und ohne eine gezielte initiale PAH-Therapie unterschieden.

3.2.3.1 Explorative Analyse 3.1 – Demographie

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Verschreibung von PAH-spezifischen Medikamenten, $\chi^2(1) = 1.764, p = .226$. Eine entsprechende Aufstellung ist in *Tabelle 3.16* zu sehen.

		Spezifische PAH-Medikation	Keine spezifische PAH-Medikation	Gesamt
Geschlecht	männlich	41 (31.1)	11 (8.3)	52 (39.4)
	weiblich	70 (53.0)	10 (7.6)	80 (60.6)
Gesamt		111 (84.1)	21 (15.9)	132 (100.0)

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie;

Tabelle 3.16 Kreuztabelle: spezifische PAH-Medikation und Geschlecht (relative Häufigkeiten in Klammern)

Auch beim Vergleich des Erstdiagnosealters zeigten die Mittelwerte keinen signifikanten Unterschied, was das nachfolgende Therapieregime (*spezifische PAH-Medikation* oder *keine Medikation*) betraf ($t(42) = 1.596, p = .118$).

3.2.3.2 Explorative Analyse 3.2 – Nebendiagnosen und atypische PAH

Wie viele Patienten mit *typischer* und *atypischer PAH* eine spezifische Therapie erhalten haben, lässt sich in *Tabelle 3.17* nachvollziehen. Insgesamt 22.0 % der *atypischen* Patienten erhielten keine initiale Therapie, wohingegen nur 12.2 % der *typischen* Patienten initial keine Therapie erhielten. Dieser Unterschied stellte sich jedoch als nicht signifikant dar ($\chi^2(1) = 2.232, p = .148$; exakter Test nach Fisher).

	Spezifische PAH-Medikation	Keine spezifische PAH-Medikation	Gesamt
Typische PAH	72 (54.5)	10 (7.6)	82 (62.1)
Atypische PAH	39 (29.5)	11 (8.3)	50 (37.9)
Gesamt	111 (84.1)	21 (15.9)	132 (100.0)

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie;

Tabelle 3.17 Kreuztabelle: spezifische PAH-Medikation und atypische PAH (Relative Häufigkeiten in Klammern)

Auch bei den Nebendiagnosen, die im Kontext der *atypischen PAH* als Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen gewertet werden sowie bei allen weiteren aufgezeichneten Nebendiagnosen zeigten sich – außer bei Schilddrüsenerkrankungen – keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen können *Tabelle 3.18* entnommen werden.

Nebendiagnosen	Spezifische PAH-Therapie	
	$\chi^2(1)$	<i>p</i> *
Adipositas	1.014	.343
Arterielle Hypertonie	0.738	.454

Arterielle Verschlusskrankheit	0.357	.467
COPD	2.157	.205
Diabetes Mellitus	0.116	.804
Koronare Herzkrankheit	0.010	1.000
Lungenarterienembolie	0.110	.720
Lungenfibrose	0.780	1.000
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	2.548	.120
Niereninsuffizienz	2.232	.148
Rheumatische Erkrankung	0.049	.780
Schilddrüsenerkrankung	5.301	.037
Tiefe Venenthrombose	0.015	1.000
Vitien	1.877	.237
Vorhofflimmern	1.124	.282

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung;
** alle p-Werte basieren auf dem exakten Test nach Fisher.*

Tabelle 3.18 Zusammenhang zwischen gezielter PAH-Therapie und Nebendiagnosen

Bei der Analyse der kumulativen Anzahl der Nebendiagnosen aus *Tabelle 3.18* konnten jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne PAH-Therapie festgestellt werden, $U = 772.500$, $p = .014$, $r = -.215$. Patienten, die initial keine Therapie erhielten, hatten im Median mehr der obengenannten Nebendiagnosen (*Med.* = 5.0, $M = 4.8$, $SD = 1.9$) als Patienten, die eine gezielte Therapie verordnet bekamen (*Med.* = 4.0, $M = 3.5$, $SD = 2.0$).

3.2.3.2.1 Typische PAH-Patienten ohne initial spezifische Therapie

Im Folgenden wird eine Übersicht über die Patienten gegeben, die zwar als *typische PAH*-Patienten eingeteilt wurden, initial jedoch noch keine spezifische Therapie erhalten hatten. Ein detaillierter Überblick ist in *Tabelle 3.19* dargestellt.

Patient	Alter bei ED	Komorbidityäten	Besonderheiten
A	59 Jahre	Adipositas, Diabetes mellitus, Z.n. Lungenarterienembolie, Niereninsuffizienz, Hyperthyreose	Verdachtsdiagnose zunächst CTEPH, dann Reklassifizierung als PAH
B	70 Jahre	Sklerodermie, Mitralklappeninsuffizienz, Arterieller Hypertonus, COPD, Niereninsuffizienz, Z.n. Schilddrüsenresektion	Relevante Nebendiagnosen im Sinne einer PH-LHD; Im Verlauf dann Klassifizierung als APAH
C	46 Jahre	Diabetes mellitus, portopulmonale Hypertonie, Leberzirrhose, makrozytäre Anämie, Z.n. Alkoholabusus	Initial nur milde hämodynamische Einschränkungen und Differentialdiagnose hepatopulmonales Syndrom; Bei Alkoholabusus zunächst Zurückhalten der Medikamente;

D	56 Jahre	Lungenvenenfehlmündung mit unkorrigiertem Rechts-Links-Shunt, Arterieller Hypertonus, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz	Verdachtsdiagnose zunächst PH-LHD, dann Reklassifizierung als PAH;
E	74 Jahre	Adipositas, Arterieller Hypertonus, Adipositas-assoziierte Hypoventilation, Cor pulmonale mit rechtskardialer Dekompensation, Niereninsuffizienz	Verdachtsdiagnose zunächst PH aufgrund von Lungenerkrankungen bei V.a. Obesitas-Hypoventilationssyndrom, dann Reklassifizierung als PAH;
F	58 Jahre	Adipositas permagna, Arterieller Hypertonus, respiratorische Partialinsuffizienz	Verdachtsdiagnose zunächst PH aufgrund von Lungenerkrankungen, bei V.a. Obesitas-Hypoventilationssyndrom mit initialer Nicht-invasiver Beatmungstherapie; Im Verlauf Reklassifizierung als PAH;
G	59 Jahre	Sjögren-Syndrom, primär biliäre Zirrhose, Lungenemphysem, Vorhofflattern, respiratorische Partialinsuffizienz, Eisenmangelanämie, Mitralklappeninsuffizienz, Hypothyreose	Verzögerte Therapieeinleitung durch mangelnde Compliance
H	75 Jahre	Adipositas, undifferenzierte Kollagenose, Arterieller Hypertonus, Hypothyreose	Verzögerte Therapieeinleitung durch mangelnde Compliance
I	68 Jahre	Z.n. Myokardinfarkt, COPD, Polyglobulie, Hyperlipidämie	Verzögerte Therapieeinleitung durch mangelnde Compliance
J	67 Jahre	Adipositas, Vorhofflimmern, Sarkoidose, Polyglobulie, pulmonale Konsolidierungen	Sarkoidose klinisch zunächst führend, daher initial immunsuppressive Therapie

ED = Erstdiagnose, Z.n. = Zustand nach, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = Koronare Herzkrankheit, NYHA = New York Heart Association (Klassifikation der Schwere einer Herzinsuffizienz), CTEPH = Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie, PH-LHD = PH aufgrund Linksherzerkrankungen, APAH = Assoziierte PAH, V.a. = Verdacht auf;

Tabelle 3.19 Charakteristika von typischen PAH-Patienten ohne initial spezifische Therapie

3.2.3.3 Explorative Analyse 3.3 – Hämodynamik

In einem weiteren Schritt wurde analysiert, ob die hämodynamischen Parameter einen Einfluss auf die Auswahl des initialen Therapieregimes hatten. Beim Vergleich der Mittelwerte in den Gruppen *spezifische/keine spezifische Therapie* ergab sich kein signifikanter Unterschied bei den Variablen mPAP, PAWP, MAP, HF und RAP, dafür aber bei den Parametern PVR und HZV. Die Ergebnisse der Mittelwerte sowie Unterschiedstestungen sind *Tabelle 3.20* zu entnehmen.

	Patienten mit spezifischer Therapie <i>n</i> * = 111	Patienten ohne spezifische Therapie <i>n</i> * = 21	Spezifische vs. keine spezifische Therapie	
			<i>t</i>	<i>p</i>
HF [min ⁻¹]	78 ± 14	77 ± 14	-0.276	.783
HZV [l/min]	4.5 ± 1.5	5.5 ± 1.7	2.672	.009
RAP [mmHg]	7.2 ± 4.9	5.6 ± 3.4	-1.362	.176
MAP [mmHg]	90.9 ± 17.8	93.3 ± 19.7	0.505	.615
mPAP [mmHg]	47.5 ± 13.7	43.0 ± 8.9	-1.441	.152
PAWP [mmHg]	8.6 ± 3.4	9.0 ± 3.4	0.429	.668
PVR [WU]	9.9 ± 5.4	6.7 ± 2.5	-4.117	<.001

n = Anzahl, *M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, PAH = Pulmonalerterielle Hypertonie, vs. = versus, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeitvolumen, RAP = rechtsatrialer Druck, MAP = systemischer Mitteldruck, mPAP = pulmonalerterieller Mitteldruck, PAWP = pulmonalerterieller Verschlussdruck, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand, WU = Wood Units;

Die Werte sind allesamt als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben.

* Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit *n* angegeben.

Tabelle 3.20 Mittelwertsunterschiede der hämodynamischen Parameter zwischen Patienten mit und ohne anschließende spezifische PAH-Therapie

Die Effektstärke des HZV-Mittelwertsunterschieds zwischen Patienten mit und ohne initiale Therapie betrug $r = .229$ und des PVR-Mittelwertsunterschieds $r = .467$. Die Streuung sowie die Unterschiede der Lagemaße können in *Abbildung 3.13* nachvollzogen werden.

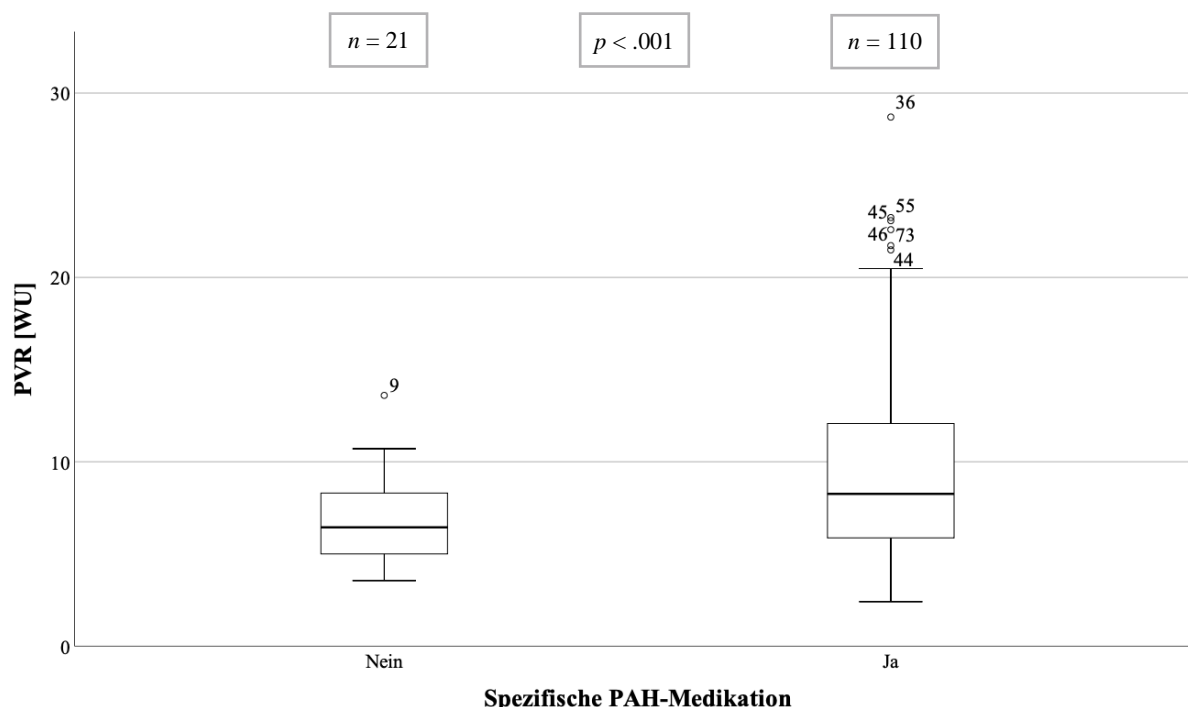


Abbildung 3.13 Boxplotdiagramm: Unterschiede des PVR bei spezifischer PAH-Medikation

3.2.3.4 Explorative Analyse 3.4 – Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion

Bei der Untersuchung der Gehstest-Ergebnisse zur BL ließ sich kein signifikanter Unterschied in der mittleren Distanz zwischen Patienten mit und ohne anschließende Therapie feststellen ($t(100) = -0.055$, $p = .956$). Ebenso ergab sich auch kein signifikanter Unterschied der NT-proBNP-Spiegel zwischen den beiden Gruppen ($U = 395.00$, $p = .931$).

Die Patienten der beiden Gruppen zeigen keine signifikant unterschiedliche Verteilung der WHO-FC zur BL auf ($U = 1028.500$, $p = .822$).

3.2.4 Therapieeffekt (Themenblock 4)

Die Effekte einer spezifischen Medikation wurden in Bezug auf die Wahrnehmung der Belastungsdyspnoe (WHO-FC), das Gefühl der generellen symptomatischen Besserung, die Änderung der Belastbarkeit (6-Minuten-Gehtest) und das Überleben der Patienten untersucht. Außerdem wurden aufgetretene Nebenwirkungen erfasst. Eine Übersicht der Ergebnisse in Abhängigkeit der Parameter *spezifische Therapie ja/nein* stellt *Tabelle 3.21* dar. Eine entsprechende Übersicht in Abhängigkeit der Parameter *typische/atypische PAH* zeigt *Tabelle 3.22*. Eine darüberhinausgehende Gegenüberstellung, abhängig von den Parametern *typische/atypische PAH* und *spezifische Therapie ja/nein*, findet im Rahmen der folgenden Gliederungspunkte statt.

	Gesamtheit der Patienten N_I	spezifische Therapie $n^{1)} = 107$	keine spezifische Therapie $n^{1)} = 20$	spezifische Therapie vs. keine spezifische Therapie p -Wert
Änderung der 6MWD [m]	27.8 ± 61.5	33.7 ± 58.0	-22.8 ± 69.9	$p = .029$
Absolute 6MWD zu V1 [m]	340.0 ± 103.7	348.6 ± 99.2	285.8 ± 117.47	$p = .007$
Patienten mit WHO-FC-Verbesserung, n (%)	41 (32.3)	40 (37.4)	1 (5.0)	$p = .021$
Patienten mit Verbesserung der subjektiven Symptomatik, n (%)	82 (62.1)	76 (71.0)	6 (30.0)	$p = .004$
NT-proBNP V1 [pg/ml] ²⁾	985.7 (400.4 – 2392.0)	870.5 (395.9 – 1877.3)	2318.0 (874.0 – 3067.0)	$p = .065$
NT-proBNP V1 [% _{Soll}] ²⁾	267.0 (92.4 – 645.4)	251.4 (92.1 – 545.4)	337.8 (117.7 – 1481.6)	$p = .253$
Patienten mit NT-proBNP-Werten innerhalb des Normbereichs ³⁾ , n (%)	26 (20.5)	23 (21.5)	3 (15.0)	—
kardiale Dekompensation, n (%)	25 (19.7)	17 (15.9)	8 (40.0)	$p = .027$

Medianes Überleben [Monate]	72	74	63	$p = .426$
Verstorben im Beobachtungszeitraum, n (%)	60 (47.2)	49 (45.8)	11 (55.0)	—

n = Anzahl, vs. = versus, 6MWD = Distanz im 6-Minuten-Gehtest, V1 = Zeitpunkt der Wiedervorstellung, WHO = World Health Organisation, WHO-FC = WHO-Funktionsklasse, NT-proBNP = N-terminales pro-B-typ natriuretisches Peptid;

Die Werte sind – sofern nicht anders vermerkt – allesamt als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als n (%) angegeben. Die p -Werte beziehen sich auf eine Testung der Lagemaßunterschiede mithilfe des t -Tests, des Mann-Whitney-U-Tests oder auf eine χ^2 -Testung.

¹⁾ Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit n angegeben.

²⁾ Die Werte sind als Median (Interquartilsabstand) angegeben.

³⁾ Der altersabhängige Normbereich entspricht einem prozentualen NT-proBNP-Wert von $\leq 100\%$ Soll.

Tabelle 3.21 Übersicht: Veränderung der Belastbarkeit und rechtsventrikulären Funktion bei V1 und Überleben in Abhängigkeit vom Erhalten einer spezifischen Therapie

	Gesamtheit der Patienten N_1	Patienten mit typischer PAH $n^1 = 81$	Patienten mit atypischer PAH $n^1 = 46$	typische vs. atypische PAH p -Wert
Änderung der 6MWD [m]	27.8 \pm 61.5	33.1 \pm 57.5	17.0 \pm 67.6	$p = .228$
Absolute 6MWD zu V1 [m]	340.0 \pm 103.68	352.3 \pm 112.3	318.1 \pm 83.8	$p = .102$
Patienten mit WHO-FC-Verbesserung, n (%)	41 (32.3)	26 (32.1)	15 (32.6)	$p = .761$
Patienten mit Verbesserung der subjektiven Symptomatik, n (%)	82 (62.1)	57 (70.4)	25 (54.3)	$p = .273$
NT-proBNP V1 [pg/ml] ²⁾	985.7 (400.4 – 2392.0)	716.0 (595.8 – 2176.5)	1422.0 (433.0 – 2743.5)	$p = .162$
NT-proBNP V1 [%Soll] ²⁾	267.0 (92.4 – 645.4)	300.1 (115.8 – 594.0)	203.9 (79.4 – 693.1)	$p = .311$
Patienten mit NT-proBNP-Werten innerhalb des Normbereichs ³⁾ , n (%)	26 (20.5)	13 (16.0)	13 (28.3)	—
kardiale Dekompensation, n (%)	25 (19.7)	11 (13.6)	14 (30.4)	$p = .021$
Medianes Überleben [Monate]	72	88	52	$p = .001$
Verstorben im Beobachtungszeitraum, n (%)	60 (47.2)	32 (39.5)	28 (60.9)	—

n = Anzahl, vs. = versus, 6MWD = Distanz im 6-Minuten-Gehtest, V1 = Zeitpunkt der Wiedervorstellung, WHO = World Health Organisation, WHO-FC = WHO-Funktionsklasse, NT-proBNP = N-terminales pro-B-typ natriuretisches Peptid;

Die Werte sind – sofern nicht anders vermerkt – allesamt als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als *n* (%) angegeben. Die *p*-Werte beziehen sich auf eine Testung der Lagemaßunterschiede mithilfe des *t*-Tests, des Mann-Whitney-U-Tests oder auf eine χ^2 -Testung.

¹⁾ Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit *n* angegeben.

²⁾ Die Werte sind als Median (Interquartilsabstand) angegeben.

³⁾ Der altersabhängige Normbereich entspricht einem prozentualen NT-proBNP-Wert von $\leq 100\%$ Soll.

Tabelle 3.22 Übersicht: Veränderung der Belastbarkeit und rechtsventrikulären Funktion bei V1 und Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer typischen oder atypischen PAH

3.2.4.1 Explorative Analyse 4.1 – Belastbarkeit

3.2.4.1.1 6-Minuten-Gehtest

Eine Übersicht der Gehtest-Ergebnisse zu V1, abhängig von den Parametern *spezifische Therapie ja/nein* und *typische/atypische PAH*, wird in Tabelle 3.23 dargestellt. In den Übersichtstabellen 3.21 und 3.22 kann eine getrennte Betrachtung der Parameter *typische/atypische PAH* und *spezifische Therapie ja/nein* eingesehen werden.

	Typische PAH <i>n</i> * = 81			Atypische PAH <i>n</i> * = 46		
	spezifische Therapie <i>n</i> = 71	Keine spezifische Therapie <i>n</i> = 10	spezifische Therapie vs. keine Therapie <i>p</i> -Wert	Spezifische Therapie <i>n</i> = 36	Keine spezifische Therapie <i>n</i> = 10	spezifische Therapie vs. keine Therapie <i>p</i> -Wert
Änderung der 6MWD [m]	34.3 \pm 58.5	25.5 \pm 45.3	<i>p</i> = .771	32.5 \pm 58.1	-63.2 \pm 59.9	<i>p</i> = .002
Absolute 6MWD zu V1 [m]	360.8 \pm 104.5	279.3 \pm 156.4	<i>p</i> = .069	324.9 \pm 84.5	291.5 \pm 80.7	<i>p</i> = .321

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, *n* = Anzahl, vs. = versus, 6MWD = Distanz im 6-Minuten-Gehtest, V1 = Zeitpunkt der Wiedervorstellung;

Die Werte sind allesamt als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die *p*-Werte beziehen sich auf eine Testung der Mittelwertsunterschiede mithilfe des *t*-Tests.

* Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit *n* angegeben.

Tabelle 3.23 Gehtestergebnisse zu V1 abhängig von der PAH-Therapie bei typischen und atypischen PAH-Patienten

Von 87 Patienten, bei denen eine Differenz der Gehtest-Ergebnisse errechnet werden konnte (weil diese sowohl zur BL als auch zur V1 einen Gehtest durchführten), erhielten 78 Patienten eine spezifische PAH-Therapie und neun Patienten keine. Der mittlere Distanzunterschied aller Patienten mit Therapie betrug $M = 33.7$ m ($SD = 58.0$), wohingegen die Gruppe ohne Therapie

im Mittel einen Distanzunterschied von $M = -22.8$ m ($SD = 69.9$) erzielte. Ein Vergleich dieser beiden Gruppen mittels ungepaartem t -Test ergab ein signifikant unterschiedliches Ergebnis ($t(85) = -2.757$, $p = .029$, $d = -0.954$). Die Gehtest-Differenzen wurden zudem in Bezug auf den Status *typische/atypische PAH*, abhängig von einer spezifischen Therapie beziehungsweise einem Fehlen dieser, verglichen. Die Patienten mit *typischer PAH* zeigen keinen signifikanten Unterschied der mittleren Gehtest-Differenzen zwischen den Gruppen *PAH-Therapie* und *keine initiale PAH-Therapie*, $t(54) = -0.293$, $p = .771$ (siehe *Abbildung 3.14*). Bei Patienten mit *atypischer PAH* wurde jedoch ein signifikanter Unterschied nachgewiesen, $t(29) = -3.357$, $p = .002$, $d = 1.639$. Eine graphische Veranschaulichung ist *Abbildung 3.15* zu entnehmen.

Bei Betrachtung der absoluten Gehtestwerte zu V1 schnitten Patienten mit *spezifischer Therapie* etwas besser ab als Patienten *ohne spezifische Therapie*. Diejenigen mit Therapie erreichten im Mittel $M = 348.6$ m ($SD = 99.2$), die ohne Therapie $M = 285.8$ m ($SD = 117.4$), wobei der Unterschied signifikant war, $t(104) = -2.213$, $p = .007$, $d = -0.617$. Derselbe Trend zeichnete sich bei getrennter Betrachtung sowohl in der Gruppe mit *typischer PAH* ($t(65) = -1.850$, $p = .069$) als auch in der Gruppe *atypische PAH* ($t(37) = -1.006$, $p = .321$) ab. Der Unterschied war jedoch in beiden Fällen nicht signifikant.

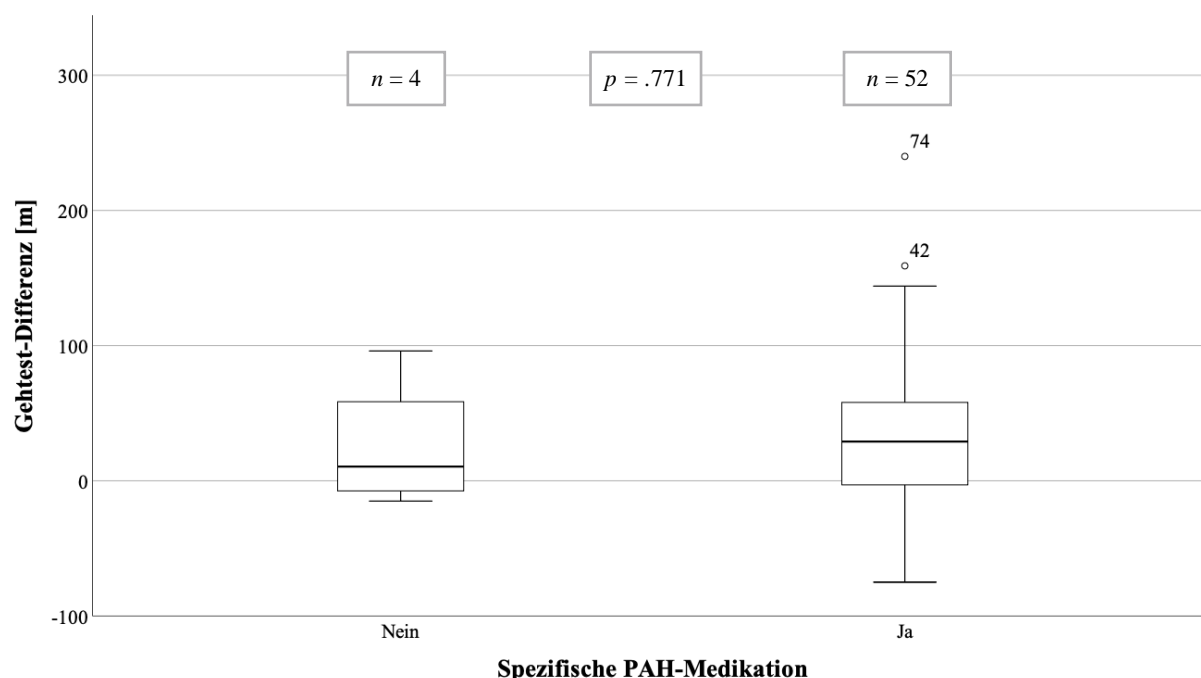


Abbildung 3.14 Boxplotdiagramm: Gehtest-Differenzen abhängig von der Therapie bei Patienten mit typischer PAH

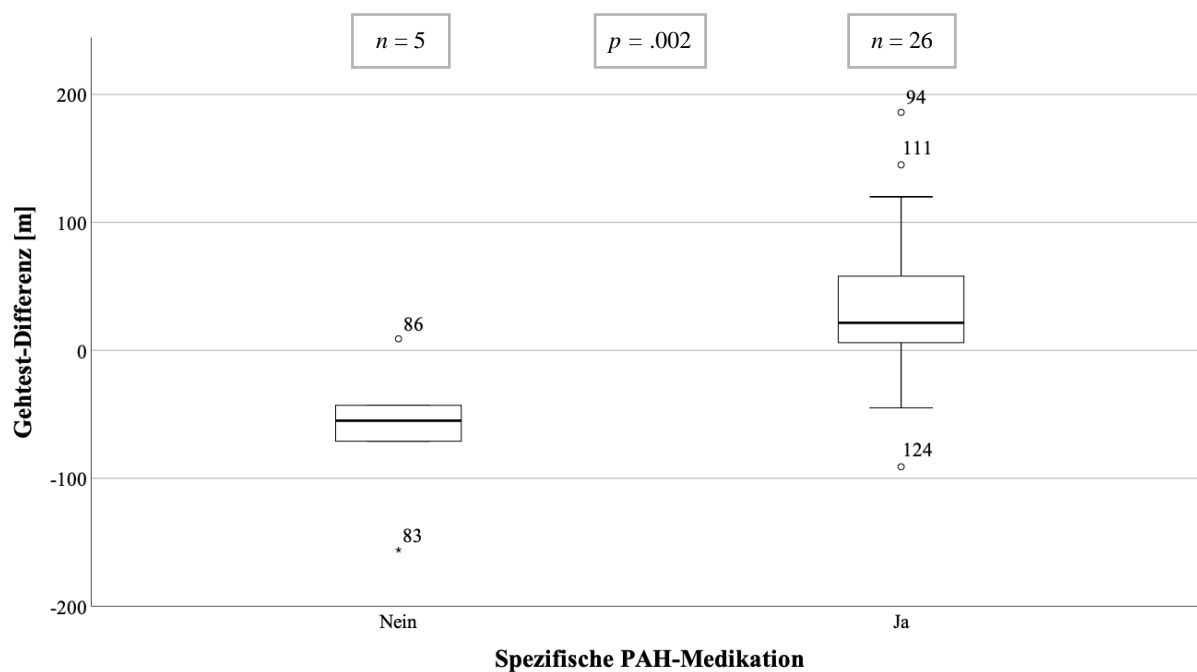


Abbildung 3.15 Boxplotdiagramm: Gehstest-Differenzen abhängig von der Therapie bei Patienten mit atypischer PAH

3.2.4.1.2 WHO-FC und subjektive Belastbarkeit

Eine Übersicht der WHO-FC zu V1 sowie der subjektiven Belastbarkeit zu V1, abhängig von den Parametern *spezifische Therapie ja/nein* und *typische/atypische PAH*, wird in *Tabelle 3.24* dargestellt. In den *Übersichtstabellen 3.21* und *3.22* kann eine getrennte Betrachtung der Parameter *typische/atypische PAH* und *spezifische Therapie ja/nein* eingesehen werden.

	Typische PAH <i>n</i> * = 81			Atypische PAH <i>n</i> * = 46		
	spezifische Therapie <i>n</i> = 71	Keine spezifische Therapie <i>n</i> = 10	spezifische Therapie vs. keine Therapie <i>p</i> -Wert	Spezifische Therapie <i>n</i> = 36	Keine spezifische Therapie <i>n</i> = 10	spezifische Therapie vs. keine Therapie <i>p</i> -Wert
Patienten mit WHO-FC-Verbesserung, <i>n</i> (%)	25 (35.2)	1 (10.0)	<i>p</i> = .252	15 (41.7)	0 (0.0)	<i>p</i> = .018
Patienten mit Verbesserung der subjektiven Symptomatik, <i>n</i> (%)	53 (74.6)	4 (40.0)	<i>p</i> = .039	23 (63.9)	2 (20.0)	<i>p</i> = .015

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, n = Anzahl, vs. = versus, WHO = World Health Organisation, WHO-FC = WHO-Funktionsklasse;

Die p -Werte beziehen sich auf eine Testung der Unterschiede des Lagemaßes mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests.

* Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit n angegeben.

Tabelle 3.24 Verbesserung der WHO-FC und der subjektiven zu V1 abhängig von der PAH-Therapie bei typischen und atypischen PAH-Patienten

Die Veränderung innerhalb der WHO-FC zwischen BL und V1 konnte bei $N = 123$ Patienten ausgewertet werden. Wird diese Veränderung zwischen den Gruppen *spezifische/keine spezifische PAH-Therapie* verglichen, resultierte ohne spezifische PAH-Therapie keine signifikante Verbesserung der Klasse von BL auf V1 ($Z = -0.378$, $p = .705$), mit Therapie jedoch eine signifikante Verbesserung zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten ($Z = -4.532$, $p < .001$). Auch der Unterschied zwischen diesen Gruppen zu V1 war signifikant ($U = 658.500$, $p = .008$, $r = -.238$). Bei der *typischen PAH* ergab sich mit $U = 222.000$, $p = .252$, keine signifikante Verbesserung, abhängig davon, ob eine spezifische PAH-Therapie zur BL verabreicht wurde oder nicht. Bei der *atypischen PAH* konnte mit $U = 84.500$, $p = .018$, $r = -.357$ eine signifikante WHO-FC-Verbesserung bei initial spezifischer PAH-Therapie festgestellt werden.

Eine Verbesserung des subjektiven Befindens konnte bei insgesamt $N = 122$ Patienten ausgewertet werden. Diese bestand signifikant öfter bei Einnahme einer spezifischen PAH-Medikation ($U = 450.000$, $p < .001$, $r = -.319$). Patienten mit Therapie beschrieben im Median eine leichte Verbesserung der Symptome: Insgesamt gaben Patienten, wenn Sie initial eine spezifische Therapie bekommen haben, zu 71.0 % ($n = 76$) eine subjektiv bessere Belastbarkeit an. Dahingegen lag bei Patienten ohne Therapie im Median keine Veränderung der Symptomatik vor. Von diesen gaben nur 30.0 % ($n = 6$) eine Verbesserung der Symptomatik zum Zeitpunkt V1 an.

Weiterhin wurde untersucht, ob zwischen den Gruppen *typische PAH* und *atypische PAH* ein Unterschied bezüglich der Wirksamkeit einer spezifischen Therapie festzustellen war. Sowohl bei der *typischen PAH* ($U = 166.000$, $p = .039$, $r = -.238$) als auch bei der *atypischen PAH* ($U = 75.500$, $p = .015$, $r = -.374$) zeigte sich eine signifikant subjektive Verbesserung durch die gezielte Therapie.

3.2.4.1.3 NT-proBNP

Die NT-proBNP-Werte zur V1 konnten bei 101 Patienten nachvollzogen werden. Die untenstehende *Tabelle 3.25* zeigt die Anzahl der Patienten mit NT-proBNP-Werten innerhalb des altersentsprechenden Normbereichs sowie die medianen NT-proBNP-Werte zu V1, abhängig von den Parametern *typische/atypische PAH* und *spezifische Therapie ja/nein*. In den *Übersichtstabellen 3.21* und *3.22* kann eine getrennte Betrachtung der Parameter *typische/atypische PAH* und *spezifische Therapie ja/nein* eingesehen werden.

	Typische PAH <i>n</i> ¹⁾ = 81			Atypische PAH <i>n</i> ¹⁾ = 46		
	spezifische Therapie <i>n</i> = 71	Keine spezifische Therapie <i>n</i> = 10	spezifische Therapie vs. keine Therapie <i>p</i> -Wert	Spezifische Therapie <i>n</i> = 36	Keine spezifische Therapie <i>n</i> = 10	spezifische Therapie vs. keine Therapie <i>p</i> -Wert
NT-proBNP V1 [pg/ml] ²⁾	708.0 (392.5 – 1745.0)	1684.5 (683.7 – 3501.8)	<i>p</i> = .300	1345.0 (397.0 – 2601.0)	2318.0 (734.0 – 3345.0)	<i>p</i> = .199
NT-proBNP V1 [%Soll] ²⁾	300.1 (119.7 – 615.3)	304.9 (65.1 – 943.1)	<i>p</i> = .897	164.4 (75.4 – 394.5)	675.5 (161.6 – 1909.5)	<i>p</i> = .086
Patienten mit NT-proBNP-Werten innerhalb des Normbereichs ³⁾ , <i>n</i> (%)	11 (15.5)	2 (20.0)	—	12 (33.3)	1 (10.0)	—
Absolute Differenz BL/V1 [pg/ml] ²⁾	-563.6 (-875.4 – (+15.5))	+588.0 (-140.0 ⁴⁾)	<i>p</i> = .069	-194.6 (-533.5 – (+176.5))	+84.0 (-1192.0 – (+2114.5))	<i>p</i> = .321

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, vs. = versus, NT-proBNP = N-terminales pro-B-typ natriuretisches Peptid, BL = Baseline, V1 = Zeitpunkt der Wiedervorstellung;

¹⁾ Da nicht alle Parameter bei allen Patienten erhoben werden konnten, sind die angegebenen Werte teilweise aus weniger Datensätzen berechnet worden, als mit *n* angegeben.

²⁾ Die Werte sind als Median (Interquartilsabstand) angegeben. Die *p*-Werte beziehen sich auf eine Unterschiedstestung der Lagemaße mittels Mann-Whitney-U-Test.

³⁾ Der altersabhängige Normbereich entspricht einem prozentualen NT-proBNP-Wert von $\leq 100\%$ Soll.

⁴⁾ Aufgrund einer zu geringen Zellengröße kann keine Angabe für das 75 %-Quartil gemacht werden.

Tabelle 3.25 NT-proBNP-Werte zu V1 abhängig von der PAH-Therapie bei typischen und atypischen PAH-Patienten

Die prozentualen NT-proBNP-Werte zu V1 waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten, die initial eine *spezifische Medikation* erhalten haben, und solchen, bei denen dies nicht der Fall war, $U = 524.000$, $p = .253$. Auch der Unterschied zwischen den Gruppen bei den absoluten Werten war nicht signifikant, $U = 452.000$, $p = .065$. Nach einer Teilung der Daten nach PAH-Gruppen konnte sowohl bei *typischen* als auch bei *atypischen* Patienten bessere NT-

proBNP-Werte mit spezifischer Therapie nachgewiesen werden. Jedoch waren sowohl bei *typischen* Patienten ($U = 159.000$, $p = .897$ für prozentuale Werte, $U = 121.000$, $p = .300$ für absolute Werte) als auch bei *atypischen* Patienten ($U = 86.000$, $p = .086$ für prozentuale Werte, $U = 99.000$, $p = .199$ für absolute Werte) die Unterschiede nicht als signifikant einzustufen. Bei insgesamt 77 Patienten konnte außerdem aus den absoluten NT-proBNP-Werten eine Differenz zwischen den Messzeitpunkten BL und V1 errechnet werden. Sowohl bei *typischen* als auch *atypischen PAH*-Patienten trat ohne Therapie eine Verschlechterung der Werte ein, wohingegen die Werte sich mit initialer Therapie in beiden Gruppen verbesserten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ($U = 25.000$, $p = .069$ bei *typischen* Patienten, $U = 54.000$, $p = .321$ bei *atypischen* Patienten).

3.2.4.2 Explorative Analyse 4.2 – Unerwünschte Ereignisse bei gezielter PAH-Medikation

Zunächst wurde untersucht, ob die Entscheidung für oder gegen eine PAH-Medikation beziehungsweise die Wahl des Medikaments Auswirkungen auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen hatte. In einem weiteren Schritt sollte ermittelt werden, ob das Vorliegen einer *atypischen PAH* im Gegensatz zur *typischen PAH* mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen der Medikamente assoziiert ist. Bei Symptomen, die nur als Einzelnennungen vorkamen (siehe *Tabelle 3.7*), wurde auf eine statistische Analyse verzichtet.

Eine kardiale Dekompensation trat signifikant häufiger bei Patienten ohne PAH-Therapie im Vergleich zu Patienten mit PAH-Therapie auf, $\chi^2(1) = 6.197$, $p = .027$ ($V = .221$, $p = .019$). Die Wahrscheinlichkeit ohne Therapie zu dekomensieren war 3.5-mal so hoch, als mit Therapie (Odds Ratio). Außerdem war das Vorliegen einer *atypischen PAH* signifikant mit dem Auftreten einer Dekompensation assoziiert, $\chi^2(1) = 5.272$, $p = .021$ (einseitig; $V = .204$, $p = .035$), jedoch unabhängig von der gewählten Therapie ($\chi^2(3) = 1.321$, $p = .873$, exakter Test nach Fisher). Die Odds Ratio, mit *atypischer PAH* kardial zu dekomensieren, lag bei $OR = 2.8$ im Vergleich zu *typischer PAH*.

Die in der untenstehenden Tabelle dargestellten Nebenwirkungen *Ödeme*, *Schwindel/Hypotonie*, *Kopfschmerzen*, *epigastrische Beschwerden*, *Übelkeit/Erbrechen* und *Diarrhö* standen weder in einem statistisch signifikanten Zusammenhang zur Wahl einer gezielten Therapie, noch zur Auswahl einer Medikamentengruppe. Außerdem trat keines dieser Kriterien öfter bei Patienten mit *atypischer PAH* auf. Die statistischen Berechnungen zu allen genannten Nebenwirkungen sind der *Tabelle 3.26* und der *Tabelle 3.27* zu entnehmen.

	Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und einer initial spezifischen Therapie		Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und der Auswahl der initialen Medikamentengruppe	
	$\chi^2(1)^{1)}$	$p^{2)}$	$\chi^2(5)^{1), 3)}$	p
Kardiale Dekompensation	6.197	.019	8.189	.204
Ödeme	0.820	.259	1.528	.861
Schwindel, Hypotonie	0.878	.312	11.120	.103
Kopfschmerzen	2.029	.168	3.769	.468
Epigastrische Beschwerden	0.973	.418	3.162	.882
Übelkeit und Erbrechen	0.973	.418	2.184	.712
Diarrhö	0.772	.499	2.509	.847

df = degrees of freedom (Freiheitsgrade), PDE5 = Phosphodiesterase-5, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist, CCB = Calciumkanalblocker;

¹⁾ Der Zahlenwert in Klammern beschreibt die Freiheitsgrade. Df = 1 bei der Untersuchung initial spezifische Medikamente ja/nein, df = 5 bei der Auswahl zwischen den initialen Therapieoptionen keine Therapie, PDE5-Hemmer, ERA, Riociguat, CCB oder initiale Kombitherapie.

²⁾ p sind als einseitige Werte angegeben.

³⁾ Bei allen Tests wurde das Ergebnis des exakten Tests nach Fisher angegeben.

Tabelle 3.26 Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und der PAH-Therapie

	Assoziation zwischen Nebenwirkungen und dem Vorliegen einer atypischen PAH	
	$\chi^2(1)^{1)}$	$p^{2)}$
Kardiale Dekompensation	5.272	.021
Ödeme	0.082	.466
Schwindel, Hypotonie	0.399	.376
Kopfschmerzen	0.067	.522
Epigastrische Beschwerden	0.593	.402
Übelkeit und Erbrechen	0.593	.402
Diarrhö	0.225	.541

PAH = pulmonalerterielle Hypertonie, df = degrees of freedom (Freiheitsgrade);

¹⁾ Der Zahlenwert in Klammern beschreibt die Freiheitsgrade (df = degrees of freedom). Df = 1 bei der Untersuchung atypische PAH ja/nein.

²⁾ p sind als einseitige Werte angegeben.

Tabelle 3.27 Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und dem Vorliegen einer atypischen PAH

Außerdem ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen *spezifische PAH-Therapie/keine Therapie* bezüglich der Anzahl der unerwünschten Ereignisse ($U = 1139.500, p = .862$). Auch eine *atypische PAH* war nicht mit einer vermehrten Anzahl an Nebenwirkungen beziehungsweise unerwünschten Ereignissen assoziiert ($U = 2013.000, p = .437$, einseitig).

Insgesamt sechs Patienten mussten Ihre Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen absetzen. Die Medikamentengruppe sowie die Art der Nebenwirkung können *Tabelle 3.28* entnommen werden. Ein weiterer Patient wurde aufgrund von Medikamentennebenwirkungen (Kopfschmerz und Schwindel) bei PDE5-Hemmer stationär aufgenommen.

	Patient	Medikamentengruppe	Unerwünschtes Ereignis
Typische PAH	K	PDE5-Hemmer	Diarrhoe
	L	CCB	Schwindel/Hypotonie
	M	PDE5-Hemmer	Ödeme
	N	Initiale Kombitherapie	Ödeme
	O	ERA	Ödeme
Atypische PAH	P	PDE5-Hemmer	Epigastrische Beschwerden

PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, PDE5 = Phosphodiesterase-5, CCB = Calciumkanalblocker, ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist;

Tabelle 3.28 Abgesetzte Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen

3.2.4.3 Explorative Analyse 4.3 – Überleben

Abschließend wurde das Überleben der Patienten analysiert. Diese Fragestellung wurde zunächst dahingehend untersucht, ob Patienten initial eine spezifische Therapie erhielten oder nicht. Den Überlebensunterschied der beiden Gruppen stellt *Abbildung 3.16* dar. Im Median lebten die Patienten ohne unmittelbar zu BL eingeleitete spezifische Therapie 63 Monate, während Patienten mit spezifischer Therapie 74 Monate, also elf Monate länger lebten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

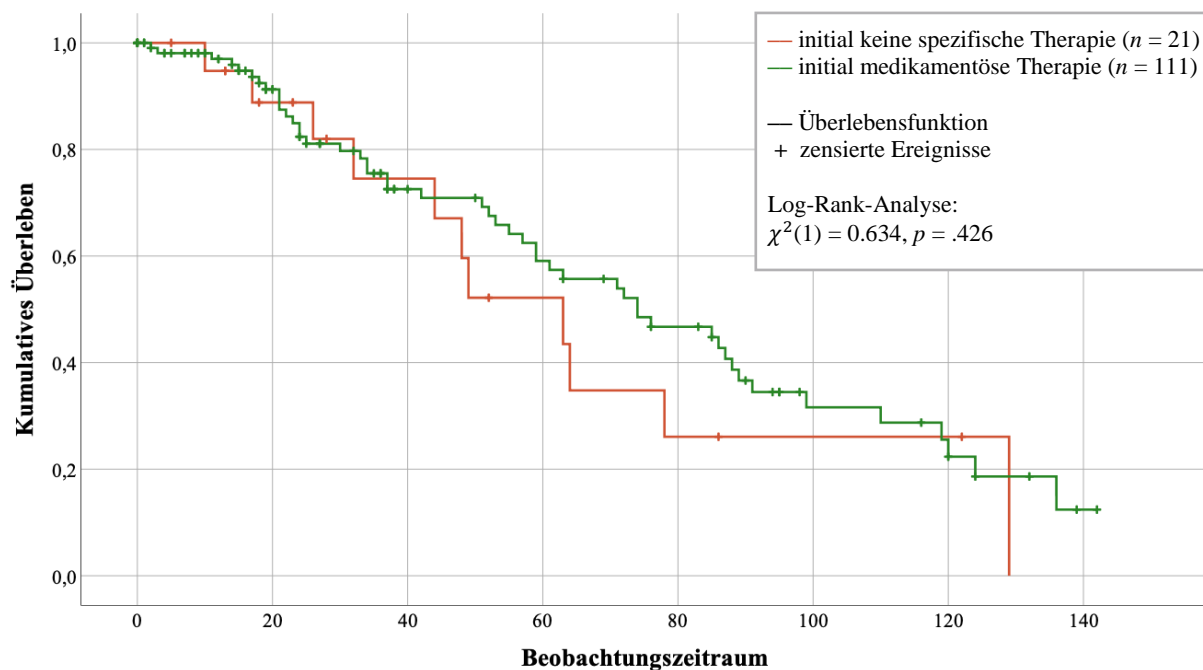


Abbildung 3.16 Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensanalyse abhängig von einer spezifischen PAH-Therapie

Nach Trennung des Datensatzes wurde diese Untersuchung nun im Einzelnen auf die Gruppen mit *typischer PAH* und *atypischer PAH* übertragen. Das mittlere Überleben und die Überlebenskurven zeigten in der Gruppe *typische PAH* keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Bedingungen *keine initiale PAH-Therapie* und *initial spezifische PAH-Therapie* (siehe *Abbildung 3.17*). Diese Patienten überlebten ohne initiale Therapie im Median 64 Monate, mit initialer Therapie 89 Monate nach Diagnosestellung.

In der Gruppe *atypische PAH* überleben die Patienten ohne initiale Therapie im Median 48 Monate, Patienten mit Therapie im Median 55 Monate nach Diagnosestellung. Dieser Unterschied im Überleben war jedoch ebenso nicht als signifikant einzustufen (siehe *Abbildung 3.18*).

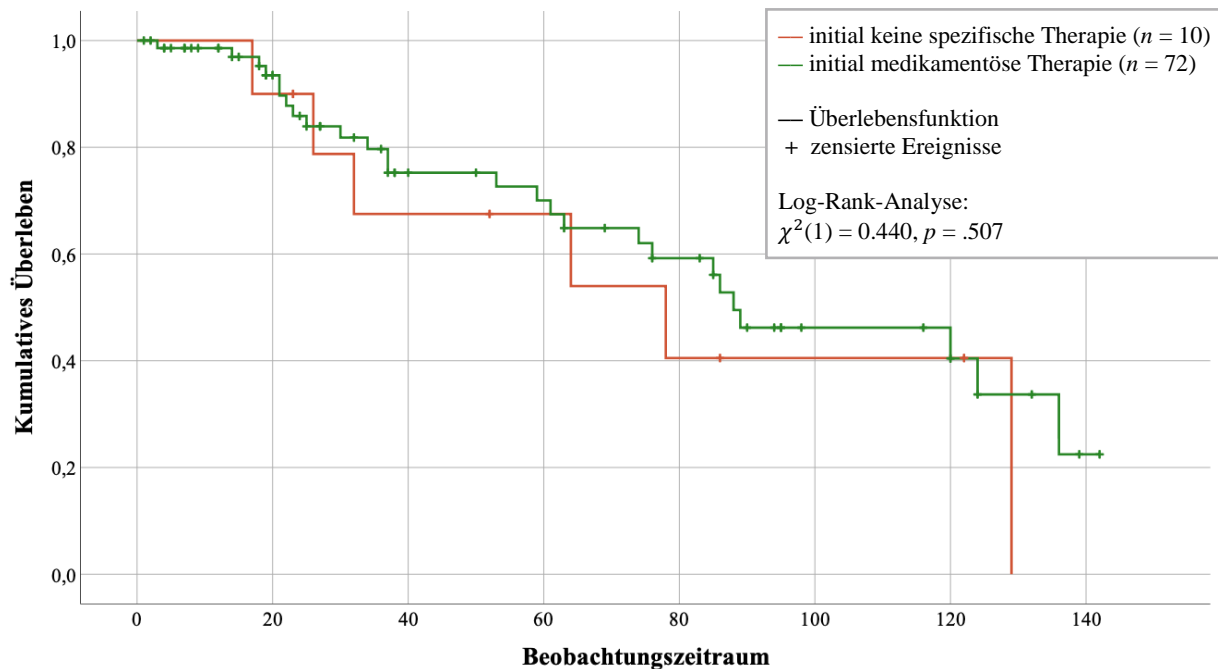


Abbildung 3.17 Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensanalyse der Patienten mit typischer PAH abhängig von einer spezifischen PAH-Therapie

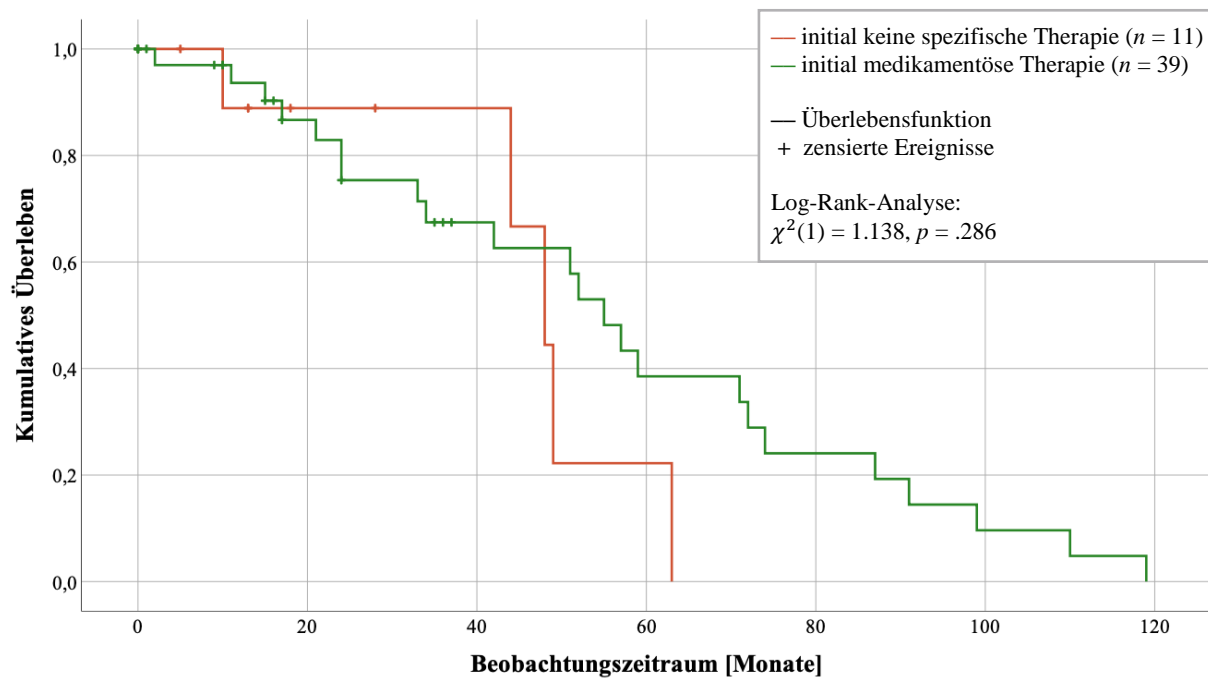


Abbildung 3.18 Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensanalyse der Patienten mit atypischer PAH abhängig von einer spezifischen PAH-Therapie

Zwischen den Patienten der Gruppen *typische* und *atypische PAH* bestanden jedoch – unabhängig von der gewählten Therapie – signifikante Überlebensunterschiede, wie *Abbildung 3.19* veranschaulicht. Patienten mit *typischer PAH* hatten ein medianes Überleben von 88 Monaten nach Diagnosestellung, Patienten mit *atypischer PAH* eines von 52 Monaten. Dies ergibt im Median einen Überlebensunterschied von drei Jahren.

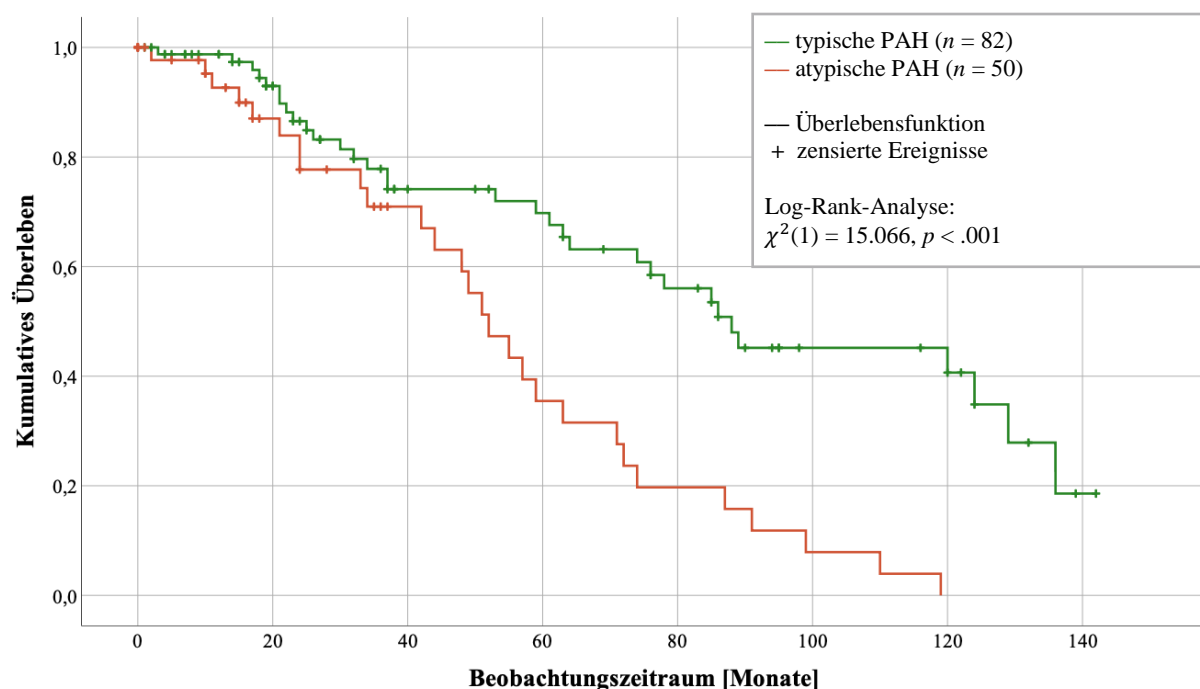


Abbildung 3.19 Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensanalyse der Patienten abhängig vom Status *typische* oder *atypische PAH*

In der Gruppe mit *typischer PAH* betragen die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten 98.8 %, 86.5 % beziehungsweise 77.8 %. Die entsprechenden Überlebensraten der Patienten mit *atypischer PAH* lagen bei 92.7 %, 77.7 % beziehungsweise 71.0 %. Insgesamt sind $n = 32$ (39.0%) der *typischen PAH*-Patienten und $n = 28$ (56.0%) der *atypischen PAH*-Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben.

Zur genaueren Betrachtung der Resultate aus der Kaplan-Meier-Analyse wurde für den Gruppenvergleich *typische* und *atypische PAH* eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse in uni- sowie multivariater Form für demographische und hämodynamische Parameter sowie die PAH-Form sind in *Tabelle 3.29* dargestellt. Für die multivariate Analyse wurden nur signifikanten Einflussgrößen aus der univariaten Cox-Regression in das Regressionsmodell eingepflegt. Der Prädiktor *atypische PAH* war nach der Adjustierung nicht mehr signifikant. Weiterhin statistisch signifikant blieben nur die

demographischen Faktoren *Alter* und *Geschlecht*, wobei höheres Lebensalter und das männliche Geschlecht mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert waren.

	Univariate Cox-Regression		Multivariate Cox-Regression	
	HR (95%-CI)	<i>p</i>	HR (95%-CI)	<i>p</i>
Atypische PAH	2.745 (1.613 – 4.647)	<i>p</i> < .001	1.252 (0.694 – 2.259)	<i>p</i> = .455
Alter	1.067 (1.040 – 1.095)	<i>p</i> < .001	1.059 (1.028 – 1.091)	<i>p</i> < .001
Geschlecht *	2.710 (1.587 – 4.628)	<i>p</i> < .001	2.056 (1.161 – 3.638)	<i>p</i> = .013
mPAP	0.966 (0.942 – 0.991)	<i>p</i> = .009	1.002 (0.974 – 1.032)	<i>p</i> = .874
PAWP	1.066 (0.990 – 1.148)	<i>p</i> = .092	–	–
PVR	0.941 (0.881 – 1.005)	<i>p</i> = .071	–	–
HF	0.993 (0.976 – 1.011)	<i>p</i> = .444	–	–
HZV	1.035 (0.890 – 1.205)	<i>p</i> = .654	–	–
MAP	0.993 (0.978 – 1.008)	<i>p</i> = .379	–	–
RAP	1.007 (0.950 – 1.068)	<i>p</i> = .808	–	–

HR = Hazard Ratio, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, PAH = pulmonalarterielle Hypertonie, mPAP = pulmonalarterieller Mitteldruck, PAWP = pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand, HF = Herzfrequenz, HZV = Herzzeitvolumen, MAP = Systemischer Mitteldruck, RAP = Rechtsatrialer Druck;

** kodiert als 0 = weiblich, 1 = männlich*

Tabelle 3.29 Uni- und multivariate Cox-Regression zur Überlebensanalyse. Adjustierung für Demographie und Hämodynamik.

4 Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

4.1.1 Entwicklung im Beobachtungszeitraum (Themenblock 1)

Im ersten Themenblock dieser Arbeit wurde geprüft, inwieweit sich die Parameter Diagnosealter, Geschlecht, Nebendiagnosen und Prävalenz der *atypischen PAH* im Laufe des Beobachtungszeitraums entwickelt haben.

4.1.1.1 Alter

Aufgrund des demografischen Wandels und Entwicklungen, die in anderen Registern berichtet wurden, entstand die Hypothese, dass innerhalb des hier gewählten Beobachtungszeitraums das Diagnosealter in der Tendenz zunehmend war. Diesbezüglich konnte jedoch rechnerisch keine signifikante Entwicklung gezeigt werden.

Andere Autoren legten dar, dass in der Zeit des ersten PAH-Registers in den USA, dem NIH-Register¹⁴, 1987 die Erstdiagnose in einem medianen Alter von 36 Jahren erfolgte (63). Im Jahr 2012 hingegen publizierten BENZA et al. Daten aus dem amerikanischen REVEAL¹⁵-Register, in dem seit 2001 Patientendaten ausgewertet wurden. Dort zeigten Patienten ein medianes Alter von 50 Jahren bei Erstdiagnose (30). Im Jahr 2006 beschrieben HUMBERT et al. in ihrem PAH-Register aus 17 französischen Kliniken, deren Patienten von 2002 bis 2003 in die Studie aufgenommen wurden, ebenfalls ein Kollektiv, das in einem Durchschnittsalter von 50 Jahren diagnostiziert wurde (8). Während also zur Zeit des ersten PAH-Registers in den USA überwiegend jüngere Patienten mit einem Durchschnittsalter von etwa 36 Jahren ihre PAH-Diagnose erhielten (64,65), lag das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt in Registern um die Jahrtausendwende bei 50 Jahren (8,56). In den darauffolgenden Jahren verschob sich das Diagnosealter noch einmal weiter: In einem Schweizer Register wurde das mittlere Alter für den Zeitraum der von 2009 bis 2012 diagnostizierten PAH-Fälle mit 60 ± 15 Jahren angegeben (66). Im COMPERA-Register wurde 2007 bis 2011 bei 63 % der Patienten ein Alter von > 65 Jahren verzeichnet – mit einem medianen Alter von 71 ± 16 Jahren (4).

Somit passt – trotz fehlendem statistischem Nachweis einer *Altersentwicklung* – das in der hier vorliegenden Kohorte mediane Alter von 66.5 Jahren zum Trend eines stetig zunehmenden

¹⁴ NIH = National Institute of Health

¹⁵ REVEAL = Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management

Durchschnittsalters. Laut HOEPER et al. liegt das durchschnittliche Diagnosealter in Deutschland noch einmal deutlich höher als in Registern aus anderen Ländern, was möglicherweise Ausdruck davon ist, dass Deutschland eine der Populationen mit dem höchsten Durchschnittsalter der Welt hat (67). Daher ist es denkbar, dass auch zur Zeit des ersten US-amerikanischen PAH Registers 1987 die deutsche PAH-Population ein höheres durchschnittlicheres Diagnosealter aufgewiesen hatte. Dies könnte den Nachweis einer Altersentwicklung zusätzlich erschweren. Global gesehen lässt sich jedoch ein zunehmendes Erstdiagnosealter der Patienten über die Jahre feststellen. Während im NIH-Register das Alter bei Erstdiagnose nur zu 9% mehr als 60 Jahre betrug (63), ist es heutzutage keine Ausnahme mehr, dass Patienten die Diagnose einer IPAH mit über 70, 80 oder sogar 90 Jahren erhalten (8,17).

Diese Veränderung in Hinblick auf das Erstdiagnosealter der Patienten mag zum einen an der allgemein alternden Gesellschaft der Industrienationen liegen, zum anderen an einem ausgeprägteren Krankheitsbewusstsein und einem besseren Zugang zu medizinischer Diagnostik im Vergleich zu den Jahren 1980 bis 2000. So ist es denkbar, dass die stete Zunahme von Älteren, bei denen eine PAH-diagnostiziert wird, nicht zwingend nur an einer tatsächlichen Zunahme der Patientenzahlen liegt, sondern auch an einem veränderten Bewusstsein der Ärzte in PH-Zentren. Die PAH wurde lange Zeit nur als eine Erkrankung der Jüngeren gesehen, so dass möglicherweise ältere Patienten sowohl unterdiagnostiziert waren als auch unterrepräsentiert in den Registern der letzten Jahrzehnte (68,69).

Die fehlende statistische Signifikanz bei den Ergebnissen der hier untersuchten Patienten lag möglicherweise an der zu kurzen Spanne des Zeitraums von 12 Jahren und der zu geringen Stichprobe von 132 Patienten. Die Entwicklung, die sich in den knapp 35 Jahren seit dem ersten PAH-Register vollzogen hatte, konnte daher eventuell nicht ausreichend abgebildet werden. Zudem wurde in keinem der obengenannten Register eine statistisch signifikante Altersentwicklung per se dargestellt, sondern jeweils nur ein zum Zeitpunkt der Erhebung bestehender Querschnitt. Erst im Zusammenspiel können Entwicklungen sichtbar werden, die sich einer statistischen Signifikanz bei Einzelbetrachtung entziehen. Weiterhin sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass der in den letzten Jahrzehnten verzeichnete Altersanstieg nicht linear verläuft.

4.1.1.2 Geschlechterverhältnis

Da in den letzten Jahrzehnten das Alter der PAH-Patienten bei Erstdiagnose von einem Wandel betroffen war, lag – im Kontext einer demographischen Gesamtbetrachtung – die Fragestellung nahe, ob sich auch das Geschlechterverhältnis im Beobachtungszeitraum verändert hatte.

In der hier untersuchten Stichprobe ließ sich eine Mehrheit weiblicher Patienten nachweisen (mit einer Ratio von 1.54:1), jedoch ohne signifikanten Trend innerhalb des Beobachtungszeitraums. Ein Vergleich mit der Literatur gestaltete sich dabei schwierig. Bisher wurden keine Untersuchungen einer Entwicklung innerhalb eines Zeitraums mit derselben Patientengruppe berichtet. Es ließen sich wiederum nur punktuelle Verteilungen aus einzelnen Registern ablesen.

1987 beschrieben RICH et al. ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 1,7:1 (63). Dieses Verhältnis bestätigte sich 2002/2003 im oben beschriebenen Register von HUMBERT et al. (8). In Schottland berichteten PEACOCK et al. 2007 von einem Verhältnis von 2:1 (7). In der Auswertung des US-amerikanischen REVEAL-Registers zeigte sich 2010 eine Verteilung von weiblich/männlich von bis zu 3.6:1 (28). In Korea wird 2011 sowie in Spanien 2012 von ähnlichen Ergebnissen mit einem Verhältnis von 4.1:1 (70) beziehungsweise 2.4:1 (9) berichtet. Aktuelle Literatur aus Australien und Neuseeland bestätigte dieses Verhältnis mit einer Ratio von weiblichen zu männlichen Patienten von 2.8:1 (71).

Zwar zeigte sich auch in der hier untersuchten Kohorte die Mehrheit weiblicher Patienten, allerdings nicht in einem so deutlichen Ausmaß wie in aktuellen Registern aus Korea und den USA. Eine Begründung dafür besteht möglicherweise in einem fehlenden Studienausschluss von Patienten mit Risikofaktoren beziehungsweise *atypischer PAH* in der vorliegenden Arbeit. Wie unter 3.2.2.2 *Hypothese 2.2 - Geschlechterverhältnis* berichtet wurde, war diese Gruppe von Patienten überwiegend männlichen Geschlechts.

Eine Entwicklung innerhalb des hier definierten Beobachtungszeitraums ließ sich zwar, wie berichtet, bei der Betrachtung der Vierjahresintervalle ein Trend im Verlauf des vermuten, statistisch jedoch nicht bestätigen. Gründe dafür könnten abermals ein zu kurz gewählter Beobachtungszeitraum und eine zu geringe Fallzahl sein.

4.1.1.3 Nebendiagnosen, Risikofaktoren und atypische PAH

Wie eingangs erwähnt wurde angenommen, dass ältere Patienten mehr Nebenerkrankungen haben. Aufbauend auf der Hypothese, dass die Patienten mit zunehmendem Alter ihre PAH-Diagnose erhalten hatten (*Hypothese 1.1*), wurde auch angenommen, dass die Anzahl der

Nebendiagnosen innerhalb des Beobachtungszeitraums zugenommen hatte. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden.

Im Folgenden sollen zunächst die Prävalenzen der Erkrankungen zwischen den hier berechneten Ergebnissen und der Literatur verglichen und diskutiert werden. In einem zweiten Schritt soll schließlich wiederum das Vorhandensein einer diesbezüglichen Entwicklung reflektiert werden.

Wird *Tabelle 3.1* mit den darin aufgezählten Häufigkeiten betrachtet und in Kontext mit Publikationen der letzten 20 Jahre gesetzt, fällt eine große Differenz bei den Prävalenzen der meisten Nebendiagnosen auf. Eine generelle Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist jedoch schwierig und nur mit Vorsicht zu interpretieren, da jede der untenstehenden Beobachtungsstudien unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet hatte. In keinem der hier erwähnten Register wurde derselbe Umfang an Nebendiagnosen berichtet wie in der hier vorliegenden Arbeit.

Beispielsweise litten im Rahmen des französischen Registers 2002/2003 14.8 % der PAH-Patienten an Adipositas (8). Das REVEAL-Register gab für 2006/2007 ein Vorkommen der Adipositas von 33.3 % und des DM Typ 2 von 10.6 % an (17). Zum Vergleich litten aus dem hier untersuchten Kollektiv 42.4 % an Adipositas und 34.8 % an DM. Eine Publikation aus dem Vereinigten Königreich und Irland, in welcher Patienten von 2001 bis 2009 untersucht wurden, berichtete von 26.6 % der PAH-Patienten mit AHT, 5.3 % mit VHF und 14.3 % mit DM (56). In der hier untersuchten Stichprobe ergaben sich Prävalenzen von 68.2 % für den AHT und 24.2 % für VHF.

Diese Häufigkeiten liegen deutlich höher als in den beschriebenen Studien. Eine Begründung dafür ist möglicherweise, dass diese Erkrankungen seit den letzten groß angelegten Registern tatsächlich zugenommen haben und dies in höheren Prävalenzen resultiert. Das Robert Koch-Institut (RKI) bestätigte diese Vermutung in dessen Report über die Gesundheit in Deutschland 2015 für die Prävalenz des DM, was auf den demografischen Wandel in Deutschland zurückgeführt wurde (72). Dieser Wandel schien auch ein Faktor für die steigende Prävalenz des VHF zu sein (73,74). Weiterhin wurde, im vom RKI getragenen *Journal of Health Monitoring*, ein Anstieg der Adipositasprävalenz bei Erwachsenen im Vergleich zu 2010 verzeichnet (75). Zur Dynamik der Prävalenzen von AHT wurde hierzu keine eindeutige Aussage getroffen. Eine Zunahme in Deutschland ließ sich anhand publizierter Daten zwar nachvollziehen (76), widersprach aber weiteren Publikationen über AHT-Prävalenzen aus Deutschland und Europa (77–79).

Weiterhin könnten die Unterschiede auch dadurch bedingt gewesen sein, dass im hier vorliegenden Kollektiv zum einen Patienten aller Altersgruppen aufgenommen wurden und zum anderen kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht zum Ausschluss aus der Studie führten. Die Kriterien für die Diagnose *PAH* wurden hier also möglicherweise weniger streng angelegt als bei den folgenden Publikationen: Bei PEACOCK et al. beispielsweise wurden Patienten, die älter als 65 Jahre alt waren, nicht in die Auswertung mit einbezogen (7). Dabei kann davon ausgegangen werden, dass Patienten über 65 Jahre auch mehr Nebendiagnosen mit sich führen. Diese Vermutung konnte unter anderem bei SHIMONY et al. 2012 bestätigt werden (80). Es ist daher davon auszugehen, dass der Ausschluss dieser Patienten auch zu veränderten Prävalenzen innerhalb der Studie insbesondere bei kardiovaskulären Erkrankungen führte. HUMBERT et al. schlossen für ihr französisches Register Patienten mit einer pathologischen Lungenfunktion, wie einer forcierten Einsekundenkapazität $< 60\%$ aus (8). So hätte beispielsweise eine COPD als Nebenerkrankung dazu geführt, dass eine Teilnahme an der Auswertung nicht möglich war. Auch bei LING et al. wurden Patienten mit pathologischen Ergebnissen in der Lungenfunktion sowie Auffälligkeiten des Lungenparenchyms in der thorakalen Bildgebung ausgeschlossen (56). Patienten, die möglicherweise gleichzeitig an einer *PAH* und einer weiteren davon unabhängigen Lungenerkrankung erkrankt waren, wurden so bei der Auswertung nicht bedacht. Eben diese Nebenerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren wurden in der vorliegenden Arbeit *gezielt* ausgewertet, da sie unter anderem zu den Kriterien zählen, die eine *atypische PAH* definieren. Aus den obengenannten Gründen könnte ein Selektionsbias in anderen Publikationen zu derart stark voneinander abweichenden Ergebnissen geführt haben.

Zuvor wurde die Annahme dargelegt, dass die Anzahl bestimmter Nebendiagnosen im zeitlichen Verlauf bei *PAH*-Patienten zunahm. Insbesondere wurden hier die Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen (Adipositas, AHT, DM, KHK und VHF) betrachtet. Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich keine derartige signifikante Entwicklung. Die Annahme konnte nur für den AHT bestätigt werden, wohingegen die Diagnose DM signifikant weniger oft gestellt wurde. Vergleichbares findet sich in der Literatur nur im Rahmen der Erhebung von LING et al. 2001-2009, in der ein aufsteigender Trend für die Adipositas und die ischämische Herzerkrankung berichtet wurde (56).

Warum eine Entwicklung in der hier vorliegenden Arbeit nicht deutlicher abzubilden war, lag wiederum möglicherweise an einem zu kurzem Beobachtungszeitraum und einer zu geringen Stichprobe. Wie oben erwähnt, haben Patienten mit höherem Lebensalter statistisch gesehen auch mehr Nebenerkrankungen. Daher war möglicherweise der fehlende Nachweis einer

steigenden Prävalenz der Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen mit dem fehlenden Nachweis eines zunehmenden Alters bei Diagnose im hier vorliegenden Kollektiv zu erklären. Die geringere Anzahl an Patienten mit DM ist am wahrscheinlichsten auf zufallsbedingte Schwankungen zurückzuführen.

Zuletzt wurde in diesem Kontext auch die Vermutung aufgestellt, dass die Prävalenz der *atypischen PAH* beziehungsweise die kumulative Anzahl aller registrierten Nebendiagnosen im Beobachtungszeitraum zunimmt. Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Der fehlende Nachweis einer Zunahme innerhalb des Erhebungszeitraums könnte ebenfalls dadurch bedingt sein, dass die Zeitspanne zu gering beziehungsweise die Kohorte zu klein gewählt wurde. Zufällige Schwankungen konnten dadurch stark ins Gewicht fallen. Zudem sollte wiederum bedacht werden, dass auch für das Alter bei Erstdiagnose kein statistisch signifikanter Trend nachgewiesen werden konnte. Da Patienten mit *atypischer PAH* signifikant älter waren als *typische* Patienten, kann dadurch der fehlende Nachweis erklärt werden. Außerdem wurde lediglich eine Auswahl an Erkrankungen registriert. Möglicherweise hätten sich statistisch signifikante Zusammenhänge ergeben, wenn weitere Diagnosen miteinbezogen worden wären. Im Rahmen der hier durchgeführten Analyse wurden vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen (AHT, VHF, KHK sowie DM) näher betrachtet. Wie jedoch in *Tabelle 3.1 – Nebendiagnosen* nachzuvollziehen ist, stellten auch Lungenerkrankungen wie die COPD oder Lungenarterienembolien in der Anamnese innerhalb der hier untersuchten Patientenpopulation ein großes Kollektiv dar – möglicherweise auch in Hinblick auf eine weitere Annäherung an die Gruppe der *atypischen PAH*. Da diese jedoch bis dato in wenigen Publikationen erwähnt oder untersucht wird, lässt sich eine Aussage über die Entwicklung derer Prävalenz über die Jahre und die Verteilung in anderen Registern nur schwer machen.

4.1.2 Typische und atypische PAH (Themenblock 2)

Im Zuge der statistischen Analyse wurde ausgewertet, inwieweit sich die Profile der Patienten mit *typischer* und *atypischer PAH* in den Bereichen Demographie, Hämodynamik und Belastbarkeit unterscheiden.

4.1.2.1 Demographie

Die Vermutung, dass Patienten mit *atypischer PAH* ein durchschnittlich höheres Diagnosealter aufgewiesen hatten, konnte hier bestätigt werden. Im Schnitt waren diese Patienten bei

Diagnosestellung zehn Jahre älter als Patienten mit *typischer PAH* (69 ± 10 Jahre versus 58 ± 15 Jahre). Außerdem wurde gezeigt, dass auch die Streuung des Diagnosealters unterschiedlich war: Patienten mit *typischer PAH* wiesen eine größere Spannweite ihres Diagnosealters auf als *atypische* Patienten. Eine Diagnose wurde bei *typischen* Patienten genauso oft im Alter von 16 bis 25 Jahren gestellt wie im Alter von 61 bis 65 Jahren. Patienten mit *atypischer PAH* jedoch erhielten Ihre Diagnose ausschließlich im mittleren bis höheren Lebensalter, also frühestens mit 40 bis 50 Jahren.

Weiterhin wurde die Assoziation zwischen *atypischer PAH* und Geschlecht überprüft. Bei der Auswertung der Patientendaten wurde hier ein Zusammenhang zwischen *atypischer PAH* und dem männlichen Geschlecht nachgewiesen ($OR = 2.7$).

Diese Erkenntnisse – höheres Alter und überwiegend männliche Patienten – werden nur teilweise in der Literatur bestätigt. OPITZ et al. berichteten 2016 von einem signifikant älteren Kollektiv von *atypischen IPAH*-Patienten im Vergleich zu *typischen IPAH*-Patienten in der COMPERA-Kohorte. Was die Geschlechterverteilung betraf, beschrieben sie sowohl für die *typische* als auch für die *atypische IPAH* eine Mehrheit an weiblichen Patienten (59.4 % vs. 55.4 %, kein signifikanter Mittelwertsunterschied bei $p > .05$) (2). Allerdings berichteten die Autoren bei der gezielten Betrachtung von älteren Patienten (>65 Jahre) innerhalb der COMPERA-Kohorte ein fast ausgeglichenes Männer-zu-Frauen-Verhältnis mit 1:1.2, wohingegen Patienten ≤ 65 Jahre eine entsprechende Ratio von 1:2.3 aufwiesen (4). Im Rahmen der AMBITION-Studie zur Evaluation einer initialen Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil, fiel den Autoren eine Patientengruppe auf, die zwar die hämodynamischen Einschlusskriterien erfüllen konnte, jedoch nicht dem Phänotyp einer *typischen PAH* entsprach. Sie waren älter, viele davon männlich, hatten kardiale Risikofaktoren und litten teilweise auch an einer KHK. Aus der Sorge heraus, dass diese Patienten gar keine PAH im klassischen Sinne hatten und daher auch nicht die Zielpopulation darstellten, wurden sie nachträglich aus der Auswertung ausgeschlossen (59). Nach Beendigung der Studie konnte jedoch festgestellt werden, dass auch diese Patienten – wenn auch in geringerem Ausmaß – auf die PAH-Kombinationstherapie angesprochen hatten (41). Es ist möglich, dass diese Gruppe – älter, vorwiegend männlich – ebenjener Gruppe an Patienten mit *atypischer PAH* entspricht, die auch in der hier vorliegenden Arbeit untersucht wurde. Dafür würde sprechen, dass die in AMBITION eingeschlossenen Patienten ebenfalls in PAH-Zentren rekrutiert wurden und die Studienärzte trotz vorliegenden Komorbiditäten eine PAH diagnostiziert hatten (41).

CHARALAMPOPOULOS et al. verglichen 2014 eine Gruppe von PAH-Patienten mit kardiovaskulären Nebenerkrankungen mit einer Gruppe ohne Nebenerkrankungen (55). Die

Abgrenzung dieser Gruppen war geringfügig anders gewählt als die Abgrenzung der hier vorliegenden Gruppen mit *typischer* und *atypischer PAH*. Auffallend war jedoch auch das signifikant höhere Alter bei Patienten mit kardiovaskulären Nebenerkrankungen. Ein Unterschied in der Geschlechterverteilung konnte nicht nachgewiesen werden (55).

Zieht man Publikationen zur PH-LHD heran, wird beschrieben, dass die Gesamtheit der PH-LHD-Patienten und insbesondere der PH-HFrEF-Patienten mehr Männer als Frauen umfasst (42,81). Beim Krankheitsbild der PH-HFpEF dominiert jedoch das weibliche Geschlecht (2,5,34,39).

Möglicherweise war die Mehrheit der männlichen Patienten innerhalb der Gruppe der *atypischen PAH* eine zufällige Verteilung am UKR, möglicherweise aber auch ein Hinweis darauf, dass sich bei den Patienten mit *atypischer PAH* das Geschlechterverhältnis umkehrt oder zumindest angleicht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und anderen Publikationen deuten jedoch stark darauf hin, dass ein höheres Lebensalter eine charakteristische Eigenschaft dieser Patienten ist.

4.1.2.2 Hämodynamik

Wie eingangs erläutert werden Patienten mit *atypischer PAH* als eine Gruppe beschrieben, die phänotypisch Patienten mit einer PH-LHD ähneln, hämodynamisch jedoch die Kriterien einer PAH erfüllen. Aufgrund der unterschiedlichen kardiovaskulären Verfassung lag jedoch die Vermutung nahe, dass innerhalb dieser hämodynamischen Grenzwerte Unterschiede zwischen *typischen* und *atypischen PAH*-Patienten bestehen.

Es zeigte sich, dass Patienten mit *atypischer PAH* einen signifikant höheren PAWP (10.5 mmHg versus 7.6 mmHg bei *typischen* Patienten) und signifikant niedrigeren PVR (7.0 WU versus 10.8 WU bei *typischen* Patienten) aufwiesen. Bei *atypischen* Patienten war ein Wedge-Druck zwischen 10-15 mmHg eher üblich, wohingegen solche mit *typischer PAH* mehrheitlich einen PAWP < 10 mmHg hatten. Der PVR zeigte bei Patienten mit *atypischer PAH* eine deutlich geringere Spannweite und blieb zum Großteil unter 10 WU. Höhere Werte von > 20 WU wurden nahezu ausschließlich von Patienten mit *typischer PAH* erreicht.

Ähnliche Ergebnisse erhielten auch CHARALAMPOPOULOS et al. als sie PAH-Gruppen mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren verglichen. Die Gruppe mit Risikofaktoren hatte einen signifikant höheren PAWP als die Gruppe ohne Risikofaktoren. Außerdem hatte die Gruppe

ohne Risikofaktoren den höchsten PVR, die Gruppe mit postkapillärer PH den niedrigsten und die Gruppe mit PAH und Risikofaktoren lag dazwischen (55). Auch OPITZ et al. konnten bei der Auswertung des COMPERA-Registers absteigende PVR-Mittelwerte für die Gruppen *typische IPAH*, *atypische IPAH* und *PH-HFpEF* feststellen (2). Bei der Unterscheidung von Patienten, die jünger beziehungsweise älter als 65 Jahre waren, stellten HOEPER et al. einen ähnlichen Zusammenhang fest: Jüngere Patienten hatten signifikant höhere PVR-Werte als ältere Patienten (4). Eine Vergleichbarkeit dieses Zusammenhangs mit der hier vorliegenden Kohorte wird deutlich bei Betrachtung des Altersunterschieds zwischen den Gruppen *typische* und *atypische PAH*. Erstere hatten signifikant höhere PVR-Werte als Letztere und waren signifikant jünger.

Erklären lässt sich diese Erkenntnis gut mit der aktuell praktizierten und in den Leitlinien empfohlenen Abgrenzung von prä- und postkapillärer PH. Ein wichtiges Differenzierungskriterium zwischen Patienten mit einer postkapillären PH, also einer PH-LHD, und einer präkapillären PH ist bei ersteren der höhere PAWP von >15 mmHg. Weiterhin wird als Kriterium zur Unterscheidung zwischen einer isolierten und kombinierten Form der postkapillären PH der geringere PVR von < 3 WU herangezogen (5), wie auch in *Tabelle 1.2* nachzuvollziehen ist. Patienten mit *atypischer PAH* weisen teilweise ähnliche oder gleiche Risikoprofile auf wie Patienten mit einer PH-LHD, wobei per Definition der PAWP immer < 15 mmHg und der PVR immer ≥ 3 WU sein muss. Innerhalb dieser Grenzen ist es jedoch wahrscheinlich, dass sich die PAWP- und PVR-Werte der Patienten mit *atypischer PAH* zu dem Grenzwert hin orientieren, der die PAH von einer PH-LHD abgrenzt. Somit resultiert das ausgeprägte kardiovaskuläre Risikoprofil auch hämodynamisch in einem vergleichsweise höheren PAWP und einem niedrigerem PVR.

Die Zusammenschau der hier ermittelten Ergebnisse mit den Inhalten aus Publikationen und Leitlinien spricht dafür, dass ein – im Rahmen der aktuellen Diagnosekriterien – höherer PAWP und entsprechend niedrigerer PVR eine charakteristische hämodynamische Eigenschaft von Patienten mit *atypischer PAH* ist.

Weiterhin wurden Unterschiede in den mPAP-Werten zwischen den Gruppen *typische* und *atypische PAH* vermutet. Diese Annahme wurde ebenfalls bestätigt. Patienten mit *atypischer PAH* wiesen signifikant niedrigere mPAP-Werte auf als Patienten mit *typischer PAH* (43.3 mmHg versus 48.9 mmHg). Vor allem extrem hohe mPAP-Werte > 80 mmHg kamen ausschließlich bei *typischen PAH*-Patienten vor.

Wie sowohl hier unter 3.1.5 – *Hämodynamik* berichtet als auch bei HOEPER et al. 2016 erläutert, scheint zwischen mPAP und Alter eine inverse Beziehung zu bestehen, was als möglicher Hinweis auf eine schlechtere Kompensationsfähigkeit des rechten Ventrikels mit steigendem Lebensalter diskutiert wird (4). Wie oben erläutert stellten Patienten mit *atypischer PAH* eine Gruppe mit höherem Durchschnittsalter im Gegensatz zur *typischen PAH* dar. Dies ist wahrscheinlich eine Begründung dafür, dass Patienten mit *atypischer PAH* auch einen niedrigeren mPAP aufwiesen als Patienten mit *typischer PAH*.

Für die Parameter HF und MAP konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Warum der systemische Druck bei Patienten mit *atypischer PAH* nicht erhöht war, wo doch der AHT eines der relevanten Kriterien dafür war, bleibt zu diskutieren. Eine denkbare Ursache wäre, dass die Patienten trotz der Diagnose eines AHT zum Zeitpunkt des RHK faktisch keine erhöhten Blutdruckwerte aufwiesen, da sie medikamentös ausreichend gut eingestellt und kardial rekompensiert waren.

Beim Vergleich der hämodynamischen Parameter zwischen Patienten mit *typischer* und *atypischer PAH* fiel außerdem auf, dass im Rahmen des RHK eine positive Vasoreagibilitätstestung bei Patienten mit *atypischer PAH* eher unwahrscheinlich war ($OR = 5.6$). Eine Erklärung dieses Zusammenhangs bietet möglicherweise der Umstand, dass mit zunehmenden Alter die Steifheit der Pulmonalarterien zunimmt (82) und so ein weniger ausgeprägter medikamentöser vasodilatativer Effekt erzielt werden kann (83). Weiterhin ist dieses Ergebnis möglicherweise Resultat eines Selektionsbias, da ältere Patienten signifikant weniger oft einer Vasoreagibilitätstestung unterzogen wurden.

4.1.2.3 Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion

Zusätzlich zu Demographie und Hämodynamik wurden auch bei der Belastbarkeit und rechtsventrikulären Funktion Unterschiede zwischen Patienten mit *typischer* und *atypischer PAH* vermutet.

Bei der Auswertung der zurückgelegten Distanzen des 6-Minuten-Gehtests zur BL (329 m versus 300 m Gehstrecke bei *typischen* versus *atypischen* Patienten) und V1 (352 m versus 318 m) sowie bei der Auswertung der Differenz zwischen beiden Messzeitpunkten (33 m versus 17 m) erzielten *typische* Patienten durchwegs bessere Ergebnisse als *atypische* Patienten. Auch bei der Verteilung auf die WHO-FC zur BL und V1 sowie beim subjektiven Gefühl der Besserung

schnitten *typische PAH*-Patienten besser ab als *atypische*. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Die prozentualen NT-proBNP-Werte waren zur BL höher für Patienten mit *typischer PAH*, glichen sich jedoch zur V1 wieder an. Generell zeigten sich höhere altersadjustierte NT-proBNP-Werte bei *typischen* Patienten, sowohl zu BL als auch V1. Die absoluten NT-proBNP-Spiegel waren dahingegen zu beiden Messzeitpunkten bei *atypischen* Patienten höher. Außerdem konnten *typische* Patienten ihre absoluten Werte in größerem Umfang verbessern als *atypische* Patienten.

Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf Belastbarkeitsparameter erhielten auch CHARALAMPOPOULOS et al., die zwischen PAH-Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ein besseres Abschneiden beim 6-Minuten-Gehtest für Patienten ohne Risikofaktoren feststellen konnten. Nach Adjustierung für das Alter erhielten die Autoren auch hier kein signifikantes Ergebnis. Sie berichteten jedoch, dass Patienten ohne Risikofaktoren eine signifikant bessere beziehungsweise niedrigere WHO-FC hatten als Patienten mit Risikofaktoren (55). Bei OPITZ et al. ergaben sich dagegen zwischen Patienten mit *typischer* und *atypischer IPAH* keine signifikanten Unterschiede innerhalb der WHO-FC und zwischen den NT-proBNP-Spiegeln, dafür aber bei den Gehetest-Ergebnissen (2). Tendenziell bessere Gehetest-Ergebnisse, niedrigere WHO-FC und geringere absolute NT-proBNP-Spiegel bei *typischen PAH*-Patienten zeigten sich bei beiden Autoren.

Allgemein stellte sich also sowohl in der Literatur als auch in der hier vorliegenden Arbeit eine bessere Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion bei *typischen PAH*-Patienten im Gegensatz zu *atypischen* Patienten dar. Diese Resultate waren insofern auch pathophysiologisch naheliegend, da Patienten mit *atypischer PAH* per Definition eine größere kardiovaskuläre Risikokonstellation aufwiesen und nachweislich älter waren. Eine schlechtere Belastbarkeit war die Folge. Möglicherweise könnte eine längere Beobachtungsdauer beziehungsweise Nachverfolgung der Patienten sowie eine größere Stichprobe hier auch einen rechnerisch signifikanten Nachweis erbringen.

Wie erwähnt und in den Ergebnissen nachvollziehbar, zeigten sich die altersadjustierten NT-proBNP-Werte zur BL unterschiedlich zwischen *typischen* und *atypischen PAH*-Patienten. Die Werte näherten sich zur V1 wieder aneinander an, so dass kein signifikanter Unterschied mehr bestand. Für diese vorübergehende Differenz gibt es folgende mögliche Erklärungsansätze. Zunächst können die zahlreichen Ausreißer auf Seiten der Patienten mit *typischer PAH* für die

statistischen Resultate verantwortlich sein. Die Höhe der NT-proBNP-Werte ist von mehreren Einflussgrößen abhängig, nicht nur von der rechtsventrikulären Funktion. Höhere Werte finden sich beispielsweise bei älteren Patienten, bei Niereninsuffizienz sowie bei Linksherzerkrankungen (84). Dies würde einen Erklärungsansatz für die höheren absoluten Werte bei *atypischen* Patienten darstellen. Eine Begründung für die höheren altersadjustierten NT-proBNP-Spiegel von *typischen* Patienten lässt sich möglicherweise darin finden, dass im hier untersuchten Kollektiv mehr Frauen als Männer *typische PAH*-Patienten waren (69.5 % weibliche Patienten bei *typischer PAH* versus 46.0 % bei *atypischer PAH*). Dabei weisen Frauen allgemein signifikant höhere NT-proBNP-Werte auf als Männer (84,85). Ein weiterer potentieller Grund ist eine stärkere hämodynamische Einschränkung bei Patienten mit *typischer PAH*. BERGHAUS et al. publizierten 2017 die starke Korrelation von NT-proBNP-Spiegeln und Hämodynamik, hier insbesondere mPAP und PVR. Wie rechnerisch unter 3.1.5 – *Hämodynamik* nachgewiesen wurde, besteht auch in der hier untersuchten Kohorte eine Korrelation zwischen der Höhe des mPAP und der Höhe der NT-proBNP-Werte.

4.1.3 Initiale PAH-Therapie (Themenblock 3)

Im Rahmen der Auswertung wurde explorativ untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen bestimmten Eigenschaften der Patienten (Demographie, Nebendiagnosen, Hämodynamik und Belastbarkeit) und der Entscheidung für oder gegen eine spezifische PAH-Medikation bestand. Für die Faktoren Demographie und Belastbarkeit konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne anschließende Therapie gefunden werden.

Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen wurden zwar signifikant weniger oft mit einer initial spezifischen PAH-Therapie versorgt, dieses Ergebnis wird allerdings am ehesten auf zufallsbedingte Schwankungen zurückgeführt.

Atypische PAH-Patienten erhielten außerdem weniger häufig eine initiale Therapie als *typische* Patienten (12 % versus 22 %). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Signifikante Unterschiede wurden für die kumulative Anzahl an Nebendiagnosen (4 versus 5 Nebendiagnosen) sowie für die PVR-Werte (9.9 WU versus 6.7 WU) errechnet. Patienten, welche nicht unmittelbar nach PH-Diagnose mit einer gezielten PAH-Medikation behandelt wurden, wiesen im Mittel mehr Nebendiagnosen und einen niedrigeren PVR auf. Beide Faktoren (mehr Nebendiagnosen und ein niedrigerer PVR) waren dabei mit der *atypischen PAH* assoziiert.

Patienten, die eindeutig an einer PAH erkrankt waren, haben somit initial auch eine gezielte PAH-Therapie erhalten. Diese *typischen PAH*-Patienten zeichneten sich durch einen hohen PVR und ein gering ausgeprägtes Nebenerkrankungsprofil aus. Patienten mit besonders vielen Nebendiagnosen oder einem – innerhalb der vorgegebenen Grenzwerte – niedrigeren PVR konnten gegebenenfalls bei der ersten differenzialdiagnostischen Evaluation noch nicht ohne Zweifel der Gruppe 1 nach Nizza zugeordnet werden. Bei diesen wurde eine medikamentöse Therapie zunächst eher zurückhaltend eingesetzt. Ein ausführlicher Vergleich mit anderen Registern und Studien ist in diesem Kontext nicht weiter möglich, da häufig alle Patienten eines PAH-Registers eine spezifische PAH-Therapie erhalten haben. Dies war beispielsweise im Rahmen des COMPERA-Registers der Fall, wo eine PAH-Therapie als Einschlusskriterium für die Studie galt (2).

Es lässt sich feststellen, dass bei Vorliegen zahlreicher Nebendiagnosen und/oder einem niedrigeren PVR häufiger initial auf eine gezielte PAH-Therapie verzichtet wurde. Dies spiegelt ein in diesem Kontext zentrales Dilemma wider: Präsentiert sich ein Patient zwar mit den hämodynamischen Kriterien einer PAH, zeigt dieser aber auch phänotypische Eigenschaften einer postkapillären PH, wird die Differenzialdiagnose dadurch oft erschwert und eine spezifische PAH-Therapie möglicherweise zurückgehalten. Dieser Zwiespalt scheint oftmals den Effekt zu haben, dass im Rahmen von großen Studien zahlreiche Patienten ausgeschlossen werden, die nicht zweifelsfrei einer präkapillären PAH zugeordnet werden können (41,59). Umgekehrt wird durch die Selektionskriterien für Studien auch immer die aktuelle Lehrmeinung repräsentiert. Diese Lehrmeinung etablierte sich im Laufe der Jahre durch PAH-Experten, deren wissenschaftliche Laufbahn zur Anfangszeit der Beschreibung der PAH begann. Da die Anerkennung der *atypischen PAH* erst eine Entwicklung der letzten Jahre war, dominieren Publikationen über den Phänotyp der *typischen PAH* die wissenschaftliche Welt für diese Zeit und auch heute noch. Dies wiederum hat direkten Einfluss auf das Handeln der Ärzte, die in PH-Zentren praktizieren.

Weiterhin müssen im Rahmen dieser Auswertung auch Parameter für oder gegen eine Therapieentscheidung bedacht werden, die hier nicht erfasst und kontrolliert werden konnten und somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnten. Beispielsweise wäre hier der persönliche Wunsch und Leidensdruck des Patienten oder die Expertise und Einschätzung des behandelnden Arztes zu nennen, die fernab von Hämodynamik oder Patientenprofil zu einer Entscheidung für oder gegen eine Medikation geführt haben könnten.

4.1.3.1 Typische Patienten ohne initial spezifische Therapie

Im Folgenden soll Stellung bezogen werden zu denjenigen Patienten, die zwar als *typische PAH*-Patienten klassifiziert wurden, jedoch initial nicht mit einer gezielten PAH-Medikation behandelt wurden.

Die betroffenen Patienten hatten im Allgemeinen ein ausgeprägtes Nebenerkrankungsprofil, welches die eindeutige Zuordnung zur Gruppe 1 erschwerte. Insgesamt stellten hier vor allem pulmonale Komorbiditäten einen Grund dar, weshalb Patienten initial noch zurückhaltend therapiert wurden. Diese Nebenerkrankungen wurden im Rahmen der hier durchgeführten Analyse nicht gesondert betrachtet und hatten für die Einteilung *typische/atypische PAH* keine Relevanz. Somit bedingte eine *typische PAH* nicht automatisch eine Abwesenheit von mehr als zwei Nebendiagnosen, sondern nur von mehr als zwei kardiovaskulären beziehungsweise metabolischen Nebendiagnosen. Wie in *Tabelle 3.19* ersichtlich ist, wurde bei vier der zehn Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt eine andere PH-Unterform als Verdachtsdiagnose in Erwägung gezogen. Bei weiteren drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose andere Erkrankungen klinisch führend oder differentialdiagnostisch wahrscheinlicher und eine gezielte PAH-Therapie wurde zurückgehalten. Erst in einem nachfolgenden Schritt legte man sich schließlich auf eine PAH als Diagnose fest, was auch die Einleitung einer spezifischen Therapie mit sich führte. Das beschriebene Prozedere bildet ab, was Bestandteil des klinischen Alltags ist: Diagnosen können häufig nicht sofort zweifelsfrei gestellt werden. Oftmals wird die Grunderkrankung PAH von weiteren Nebendiagnosen verschleiert (86), was auch in PH-Zentren die Diagnosefindung deutlich verzögern kann (69). So wird der Verlauf der Erkrankung für die Differenzialdiagnostik ebenso bedeutsam wie initiale Funktionsuntersuchungen. Um eine gezielte PAH-Therapie bei Nicht-PAH-Patienten zu vermeiden, für die eine eindeutige leitliniengemäße Empfehlung fehlt (5,57), sind – wie eingangs erläutert – zahlreiche diagnostische Maßnahmen notwendig. Ist trotz Durchführung dieser Maßnahmen die Diagnose PAH noch nicht hinreichend gesichert, sollte möglicherweise ein Zurückhalten der spezifischen PAH-Medikation in Betracht gezogen werden.

Weiterhin waren neun der zehn Patienten älter als 50 Jahre, die Hälfte der Patienten sogar älter als 65 Jahre alt. Laut PUGH et al. ist bei älteren Patienten die PAH und vor allem die IPAH eine seltene Form der PH. Die PH-LHD war in dem Kollektiv, das von diesen Autoren untersucht wurde, fast doppelt so häufig wie die PAH bei älteren Patienten vorzufinden (87). Durch die geringe Prävalenz der PAH bei Älteren ist das Risiko einer Fehlklassifikation hoch (88). PUGH

et al. empfehlen daher gerade bei älteren Patienten eine sorgfältige Phänotypisierung dieser Gruppe, bevor eine spezifische Therapie gewählt wird (87).

Zuletzt soll darauf hingewiesen sein, dass sich bei drei der zehn Patienten die Verordnung einer PAH-Therapie unmittelbar nach Erstdiagnose aufgrund von mangelnder Compliance verzögerte.

4.1.4 Therapieeffekt (Themenblock 4)

Abschließend wurden die Effekte einer initial gezielten PAH-Therapie im Allgemeinen und abhängig vom Vorliegen einer *atypischen PAH* untersucht. Evaluiert wurden zunächst die Effekte auf die Belastbarkeit, das Auftreten von Nebenwirkungen und zuletzt auf das Überleben.

4.1.4.1 Belastbarkeit und rechtsventrikuläre Funktion

Im Rahmen der Untersuchung eines Therapieeffekts auf die Belastbarkeit wurden die Parameter *Differenz im 6-Minuten-Gehtest*, *Veränderung in der WHO-FC* und *Veränderung der subjektiven Belastbarkeit* näher betrachtet.

Eine Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest erfolgte eher durch eine initiale gezielte PAH-Therapie (+34 m im Vergleich zur BL) im Gegensatz zum Ausbleiben einer Therapie (-23 m im Vergleich zur BL). Außerdem verbesserten sich *typische* Patienten in einem größeren Umfang als *atypische* Patienten unabhängig von der Therapie (+33 m versus +17 m im Vergleich zur BL).

Bei der separaten Betrachtung von *typischen* und *atypischen* Patienten dagegen konnte nur bei Letzteren ein signifikanter Unterschied in der Gehstreckendifferenz in Abhängigkeit einer initial spezifischen Therapie festgestellt werden (+ 33 m versus - 63 m). Insgesamt schnitten *typische PAH*-Patienten zwar mit Therapie bei den absoluten Gehstrecken zu V1 (361 m) geringfügig besser ab als *atypische* Patienten (325 m), dieser Unterschied fiel aber nicht signifikant aus.

Weiterhin wurde dargelegt, dass sich eine initiale PAH-Medikation positiv auf die subjektive Belastbarkeit sowie die Verbesserung innerhalb der WHO-FC auswirken kann. Der Unterschied der relativen Häufigkeiten, die eine Verbesserung der WHO-FC beziehungsweise der subjektiven Belastbarkeit bei initial gezielter Therapie anzeigte, fiel bei Patienten mit *atypischer PAH* deutlicher aus als bei *typischen* Patienten. Bei *atypischen* Patienten waren sowohl die Unterschiede der WHO-FC-Verbesserung je nach Therapiegruppe sowie die

Unterschiede bei der subjektiven Belastbarkeit signifikant, bei *typischen PAH*-Patienten zeigte sich nur für letzteres ein signifikanter Wert.

Zuletzt wurde die rechtsventrikuläre Funktion durch die NT-proBNP-Messungen eingeschätzt. An dieser Stelle zeigten sich deutlich bessere Werte bei initialer PAH-Therapie, sowohl bei *typischen* als auch *atypischen* Patienten.

Insgesamt zeigte sich eine Verbesserung in der Belastbarkeit und rechtsventrikulären Funktion im Zusammenhang mit spezifischen PAH-Medikamenten, wobei *typische* Patienten allgemein zur V1 besser belastbar waren als *atypische*.

Auch andere Autoren berichteten von einem positiven Effekt einer PAH-Therapie bei *atypischen PAH*-Patienten (2,55). Die Ergebnisse waren jedoch jeweils abgestuft, so dass *typische* Patienten mehr von einer Therapie profitierten als *atypische*. OPITZ et al. beschrieben in ihrem COMPERA-Register ein Kollektiv, in dem eine spezifische PAH-Therapie bei Patienten mit *typischer IPAH* den größten Effekt zeigte und bei Patienten mit PH-HFpEF den schlechtesten Effekt. Patienten mit *atypischer IPAH* lagen dazwischen (2,41). CHARALAMPOPOULOS et al. beschrieben ebenfalls ein besseres Ansprechen auf die Therapie bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren als bei Patienten mit Risikofaktoren – die Anzahl der Risikofaktoren spielte allerdings keine Rolle (55).

Diese Abstufung war in der hier vorliegenden Arbeit, abgesehen von den NT-proBNP-Werten, nicht immer derart deutlich sichtbar, wie in den obengenannten Publikationen. Die Tendenz, dass eine spezifische Therapie in beiden Gruppen mit einer besseren Belastbarkeit assoziiert war und *typische* Patienten allgemein belastbarer waren, zeigte sich jedoch auch hier.

Eine solcher Trend wäre möglicherweise noch klarer darzustellen, wenn eine ausreichend lange Beobachtung der Patienten stattgefunden hätte. Im Rahmen der Datensammlung dieser Arbeit wurde lediglich registriert, ob und welche Medikamente in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung verabreicht wurden und wie sich diese ausgewirkt haben. Dieser Effekt wurde dann im Rahmen der Wiedervorstellung erfasst. Abgesehen von den Überlebensanalysen wurde somit nicht ausgewertet, wie sich die Symptomatik auf lange Sicht entwickelte. In diesem Zeitraum wurde bei jeder klinischen Wiedervorstellung die zu dem Zeitpunkt aktuelle Medikation evaluiert und gegebenenfalls angepasst und ergänzt.

Außerdem wurde die Gruppenzugehörigkeit in anderen Studien durch andere Kriterien festgelegt. In der vorliegenden Arbeit definierten mindestens drei relevante Risikofaktoren die *atypische PAH*, wohingegen weniger als drei Risikofaktoren die Zuordnung zur *typischen PAH*

bedingen. Bei CHARALAMPOPOULOS et al. wurde der Cut-off zwischen den zu vergleichenden Gruppen so gesetzt, dass die Gruppe *PH ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren* (entsprechend der *typischen PAH*) überhaupt keine Risikofaktoren aufwies. In der vorliegenden Kohorte würden fast alle Patienten in die CHARALAMPOPOULOS-Gruppe mit Risikofaktoren fallen, da nur 20 Patienten keine relevanten Risikofaktoren/Komorbiditäten aufwiesen. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse sollte daher nur unter Vorbehalt vorgenommen und interpretiert werden. Im hier zu untersuchenden Kollektiv konnte allerdings ein Zusammenhang aufgezeigt werden zwischen einer gezielten PAH-Therapie bei Patienten mit *atypischer PAH* und einer zumindest kurzzeitig verbesserten Symptomatik.

4.1.4.2 Unerwünschte Wirkungen bei gezielter PAH-Medikation

Im folgenden Abschnitt wird die Fragestellung nach unerwünschten Wirkungen durch (oder trotz) PAH-Therapie näher betrachtet. Ob das Auftreten von unerwünschten Symptomen in der vorliegenden Arbeit als *Nebenwirkung aufgrund der Medikation* einzuordnen war oder auf die Grunderkrankung PAH zurückging, war und ist nicht immer zuverlässig zu differenzieren. Periphere Ödeme beispielsweise sind eine häufig beschriebene Nebenwirkung der ERA (19,89), können jedoch auch im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz bei P(A)H auftreten (5). Aufgrund dieser nicht eindeutig möglichen Zuordnung werden in der vorliegenden Arbeit die Begriffe *unerwünschte Wirkungen/unerwünschte Ereignisse* gleichermaßen für mögliche Nebenwirkungen der Therapie als auch für die Symptomatik bei unzureichendem medikamentösem Ansprechen und damit einhergehender PAH-Symptomatik verwendet.

In der vorliegenden Kohorte ließ sich feststellen, dass Patienten mit *atypischer PAH* nicht häufiger Nebenwirkungen durch eine gezielte Therapie bekamen. Eine Ausnahme hiervon stellte die kardiale Dekompensation dar, die sowohl signifikant häufiger bei Patienten ohne Therapie ($OR = 3.5$) als auch signifikant häufiger bei Patienten mit *atypischer PAH* auftrat ($OR = 2.8$). Weiterhin wurde nachgewiesen, dass kein Zusammenhang zwischen der Therapieentscheidung für oder gegen eine Therapie und dem Auftreten von allen weiteren unerwünschten Ereignissen bestand. Es konnte ebenfalls keinerlei Zusammenhang zwischen den einzelnen Medikamentengruppen und unerwünschten Wirkungen nachgewiesen werden.

Eine gleichermaßen gute Verträglichkeit von Medikamenten beschrieben auch MCLAUGHLIN et al., als sie die zuerst von der Auswertung der AMBITION-Studie ausgeschlossenen Patienten mit ≥ 3 kardiovaskulären Risikofaktoren innerhalb ihres Patientenkollektivs nachträglich

gezielt untersuchten. Die in diesem Fall eingesetzte Kombinationstherapie aus Ambrisentan und Tadalafil wurde von Patienten mit und ohne Risikofaktoren gleichermaßen gut vertragen (90). Auch im Rahmen des COMPERA-Registers berichteten OPITZ et al. von keinerlei unterschiedlicher Verträglichkeit von PDE5-Hemmern und ERA bei *typischen* und *atypischen* IPAH-Patienten. Sowohl Nebenwirkungen als auch Therapieversagen waren bei beiden Patientengruppen statistisch gleichermaßen ausgeprägt (2).

Mit den hier durchgeführten Berechnungen konnte nachgewiesen werden, dass – vereinbar mit der Literatur – die hier betreuten *atypischen* PAH-Patienten keinen Nachteil von einer spezifischen PAH-Therapie hatten. Im Gegenteil – im Hinblick auf die Vermeidung einer kardialen Dekompensation hatten sie diesbezüglich sogar einen Vorteil.

Jedoch sollte bedacht werden, dass die PAH-Patienten – *typische* sowie *atypische* –, die in PH-Zentren behandelt werden und dann für Studien rekrutiert werden beziehungsweise über Datenbanken in wissenschaftliche Auswertungen miteingehen, nicht immer repräsentativ für die Gesamtheit aller PAH-Patienten sind. Durch oftmals strenge Einschlusskriterien entsteht ein Selektionsbias, so dass die allgemeine Aussage, *atypische* PAH-Patienten würden ohne Einschränkung von einer gezielten PAH-Therapie profitieren, sorgsam geprüft werden sollte.

Unabhängig von der PAH-Subgruppe wurde in den Studien der letzten Jahre dargelegt, dass die gezielte PAH-Therapie ein wirksames Mittel gegen die kardiale Dekompensation darstellt (19,59). Dies ergab sich auch bei der hier durchgeführten Auswertung. *Atypische* Patienten hatten im hier vorliegenden Kollektiv zwar ein höheres Risiko, kardial zu dekomensieren, was die Verordnung einer PAH-Therapie für diese Gruppe sinnvoll erscheinen lässt. Jedoch stellt sich, wie oben erläutert, weiterhin die Frage, ob eine medikamentöse Therapie auch ohne Einschränkung für diese zu empfehlen ist.

Es bleibt eine Herausforderung, die richtige Vorgehensweise für PAH-Patienten mit zahlreichen Nebendiagnosen zu wählen. Wie bereits diskutiert, wird durch zunehmend viele Nebenerkrankungen der PAH-Patienten die zweifelsfreie Diagnose einer primären präkapillaren PH immer schwieriger. Patienten, die zwar sehr wahrscheinlich an einer PAH erkrankt sind, jedoch durch ihre umfangreichen Komorbiditäten auch Zweifel an dieser Verdachtsdiagnose aufkommen lassen, im korrekten Ausmaß zu behandeln (das heißt weder über- noch unterzutherepien) ist und bleibt ein Balanceakt. Gerade ältere, vorerkrankte Patienten werden in der Tendenz oft zurückhaltender mit spezifischen PAH-Medikamenten therapiert, besonders in Hinblick auf eine initiale oder sequenzielle Kombinationstherapie. Der

zeitgemäße Ansatz *hit hard and early* wird bei dieser Population oftmals weniger berücksichtigt (88).

Repräsentative Arbeiten können durch eine gezielte Untersuchung der PAH-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder weiteren Nebendiagnosen dazu beitragen, evidenzbasierte Medizin im Rahmen dieser Problematik zu ermöglichen. Gleichzeitig sollte auch die Komplexität dieser Fragestellung bedacht werden, da, wie oben dargestellt, eine klare Trennung zwischen *Medikamentennebenwirkung* und *Symptomatik der Grunderkrankung* nicht immer möglich ist.

4.1.4.3 Überleben

Die Art und Entscheidung über eine initiale gezielte PAH-Therapie war weder in der Gruppe aller Patienten noch innerhalb der Subgruppen mit *typischer* oder *atypischer PAH* signifikant mit der Prognose assoziiert. Patienten mit *atypischer PAH* hatten demnach durch einen nicht unmittelbaren Beginn einer spezifischen Therapie keinen Überlebensnachteil. Es wurde jedoch ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen *typischen* und *atypischen PAH*-Patienten ermittelt – unabhängig von einer Therapie. Durch die Cox-Regressionsanalyse wurde allerdings deutlich, dass das schlechtere Überleben nicht an der *atypischen PAH* per se lag, sondern am höheren Lebensalter ($HR = 1.059$) und dem männlichen Geschlecht ($HR = 2.056$). Diese beiden Faktoren wiederum waren signifikant mit der *atypischen PAH* assoziiert.

CHARALAMPOPOULOS et al. berichteten, dass Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zwar im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktoren etwas schlechter bei den 3-Jahres und 5-Jahres-Überlebensanalysen abschnitten, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Eine Adjustierung für demographische Parameter wurde nicht vorgenommen (55). Auch die Auswertung des COMPERA-Registers ergab fast identische 5-Jahres-Überlebenskurven bei Patienten mit *typischer IPAH* und *atypischer IPAH* (2). In einer weiteren Publikation im Rahmen von COMPERA wurden gezielt ältere Patienten > 65 Jahre mit IPAH untersucht. Hier zeigte sich in einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse ebenfalls das männliche Geschlecht als signifikanter Risikofaktor. Interessanterweise war dieser Prädiktor bei jüngeren Patienten (im Alter von 18 bis 65 Jahren) nicht signifikant (4) – im Gegensatz zu den hier untersuchten Patienten, bei denen der Faktor *Geschlecht* für die gesamte Kohorte als signifikant einzustufen war.

Dass Patienten mit spezifischer Therapie – sowohl *typische* als auch *atypische* – hier nicht ein deutlich besseres Überleben aufwiesen als Patienten ohne Therapie, ist am wahrscheinlichsten darin begründet, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur erfasst wurde, welche Therapie *initial* gewählt wurde. Die Patienten, die in den ersten Monaten nach Diagnosestellung also beispielsweise keine spezifische PAH-Therapie erhalten hatten, bekamen mehrheitlich bei der nachfolgenden Wiedervorstellung eine Therapie verordnet. Weiterhin wurde – gegebenenfalls in einem anschließenden Schritt – die Therapie auch häufig von einer Monotherapie leitliniengemäß auf eine Kombinationstherapie umgestellt, falls das Ansprechen auf die Therapie als nicht ausreichend eingeschätzt wurde. Da das Therapieregime von Mono- versus Kombinationstherapie aber nicht Teil der hier durchgeführten Auswertung war, kann die Fragestellung nach einem Einfluss dieser Therapieentscheidungen auf das Überleben in diesem Kontext nicht hinreichend beantwortet werden.

Zusammenfassend war das Überleben der Patienten im hier untersuchten Kollektiv signifikant durch die Faktoren Alter und Geschlecht beeinflusst. Beide dieser Faktoren waren wiederum mit der *atypischen PAH* assoziiert.

Der unabhängige Risikofaktor *männliches Geschlecht* wurde für die PAH im Allgemeinen schon bei GALL et al. 2017 für das PH-Register Gießen (91), bei ESCRIBANO-SUBIAS et al. 2012 für das spanische Register (9) sowie bei HUMBERT et al. 2010 für das französische Register (15) berichtet. Eine weitere Untersuchung und Evaluation dieses Risikofaktors und weiterer Einflussgrößen für das Überleben von *typischen* und insbesondere *atypischen* Patienten ist zu empfehlen.

Möchte man von diesen Erkenntnissen nun Empfehlungen ableiten, hilft ein Blick in die Literatur nur begrenzt. Aktuell existieren Richtlinien für den Phänotyp der *atypischen PAH* nur limitiert und vor allem nicht auf der Grundlage von randomisiert-kontrollierten Studien. In einer Zusammenfassung der Kölner Konsensus Konferenz 2016 empfahlen HOEPER et al. für diese Patienten initial eine spezifische PAH-Therapie. Diese soll zunächst als Monotherapie mit gegebenenfalls sequenzieller Kombinationstherapie erfolgen. Es wurde betont, dass diese Patienten jedoch in bisherigen Studien nicht eingeschlossen wurden beziehungsweise unterrepräsentiert waren und daher evidenzbasierte Empfehlungen nicht ausgesprochen werden können (3).

In Zusammenschau mit den hier vorliegenden Ergebnissen lässt sich jedoch vermuten, dass vor allem in PH-Zentren behandelte Patienten mit *atypischer PAH* zumindest bezogen auf ihre

akute Symptomatik und Belastbarkeit von einer spezifischen PAH-Therapie profitieren können. Ein langfristig positiver Effekt, wie ein signifikant längeres Überleben, konnte hier nicht nachgewiesen werden, allerdings auch kein langfristig negativer Effekt. Vor Einleitung einer Therapie sollte jedoch eine PH-LHD, vor allem eine PH-HFrEF¹⁶ sicher ausgeschlossen werden. In Studien wie ENABLE¹⁷, FIRST¹⁸ und weiteren wurde nämlich deutlich, dass eine spezifische PAH-Therapie für diese Patienten im besten Fall ohne eine Verbesserung der Symptomatik (51,52) und im schlimmsten Fall mit klinischer Verschlechterung, erhöhten Hospitalisierungsraten und teilweise sogar einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen kann (54,92–94).

4.2 Limitationen

Die gefundenen Ergebnisse müssen aufgrund einiger Limitationen mit Vorsicht interpretiert werden. Zunächst ist zu erwähnen, dass der Zeitraum der Beobachtung für die Analyse einer Entwicklung von Demographie und Nebenerkrankungen aufgrund methodischer Limitationen (Verfügbarkeit konsekutiver Daten erst ab 1.1.2005) vergleichsweise kurz gewählt werden musste. Kleinere zufällige Schwankungen konnten hier relativ stark ins Gewicht fallen. An dieser Stelle sollte auch erwähnt werden, dass im Jahr 2012 nur zwei Patienten am UKR mit PAH diagnostiziert wurden. Dies könnte durch eine Unterdokumentation oder durch eine strengere Differenzialdiagnostik begründet sein. Möglicherweise resultierten diese unregelmäßigen Diagnosezahlen in einer Unterschätzung von statistischen Ergebnissen besonders im Hinblick auf zeitliche Verläufe. Außerdem war die statistische Power durch die Größe der Stichprobe eingeschränkt. Kleine Effekte waren deshalb gegebenenfalls rechnerisch nicht nachweisbar.

Weiterhin muss anerkannt werden, dass die Retrospektivität sowie die Monozentrität dieser Studie nur eingeschränkte Aussagen und keine Verallgemeinerungen zulassen. Äußere Faktoren, die möglicherweise einen konfundierenden Einfluss auf die hier ausgewerteten Ergebnisse hatten, wurden außerdem nicht kontrolliert und erfasst. Dazu zählen zum Beispiel die Compliance der Patienten, individuelles gesundheitsschädigendes und gesundheitsförderndes Verhalten und weitere potentielle Störvariablen. Die Folge war eine mögliche Über- oder Unterschätzung der hier errechneten Ergebnisse.

¹⁶ PH-HFrEF = Pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

¹⁷ ENABLE = Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure

¹⁸ FIRST = Flolan International Randomized Survival Trial

Außerdem wurde im Rahmen der Datenerhebung nur erfasst, mit welcher Medikamentengruppe die Patienten therapiert wurden, nicht mit welchem Präparat. Wenn innerhalb einer Gruppe ein Wechsel stattfand, zum Beispiel von Sildenafil auf Tadalafil innerhalb der Gruppe der PDE5-Hemmer, wurde dies für die Analyse nicht berücksichtigt. Weiterhin wurden auch andere Medikamente abgesehen von einer PAH-Therapie, die die Patienten einnahmen, nicht in die Analyse mit aufgenommen. Resultierend daraus konnten Medikamenteninteraktionen nicht ausgeschlossen und unterschiedlich gute oder schlechte Verträglichkeit innerhalb einer pharmakologischen Gruppe nicht ausgewertet werden.

Im Rahmen der Analyse lag der Fokus außerdem auf kardiovaskulären Nebenerkrankungen. Pulmonale Komorbiditäten sowie Schilddrüsenerkrankungen und Niereninsuffizienz wurden zwar deskriptiv berichtet, gingen jedoch nicht weiter in die Auswertung mit ein, obwohl sich möglicherweise eine Relevanz sowohl für Effekte und Verträglichkeit der gezielten PAH-Therapie als auch für die Prognose ergeben würde.

Weiterhin konnten bei der hämodynamischen Auswertung die Daten der Echokardiographie-Untersuchung nicht sinnvoll mit ausgewertet werden, da die Datensätze in großem Umfang unvollständig waren. Auch Untersuchungen wie beispielsweise die NT-proBNP-Messungen oder der 6-Minuten-Gehtest wurden nicht lückenlos bei allen Patienten durchgeführt, so dass in die Analyse oftmals nicht alle Patientendatensätze miteinbezogen werden konnten.

Schließlich kann eine Fehlklassifikation als Gruppe 1 nach Nizza insbesondere in der Gruppe der *atypischen PAH* nicht vollends ausgeschlossen werden, da es noch keine allgemein anerkannte Definition der *atypischen PAH* gibt. Dies ist vor allem bei vielen Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen oder weiteren, insbesondere pulmonalen Erkrankungen der Fall. Eine falsche Zuordnung zu den PH-Gruppen könnte zur Verzerrung der Ergebnisse geführt haben und in einer Über- oder Unterschätzung dieser resultieren.

4.3 Ausblick

Um den zukünftigen Diskurs über den Phänotyp der *atypischen PAH* möglichst zielgerichtet zu gestalten, sollte soweit möglich eine einheitliche Definition dieser gefunden und benutzt werden, im besten Fall unterstützt durch zukünftige europäische Leitlinien. Besonderes Augenmerk sollte hier auf eine korrekte Klassifikation der Patienten gelegt werden sowie auf eine umfangreiche Evaluation von Vorerkrankungen und Risikofaktoren. Hier bietet sich bei initial nicht eindeutiger Differenzialdiagnostik eine stete Reevaluation im klinischen Verlauf an.

Die Frage, ob Patienten mit *atypischer PAH* von einer gezielten Medikation profitieren, ließe sich letztlich nur durch eine ausreichend große prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie belegen. An der Durchführung solcher Studien dürfte jedoch seitens der Industrie zumindest mit der bereits zugelassenen PAH-Medikation kein Interesse bestehen, da diese ja (wie beispielsweise durch Publikationen im Rahmen des COMPERA-Registers deutlich wird) bereits eingesetzt wird. In zukünftigen Studien sollten Patienten mit Komorbiditäten aber nach Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, um relevante Subgruppen analysieren zu können. Für den klinischen Alltag ist weiterhin, besonders bei *atypischen PAH*-Patienten, eine sehr sorgfältige Differenzialdiagnostik nach aktuellen Leitlinien zu fordern.

Zuletzt sei noch darauf hingewiesen, dass HOEPER et al. 2017 darlegten, der derzeitige Wissenstand erlaube keine klare und eindeutige Identifikation der Untergruppe *atypische PAH*. Für zukünftige Arbeiten sei die eher beschreibende Definition einer *PAH mit kardiovaskulären Risikofaktoren* sinnvoller. Denn sie scheine zum einen präziser und zum anderen weniger anfällig für Missverständnisse (57). Andererseits klammert diese Beschreibung Patienten mit pulmonalen Komorbiditäten aus, welche aber ebenfalls berücksichtigt werden sollten.

4.4 Schlussfolgerungen

Das Kollektiv von Patienten mit *atypischer PAH* am UKR war mit dem in der Literatur beschriebenen vergleichbar hinsichtlich Alter, Hämodynamik, Belastbarkeit sowie Verträglichkeit und Nutzen einer gezielten PAH-Medikation. Eine höhere Anzahl kardiovaskulärer Komorbiditäten war jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit assoziiert, nicht unmittelbar nach Diagnosestellung eine gezielte PAH-Therapie verordnet zu bekommen und eine kardiale Dekompensation zu erleiden. Auch ältere Patienten mit Komorbiditäten sollten nach der im Zentrum gestellten (Arbeits-)Diagnose PAH eine gezielte PAH-Medikation erhalten. Eine weitere Optimierung der Therapiestrategie von Patienten mit *atypischer PAH* sollte im Rahmen von multizentrischen, prospektiv randomisiert-kontrollierten Studien erfolgen.

5 Zusammenfassung

Einleitung und Ziel:

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) umfasst ein Kollektiv an Erkrankungen, die durch eine präkapilläre pulmonale Hypertonie mit erhöhtem PVR bei Ausschluss sekundärer Ursachen wie Lungenerkrankungen, chronischen Thrombembolien oder Linksherzerkrankungen definiert ist. In den letzten Jahren lässt sich ein neuer Phänotyp der idiopathischen PAH beobachten, welcher u.a. durch ein höheres Lebensalter bei Diagnose und eine erhöhte Anzahl an kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren gekennzeichnet ist. In der deutschsprachigen Literatur der letzten Jahre wird dieser Phänotyp als *atypische PAH* beschrieben.

Ziel dieser Dissertation ist eine weitere Untersuchung von Patienten mit *atypischer PAH* durch Vergleich mit *typischen* Patienten hinsichtlich Demographie, medikamentöser Therapie inklusive deren Ansprechen und Verträglichkeit sowie Überleben.

Material und Methoden:

In der klinikinternen Datenbank des Uniklinikums Regensburg wurden 132 Patienten mit der gesicherten Erstdiagnose einer PAH von 01.01.2005 bis 30.06.2017 identifiziert. Die *atypische PAH* wurde bei Vorliegen von mindestens drei (anamnestisch vorliegenden) Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen (Adipositas, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Koronare Herzkrankheit) definiert. Die Gruppen wurden hinsichtlich Demographie und Hämodynamik zum Diagnosezeitpunkt sowie Belastbarkeit, NT-proBNP, Auswahl und Anzahl einer gezielten PAH-Medikation, deren Verträglichkeit, Belastbarkeit, klinischer Symptomatik und Überleben verglichen.

Ergebnisse:

Das Patientenkollektiv der *atypischen PAH* war älter (69 ± 10 Jahre vs. 58 ± 15 Jahre, $p < .001$) und der Anteil weiblicher Patienten geringer (46.0 % vs. 69.5 %, $p = .010$) als bei *typischer PAH*. Hämodynamisch zeigten Patienten mit *atypischer PAH* niedrigere Werte für mPAP (43.3 ± 11.3 mmHg vs. 48.9 ± 13.8 mmHg, $p = .017$) und PVR (7.0 ± 3.2 WU vs. 10.8 ± 5.6 WU, $p < .001$) bei durchschnittlich höherem Wedge-Druck (10.5 ± 3.2 mmHg vs. 7.6 ± 3.0 mmHg, $p < .001$). Eine gezielte PAH-Medikation wurde initial häufiger bei *atypischen* Patienten

zurückgehalten (22 % vs. 12 %, $p > .05$). Patienten, welche nicht unmittelbar nach Erstdiagnose eine gezielte PAH-Medikation verordnet bekamen, hatten einen niedrigeren mittleren PVR (6.7 ± 2.5 vs. 9.9 ± 5.4 WU; $p < .001$) und eine höhere durchschnittliche Anzahl an Komorbiditäten (5 vs. 4 Nebendiagnosen, $p < .001$).

Sowohl der Nutzen, beispielsweise reflektiert in einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Gehstrecke, als auch die Verträglichkeit einer gezielten PAH-Therapie unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Initial unbehandelte Patienten hatten jedoch – bei nicht unterschiedlichem Überleben – ein signifikant höheres Risiko, eine kardiale Dekompensation zu erleiden ($\chi^2(1) = 6.197$, $p = .010$, OR = 3.5).

Patienten mit *atypischer PAH* zeigten unabhängig von der Therapie ein schlechteres medianes Überleben als Patienten mit *typischer PAH* (88 vs. 52 Monate, $p < .001$). Nach Adjustierung für Demographie und Hämodynamik waren jedoch nur die Faktoren Alter (HR = 1.059) und männliches Geschlecht (HR = 2.056) mit geringerem Überleben assoziiert.

Schlussfolgerung:

Das Kollektiv von Patienten mit *atypischer PAH* am UKR war mit dem in der Literatur beschriebenen vergleichbar hinsichtlich Alter, Hämodynamik, Belastbarkeit sowie Verträglichkeit und Nutzen einer gezielten PAH-Medikation. Eine höhere Anzahl kardiovaskulärer Komorbiditäten war jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit assoziiert, nicht unmittelbar nach Diagnosestellung eine gezielte PAH-Therapie verordnet zu bekommen und eine kardiale Dekompensation zu erleiden. Auch ältere Patienten mit Komorbiditäten sollten nach der im Zentrum gestellten (Arbeits-)Diagnose PAH eine gezielte PAH-Medikation erhalten. Eine weitere Optimierung der Therapiestrategie von Patienten mit *atypischer PAH* sollte im Rahmen von multizentrischen, prospektiv randomisiert-kontrollierten Studien erfolgen.

6 Abstract

Background:

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by a precapillary pulmonary hypertension and elevated pulmonary vascular resistance after exclusion of secondary causes for pulmonary hypertension such as chronic thromboembolic events, pulmonary or left heart diseases. Within the last couple of years, a new phenotype of idiopathic PAH has emerged characterized by higher age at diagnosis, a higher number of comorbidities and risk factors for left heart disease. This new phenotype was primarily described as *atypical PAH* especially in German literature and is by now referred to as *PAH with comorbidities*. The aim of this work was the investigation of patients with *atypical PAH* by comparing them with *typical PAH* patients regarding demographics, effects and tolerability of treatment as well as survival.

Methods:

Overall, 132 consecutive patients were diagnosed with PAH at University Medical Center Regensburg from 01/2005 to 06/2017 and were enrolled in our hospital database. They were labelled as *atypical PAH* if they had three or more risk factors for left heart disease (obesity, arterial hypertension, type 2 diabetes, atrial fibrillation, coronary artery disease) as comorbidities. We compared the two groups with respect to demographics and hemodynamics at baseline, choice of targeted therapy including tolerance and efficacy reflected by changes in exercise capacity, NT-proBNP, clinical symptoms and differences in survival.

Results:

Patients with *atypical PAH* were older (69 ± 10 years vs. 58 ± 15 years, $p < .001$) than *typical PAH* patients and less often female (46.0 % vs. 69.5 %, $p = .010$). Regarding hemodynamics, patients with *atypical PAH* showed lower mean mPAP (43.3 ± 11.3 mmHg vs 48.9 ± 13.8 mmHg, $p = .017$) and PVR (7.0 ± 3.2 WU vs 10.8 ± 5.6 WU, $p < .001$) but higher mean PAWP (10.5 ± 3.2 mmHg vs 7.6 ± 3.0 mmHg, $p < .001$). Initial targeted therapy was less often withheld from *typical* than *atypical* patients (12 % vs 22 %, $p > .05$). Patients who did not receive a targeted therapy immediately after diagnosis had a lower mean PVR (6.7 ± 2.5 WU vs 9.9 ± 5.4 WU, $p < .001$) and a higher median number of comorbidities (5 vs 4 comorbidities, $p < .001$). Even if there were no differences in survival, those without initial targeted treatment had a higher risk of cardiac decompensation during follow-up ($\chi^2(1) = 6.197$, $p = .019$, OR = 3.5).

There were no differences regarding benefit or tolerance of the prescribed medication between *atypical* and *typical* patients. However, *atypical PAH* patients showed a worse mean survival (52 vs 88 months, $p < .001$) regardless of the choice of therapy. After adjustment for demographic and hemodynamic parameters, only age (HR = 1.059) and male sex (HR = 2.056) remained significantly associated with survival in multivariate cox regression analysis.

Conclusion:

Patients with *atypical PAH* at our center were similar compared to the literature regarding age, hemodynamics and exercise capacity as well as tolerability and short-term efficacy of targeted PAH therapy. However, patients with a higher mean number of cardiovascular comorbidities were less likely to receive prescription of targeted medication immediately after diagnosis, which was associated with increased risk of cardiac decompensation on follow-up.

Therefore, also in elderly patients with comorbidities, targeted PAH therapy should not be withheld after the (working) diagnosis of PAH has been made at an expert center. For the further optimization of treatment strategies for *atypical PAH* patients multicentric, prospective randomized and controlled studies are needed.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1 Gewinnung der Stichprobe.....	11
Abbildung 2.2 Häufigkeitsverteilung: Erstdiagnosealter der Patienten mit PAH	12
Abbildung 3.1 Häufigkeitsverteilung: Jahr der Erstdiagnose im Beobachtungszeitraum	18
Abbildung 3.2 Häufigkeitsverteilung: Änderung der subjektiven Belastbarkeit.....	22
Abbildung 3.3 Scatterplot: Korrelation von mPAP und NT-proBNP %Soll zur Baseline (Ausschluss eines Patienten mit NT-proBNP = 15108.2 %Soll)	24
Abbildung 3.4 Scatterplot: Korrelation von Alter und mPAP	25
Abbildung 3.5 Kaplan-Meier-Kurve: Überleben aller Patienten (+ = zensierte Ereignisse, — = Überlebensfunktion)	28
Abbildung 3.6 Scatterplot: Einfluss des Erstdiagnosezeitpunkts auf das Alter.....	29
Abbildung 3.7 Häufigkeitsverteilung: Geschlecht und Zeitpunkt der Erstdiagnose	30
Abbildung 3.8 Boxplotdiagramm: Unterschiede des Erstdiagnosealters bei Patienten mit typischer und atypischer PAH	33
Abbildung 3.9 Häufigkeitsverteilung: Erstdiagnosealter von Patienten mit typischer und atypischer PAH	33
Abbildung 3.10 Boxplotdiagramm: Unterschiede des PAWP bei Patienten mit typischer und atypischer PAH...35	
Abbildung 3.11 Boxplotdiagramm: Unterschiede des mPAP bei Patienten mit typischer und atypischer PAH ...36	
Abbildung 3.12 Boxplotdiagramm: Unterschiede des PVR bei Patienten mit typischer und atypischer PAH.....36	
Abbildung 3.13 Boxplotdiagramm: Unterschiede des PVR bei spezifischer PAH-Medikation	44
Abbildung 3.14 Boxplotdiagramm: Gehstest-Differenzen abhängig von der Therapie bei Patienten mit typischer PAH.....48	
Abbildung 3.15 Boxplotdiagramm: Gehstest-Differenzen abhängig von der Therapie bei Patienten mit atypischer PAH	49
Abbildung 3.16 Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensanalyse abhängig von einer spezifischen PAH-Therapie.....55	
Abbildung 3.17 Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensanalyse der Patienten mit typischer PAH abhängig von einer spezifischen PAH-Therapie	56
Abbildung 3.18 Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensanalyse der Patienten mit atypischer PAH abhängig von einer spezifischen PAH-Therapie	56
Abbildung 3.19 Kaplan-Meier-Kurve: Überlebensanalyse der Patienten abhängig vom Status typische oder atypische PAH	57

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Aktualisierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach Nizza 2018	2
Tabelle 1.2 Hämodynamische Einteilung der pulmonalen Hypertonie.....	3
Tabelle 3.1 Nebendiagnosen	20
Tabelle 3.2 Häufigkeitsverteilung der WHO-Funktionsklassen.....	21
Tabelle 3.3 Deskriptive Statistik der Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests zu BL und V1	22
Tabelle 3.4 Deskriptive Statistik der hämodynamischen Parameter	24
Tabelle 3.5 PAH-Medikation BL.....	26
Tabelle 3.6 PAH-Medikation V1	26
Tabelle 3.7 Nebenwirkungen	27
Tabelle 3.8 Punktbiseriale Korrelationsanalyse: Statistische Zusammenhänge der Risikofaktoren für Linksherzerkrankungen und der atypischen PAH mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose	31
Tabelle 3.9 Übersicht: Baseline-Charakteristika der Patienten mit typischer und atypischer PAH.....	32
Tabelle 3.10 Kreuztabelle: Geschlechterverhältnis bei typischer und atypischer PAH (relative Häufigkeiten in Klammern).....	34
Tabelle 3.11 Mittelwertsunterschiede der hämodynamischen Parameter bei Patienten mit typischer und atypischer PAH.....	35
Tabelle 3.12 Kreuztabelle: Vaso-responderstatus und typische/atypische PAH (relative Häufigkeiten in Klammern).....	37
Tabelle 3.13 Mittelwertsunterschiede der Distanzen im 6-Minuten-Gehtest bei typischen und atypischen Patienten	38
Tabelle 3.14 NT-proBNP-Werte bei typischen und atypischen PAH-Patienten	39
Tabelle 3.15 Verteilung auf die WHO-FC und Änderung der subjektiven Belastbarkeit zu V1 bei typischen und atypischen PAH-Patienten	40
Tabelle 3.16 Kreuztabelle: spezifische PAH-Medikation und Geschlecht (relative Häufigkeiten in Klammern)	41
Tabelle 3.17 Kreuztabelle: spezifische PAH-Medikation und atypische PAH (Relative Häufigkeiten in Klammern).....	41
Tabelle 3.18 Zusammenhang zwischen gezielter PAH-Therapie und Nebendiagnosen	42
Tabelle 3.19 Charakteristika von typischen PAH-Patienten ohne initial spezifische Therapie	43
Tabelle 3.20 Mittelwertsunterschiede der hämodynamischen Parameter zwischen Patienten mit und ohne anschließende spezifische PAH-Therapie	44
Tabelle 3.21 Übersicht: Veränderung der Belastbarkeit und rechtsventrikulären Funktion bei V1 und Überleben in Abhängigkeit vom Erhalten einer spezifischen Therapie	46
Tabelle 3.22 Übersicht: Veränderung der Belastbarkeit und rechtsventrikulären Funktion bei V1 und Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer typischen oder atypischen PAH	47
Tabelle 3.23 Gehtestergebnisse zu V1 abhängig von der PAH-Therapie bei typischen und atypischen PAH- Patienten	47

Tabelle 3.24 Verbesserung der WHO-FC und der subjektiven zu V1 abhängig von der PAH-Therapie bei typischen und atypischen PAH-Patienten.....	50
Tabelle 3.25 NT-proBNP-Werte zu V1 abhängig von der PAH-Therapie bei typischen und atypischen PAH-Patienten	51
Tabelle 3.26 Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und der PAH-Therapie.....	53
Tabelle 3.27 Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und dem Vorliegen einer atypischen PAH.....	53
Tabelle 3.28 Abgesetzte Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen.....	54
Tabelle 3.29 Uni- und multivariate Cox-Regression zur Überlebensanalyse. Adjustierung für Demographie und Hämodynamik.	58

9 Literaturverzeichnis

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
2. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul;68(4):368–78.
3. Hoepfer M, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2016 Oct 19;141(S 01):S33–41.
4. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):871–80.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015;37(1):67–119.
6. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):306–22.
7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ V., Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Mar 14;30(1):104–9.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May;173(9):1023–30.
9. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012 Sep;40(3):596–603.
10. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1732–9.

11. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004 Feb;61(2):227–37.
12. Humbert M, Lau EMT, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in Therapeutic Interventions for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2014 Dec;130(24):2189–208.
13. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995 Jul 27;333(4):214–21.
14. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1425–36.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):156–63.
16. Montani D, Günther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 26;8(1):97.
17. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2010 Feb;137(2):376–87.
18. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):896–903.
19. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2008 Jun 10;117(23):3010–9.
20. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*. 2005 Mar 24;100(2):131–8.
21. Wharton J, Strange JW, Møller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibition in Human Pulmonary Artery Cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul;172(1):105–13.
22. George M, Jena A, Shanmugam E. Riociguat: Something new in pulmonary hypertension therapeutics? *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(1):3–6.

23. Lian T-Y, Jiang X, Jing Z-C. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Apr;11:1195–207.
24. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Aug;347(5):322–9.
25. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 1992 Jul 9;327(2):76–81.
26. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2005 Jun 14;111(23):3105–11.
27. Hill NS, Cawley MJ, Heggen-Peay CL. New Therapeutic Paradigms and Guidelines in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016 Mar;22(3-a Suppl):s3–21.
28. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States. *Chest.* 2011 Jan 1;139(1):128–37.
29. Rådegran G, Kjellström B, Ekmeahag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scand Cardiovasc J.* 2016 Jul 3;50(4):243–50.
30. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From the REVEAL Registry. *Chest.* 2012 Aug;142(2):448–56.
31. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):164–72.
32. McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec;68(22):2437–9.
33. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec;62(25):D100–8.
34. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar;53(13):1119–26.

35. Ramu B, Thenappan T. Evolving Concepts of Pulmonary Hypertension Secondary to Left Heart Disease. *Curr Heart Fail Rep*. 2016 Apr 17;13(2):92–102.
36. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2012 Sep;31(9):913–33.
37. Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1):S85–96.
38. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2018 Apr 24;137(17):1796–810.
39. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical Characteristics of Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Hear Fail*. 2011 May;4(3):257–65.
40. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Patients With Elevated Pulmonary Venous Pressure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2010 Jul;106(2):284–6.
41. Ben-Yehuda O, Rubin LJ. Pulmonary Hypertension Overlap Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul;68(4):379–81.
42. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical Features, Hemodynamics, and Outcomes of Pulmonary Hypertension Due to Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail*. 2013 Aug;1(4):290–9.
43. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinic. *Circulation*. 2016 Sep 27;134(13):e282–93.
44. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000 Oct 3;102(14):1718–23.
45. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, Pacher R, Schulze MR, Muntwyler J, et al. Acute

- hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1745–52.
46. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, Gottlieb SS, Hare JM, Slawsky MT, et al. Acute Endothelin A Receptor Blockade Causes Selective Pulmonary Vasodilation in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2000 Jun 27;101(25):2922–7.
 47. Chowdhury MA, Moukarbel G V., Gupta R, Frank SM, Anderson AM, Liu LC, et al. Endothelin 1 Is Associated with Heart Failure Hospitalization and Long-Term Mortality in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension. *Cardiology*. 2019 Sep 12;1–10.
 48. Porter TR, Taylor DO, Cygan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: Influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov;22(5):1418–24.
 49. Preston IR, Klinger JR, Houtchens J, Nelson D, Mehta S, Hill NS. Pulmonary Edema Caused by Inhaled Nitric Oxide Therapy in Two Patients With Pulmonary Hypertension Associated With the CREST Syndrome. *Chest*. 2002 Feb;121(2):656–9.
 50. Humbert M, Tre SM, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary Edema Complicating Continuous Intravenous Prostacyclin in Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5):1681–5.
 51. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail*. 2005 Feb;11(1):12–20.
 52. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quiza K, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul;364(9431):347–54.
 53. Vachiéry J-L, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutyra M, Lack G, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018 Feb 7;51(2):1701886.
 54. Kalra PR, Moon JCC, Coats AJS. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol*. 2002 Oct;85(2–3):195–7.
 55. Charalampopoulos A, Howard LS, Tzoulaki I, Gin-Sing W, Grapsa J, Wilkins MR, et al. Response to Pulmonary Arterial Hypertension Drug Therapies in Patients with

- Pulmonary Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk Factors. *Pulm Circ.* 2014 Dec;4(4):669–78.
56. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Oct 15;186(8):790–6.
 57. Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery J, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J.* 2017 Dec 23;38:2869–73.
 58. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained Pulmonary Hypertension in Elderly Patients. *Chest.* 2007 Jan;131(1):94–100.
 59. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin V V, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):834–44.
 60. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2. Auflage. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988.
 61. Ellis PD. *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results.* Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
 62. Field A. *Discovering statistics using SPSS.* 3. Auflage. Los Angeles: Sage Publications Ltd.; 2009.
 63. Rich S, Dantzker D, Ayres S, Bergofsky E, Brundage B, Detre K, et al. Primary Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med.* 1987 Aug 1;107(2):216.
 64. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky E, Brundage B, Detre K, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1;115(5):343–9.
 65. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Heart.* 1986 May 1;55(5):449–58.
 66. Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G, Azzola A, Geiser T, Schwerzmann M, et al. Long-Term Data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry. *Respiration.* 2015;89(2):127–40.

67. Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol.* 2016 Jan;203:612–3.
68. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec;62(25):D51–9.
69. Hoepfer MM, Simon R, Gibbs J. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur Respir Rev.* 2014 Dec;23(134):450–7.
70. Jang AY, Chung W. Current status of pulmonary arterial hypertension in Korea. *Korean J Intern Med.* 2019 Jul 1;34(4):696–707.
71. Khou V, Anderson JJ, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, et al. Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology.* 2020 Jan 30;1–9.
72. Saß A-C, Lampert T, Prütz F, Seeling S, Starker A, Kroll LE, et al. Gesundheit in Deutschland. *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis.* Berlin; 2015.
73. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015 Jul;386(9989):154–62.
74. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
75. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R, Lange C. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *J Heal Monit.* 2017;(2):1–120.
76. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S. 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *J Heal Monit.* 2017;2(1):57–63.
77. Neuhauser H, Diederichs C, Boeing H, Felix SB, Jünger C, Lorbeer R, et al. Bluthochdruck in Deutschland. Daten aus sieben bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien (1994–2012). *Dtsch Arztebl.* 2016;113(48):809–15.
78. Finger JD, Busch MA, Du Y, Heidemann C, Knopf H, Kuhnert R, et al. Time Trends in Cardiometabolic Risk Factors in Adults - Results from Three Nationwide German Examination Surveys From 1990–2011. *Dtsch Aerzteblatt Int.* 2016 Oct 21;(113):712–

- 9.
79. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;(389):37–55.
80. Shimony A, Fox BD, Afilalo J, Rudski LG, Hirsch A, Langleben D. Pulmonary Arterial Hypertension in the Elderly-Clinical Characteristics and Long-Term Survival. *Lung*. 2012 Dec 11;190(6):645–9.
81. Gerges M, Gerges C, Pistritto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, et al. Pulmonary hypertension in heart failure epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1234–46.
82. Berra G, Noble S, Soccia PM, Beghetti M, Lador F. Pulmonary hypertension in the elderly: a different disease? *Breathe*. 2016 Mar 14;12(1):43–9.
83. Rothbard N, Agrawal A, Fischer C, Talwar A, Sahni S. Pulmonary arterial hypertension in the elderly: Clinical perspectives. *Cardiol J*. 2018 Aug 29;
84. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arzteblatt*. 2003;100(50):A3314-21.
85. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem*. 2004 Oct;37(10):847–56.
86. Lang IM, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. *Eur Hear J Suppl*. 2019;21(Supplement_K):K21–8.
87. Pugh ME, Sivarajan L, Wang L, Robbins IM, Newman JH, Hemnes AR. Causes of pulmonary hypertension in the elderly. *Chest*. 2014;146(1):159–66.
88. Campean IA, Lang IM. Treating pulmonary hypertension in the elderly. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;
89. Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Oct;Volume 14:253–64.
90. Mclaughlin V, Galie N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani HA, Hoeper M, et al. A

Comparison Of Characteristics And Outcomes Of Patients With Atypical And Classical Pulmonary Arterial Hypertension From The Ambition Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:A2196.

91. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Hear Lung Transplant.* 2017 Sep;36(9):957–67.
92. Kido K, Coons JC. Efficacy and Safety of the Use of Pulmonary Arterial Hypertension Pharmacotherapy in Patients with Pulmonary Hypertension Secondary to Left Heart Disease: A Systematic Review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2019 Sep 4;phar.2314.
93. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiade M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997 Jul;134(1):44–54.
94. Berthelot E, Bailly MT, Hatimi S El, Robard I, Rezgui H, Bouchachi A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017 Jun 15;110(6–7):420–31.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Meinen Doktorvater PD Dr. Tobias Lange danke ich für die außergewöhnlich gute Betreuung, viele unterstützende Anregungen, fachlichen Rat, Geduld und Hilfsbereitschaft und die Möglichkeit, diese Promotion mit seiner Hilfe zu einem runden Abschluss zu bringen.

Lisa Meyer, Vanessa Gratton und Marie Mayer danke ich für die aufmerksame und hilfreiche Durchsicht der Arbeit.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten, mich jederzeit unterstützten und mir stets mit einem offenen Ohr, Rat und Tat zur Seite standen.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Katja Mayer
Geburtstag	11.10.1993
Geburtsort	Regensburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

2000 – 2004	Gerhardinger Grundschule, Regensburg
2004 – 2012	Albrecht-Altendorfer-Gymnasium, Regensburg
2012	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

2012 – 2014	Vorklinisches Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg
2014	1. Staatsexamen
2014 – 2019	Klinisches Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg
2016	Beginn der Promotion an der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, bei PD. Dr. Tobias Lange
2018	2. Staatsexamen
2019	3. Staatsexamen
2019	Approbation als Ärztin