

Eisenmangel und seine prognostische Bedeutung bei der pulmonalen Hypertonie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Josna Kohli

aus Bonn

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dirk Skowasch
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung.....	8
1.1 Die pulmonale Hypertonie	8
1.1.1 Definition und klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.....	9
1.1.2 Epidemiologie.....	13
1.2 Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH).....	15
1.2.1 Definition und Klassifikation der PAH	15
1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie der PAH.....	17
1.3 Pulmonale Hypertonie (PH) assoziiert mit Linksherzerkrankungen (PH-LHD).....	18
1.3.1 Definition und Ätiologie der PH-LHD	18
1.3.2 Pathophysiologie der PH-LHD.....	19
1.4 PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie.....	20
1.4.1 Definition und Ätiologie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).....	20
1.4.2 Definition und Ätiologie der Lungenfibrose.....	20
1.4.3 Definition und Pathophysiologie der COPD/Lungenfibrose-induzierten PH	21
1.5 PH assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion	22
1.5.1 Definition und Ätiologie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH).....	22
1.5.2 Pathophysiologie der CTEPH-bedingten PH	23
1.6 Einfluss der PH auf die Rechtsherzfunktion	24
1.7 Symptomatik der PH.....	26
1.8 Diagnostik der PH.....	27
1.8.1 Generelle diagnostische Algorithmen.....	27
1.8.2 Fragebogen zum Gesundheitszustand	30
1.8.3 Fatigue Score	32
1.9 Prognose der PH	32
1.10 Therapeutische Algorithmen bei PH	35
1.11 Eisenhaushalt und Eisenmangel	40
1.12 Eisenmangel bei pulmonaler Hypertonie	44
1.13 Ziel der Studie.....	45

2.	Material und Methoden	47
2.1	Studiendesign und ethische Aspekte.....	47
2.2	Studienkollektiv	47
2.2.1	Einschlusskriterien und Rekrutierung	47
2.2.2	Ausschlusskriterien	48
2.2.3	Charakterisierung des Eisenstatus und Eisensubstitution.....	48
2.3	Untersuchungsprotokoll	49
2.3.1	Apparative und funktionelle Diagnostik	49
2.3.2	Laborchemische Untersuchungen.....	50
2.3.3	Erfassung der Lebensqualität und Fatigue	51
2.4	Statistische Datenanalyse	51
3.	Ergebnisse	52
3.1	Analyse der Gesamtkohorte	52
3.1.1	Deskriptive Statistik	52
3.1.2	Eisentherapie und Laborparameter	56
3.1.3	6-Minuten-Gehtest und funktionelle Verbesserungen	60
3.1.4	Lebensqualität und Fatigue Score.....	60
3.1.5	Lungenfunktionstest und Echokardiographie	60
3.2	PH-Subgruppenanalyse.....	61
4.	Diskussion	67
4.1	Rekapitulation der Ergebnisse	67
4.2	Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz.....	67
4.3	Stärken und Limitationen	72
4.4	Klinische Implikationen und Ausblick auf weitere Therapieansätze	72
4.5	Schlussfolgerung	74
5.	Zusammenfassung	75
6.	Abbildungsverzeichnis	76
7.	Tabellenverzeichnis	77
8.	Literaturverzeichnis	80

9.	Erklärung zum Eigenanteil.....	95
10.	Veröffentlichungen	96
11.	Danksagung	97

Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-Minuten-Gehtest
BMI	Body-Mass-Index
BMP	Bone morphogenetic protein
BNP	Brain natriuretic peptide
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex
CLD.....	Chronische Lungenerkrankungen
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CpcPH	Kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie
CT	Computertomographie
CTEPH.....	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DFO	Deferoxamin
DLCO.....	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
eNOS.....	Endotheliale NO-Synthase
ERS/ESC	European Society of Cardiology/European Respiratory Society
ET-1	Endothelin-1
ETA.....	Endothelin
ETB-Rezeptor	Endothelin-B-Rezeptor
FCM.....	Eisencarboxymaltose
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HRQoL.....	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
HZV.....	Herzzeitvolumen
IL-6.....	Interleukin-6
IL6R	Interleukin-6-Rezeptor
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IpcPH.....	Isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose
JAK2	Janus Kinase 2
LA	Linker Vorhof
LHD.....	Linksherzerkrankung

LV	Linksventrikulär
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PDE5	Phosphodiesterase-5
PE	Akute Lungenembolie
PGI ₂	Prostazyklin
PH	Pulmonale Hypertonie
PH-LHD	Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen
PVR	Pulmonal-vaskulärer Widerstand
RHK	Rechtsherzkatheteruntersuchung
RV	Rechtsventrikulär
sGC	Lösliche Guanylatzyklase
sPAP	Systolischer Pulmonalarteriendruck
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TAPSE	Systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene
TfR2	Transferrin-Rezeptor 2
TGF	Transforming Growth Factor
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Die pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (pulmonary hypertension; PH) beschreibt einen hämodynamischen Zustand mit krankhaft erhöhten Druckverhältnissen in den Pulmonalgefäßen aufgrund komplexer und verschiedener Pathologien (Simonneau et al., 2019). Die PH geht mit einer schlechten Prognose einher und ist charakterisiert durch erhöhte Morbidität und Mortalität (Hendriks et al., 2022). Trotz gezielter Therapien sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt und die PH gilt bislang als nicht heilbar. Neben der hohen Sterblichkeitsrate leiden PH-Patienten unter den Folgen von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Komorbiditäten, die die Morbidität verstärken und die Prognose bei PH weiter verschlechtern (Sarzyńska et al., 2021).

In den pulmonalen Gefäßen herrscht physiologischerweise ein niedrigerer Blutdruck und pulmonaler Gefäßwiderstand im Vergleich zum systemischen Kreislauf. Studien von Kovacs et al. haben gezeigt, dass in den Pulmonalarterien ein mittlerer pulmonalarterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure; mPAP) von $14 \pm 3,3$ mmHg vorliegt, der unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Körperposition ist (Kovacs et al., 2009). Verschiedene Pathologien können zu einer chronischen Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands (pulmonary vascular resistance; PVR) und damit des Blutdrucks in der pulmonalen Zirkulation führen. PH ist die gemeinsame Folge verschiedener Pathologien und kann zu einer chronischen Rechtsherzbelastung und -insuffizienz führen, die unbehandelt letztendlich tödlich verlaufen kann (Rosenkranz et al., 2020). Die erhöhten Druckverhältnisse in den Lungenarterien führen zu einer gestörten Blutzirkulation und einer Überbelastung des rechten Ventrikels, der gegen einen erhöhten Widerstand arbeiten muss. Dies resultiert in einer chronischen Rechtsherzbelastung, die zu einer Rechts Herzinsuffizienz und im Falle einer Dekompensation zum Tod führen kann (Rosenkranz et al., 2020). Der Sauerstoffverbrauch des rechten Herzens ist bei PH erhöht, da das rechte Herz mehr Kraft aufwenden muss, um das Blut gegen den erhöhten pulmonalvasculären Widerstand zu pumpen. Weitere Folgen der PH sind Durchblutungsstörungen in der Lunge und eine verminderte Sauerstoffaufnahme, die zu Dyspnoe führen kann

(Sarzyńska et al., 2021). Die PH kann mit einem Eisenmangel assoziiert sein (Rhodes et al., 2011a), der das Sauerstoffangebot weiter reduziert und damit die Morbidität von PH-Patienten negativ beeinflussen kann. In jüngster Zeit wurde Eisenmangel als eine eigenständige nicht-kardiovaskuläre Komorbidität bei PH anerkannt (Babitt, 2019). Diese Erkenntnis eröffnet therapeutische Möglichkeiten, die Prognose von PH-Patienten zu verbessern. Daher nimmt ein möglicher Eisenmangel in der klinischen Praxis eine zunehmende bedeutende Rolle ein.

1.1.1 Definition und klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die Definition der PH befindet sich im Wandel. Gemäß der European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ERS/ESC)-Leitlinie von 2022 wird die PH durch eine Erhöhung des mPAP > 20 mmHg definiert, gemessen mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) in Ruhe (Humbert et al., 2022). Anhand der Druckverhältnisse im Kapillarbett vor den Alveolen in der Lunge kann zwischen präkapillärer und postkapillärer PH unterschieden werden. Zur Unterscheidung von präkapillärer PH und postkapillärer PH wird der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP) und PVR bestimmt, wobei ein PAWP ≤ 15 mmHg zusammen mit einem PVR > 2 Wood-Einheiten (WE) eine präkapilläre PH und ein PAWP > 15 mmHg eine postkapilläre PH definiert. Die postkapilläre PH kann weiter unterteilt werden in die isoliert postkapilläre PH (IpcPH) bei einem PVR ≤ 2 WE und in die kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH) bei einem PVR > 2 WE. Eine präkapilläre PH liegt bei den klinischen Gruppen 1, 3, 4 und 5 vor, während die postkapilläre PH durch die klinischen Gruppen 2 und 5 repräsentiert wird (Tabelle 1) (Rosenkranz et al., 2020).

Tab. 1: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie – ESC/ERS-Leitlinie (2022) (modifiziert nach Humbert et al., 2022). mPAP: Mittlerer pulmonalarterieller Druck; PAWP: Pulmonalarterielle Verschlussdruck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand

Definitionen	ESC/ERS Leitlinien 2022	Klinische Gruppen
Pulmonale Hypertonie	mPAP > 20 mmHg	Alle Gruppen
Präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WE	Gruppen 1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH		Gruppe 2,5
Isoliert postkapilläre PH (IpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WE	
Kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WE	
Belastungsabhängige PH	mPAP/HZV Steigung zwischen Ruhe und Belastung > 3 mmHg/l/min	

Die klinische Klassifikation wird anhand der Ätiologie der PH in 5 Gruppen vorgenommen: 1) Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH); 2) PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen; 3) PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie; 4) PH infolge von pulmonalarterieller Obstruktion (z. B. chronisch thromboembolische PH [CTEPH]); und 5) PH bei unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus (Maron und Galiè, 2016; Simonneau et al., 2019).

Die aktuelle klinische Klassifikation der PH basiert auf der erweiterten Nizza-Klassifikation von 2018, welche auf der 6. Weltkonferenz vorgestellt wurde und die Nizza-Klassifikation

von 2013 ablöste (Galiè et al., 2019a; Humbert et al., 2022). Die Einteilung erfolgt anhand von klinischen Erscheinungsformen, hämodynamischen Charakteristika, pathophysiologischen Zusammenhängen und therapeutischen Gemeinsamkeiten der PH in fünf klinische Gruppen, wie in Tabelle 2 dargestellt (Humbert et al., 2022). In der Praxis ist es schwierig, eine einzige Ursache für die PH zu identifizieren, insbesondere bei Patienten mit sich überschneidenden Risikofaktoren für Herz- und Lungenparenchymerkrankungen. Nichtsdestotrotz ist die Therapie je nach klinischer Gruppe der PH sehr unterschiedlich, und eine unangemessene Behandlung ist häufig und potenziell schädlich (Maron und Ryan, 2019). Daher ist es wichtig mit den geeigneten Schritten zur Unterscheidung der PAH von anderen Formen der PH vertraut zu sein.

Tab. 2: Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach Humbert et al., 2022).

1	<p>Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)</p> <p>1.1 Idiopathische PAH (IPAH)</p> <p>1.1.1 Nicht-Responder bei Vasoreaktivitätstestung</p> <p>1.1.2 Akute Responder bei Vasoreaktivitätstestung</p> <p>1.2 Hereditäre PAH (HPAH)</p> <p>1.3 Medikamenten- oder Toxin-induzierte PAH (DPAH)</p> <p>1.4 PAH assoziiert mit:</p> <p>1.4.1 Bindegewebserkrankungen</p> <p>1.4.2 HIV-Infektion</p> <p>1.4.3 Portaler Hypertension</p> <p>1.4.4 Angeborenen Herzfehlern</p> <p>1.4.5 Schistosomiasis</p> <p>1.5 PAH mit offensichtlichen Hinweisen auf eine pulmonalvenöse/kapilläre Beteiligung (PVOD = pulmonale veno-okklusive Erkrankung / PCH= Pulmonale kapilläre Hämangiomatose)</p> <p>1.6 Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN)</p>
2	<p>PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen</p> <p>2.1 Herzinsuffizienz:</p> <p>2.1.1 mit erhaltener Ejektionsfraktion</p> <p>2.1.2 mit reduzierter oder leicht reduzierter Ejektionsfraktion</p> <p>2.2 Valvuläre Erkrankungen</p> <p>2.3 Angeborene/erworbene kardiovaskuläre Anomalien, die zu einer postkapillären PH führen</p>

3	PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie 3.1 Obstruktive Lungenerkrankung oder Emphysem 3.2 Restriktive Lungenerkrankung 3.3 Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktiven Muster 3.4 Hypoventilationssyndrome 3.5 Hypoxie ohne Lungenerkrankung 3.5 Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen
4	PH infolge von pulmonalarterieller Obstruktion 4.1 Chronisch thromboembolische PH (CTEPH) 4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen
5	PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus 5.1 Hämatologische Erkrankungen 5.2 Systemische Erkrankungen 5.3 Stoffwechselerkrankungen 5.4 Chronisches Nierenversagen mit oder ohne Hämodialyse 5.5. Pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie 5.6 Fibrosierende Mediastinitis

Die klinische Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie verfolgt nach wie vor den allgemeinen Zweck, klinische Zustände, die mit der pulmonalen Hypertonie assoziiert sind, anhand ähnlicher pathophysiologischer Mechanismen, klinischer Darstellung, hämodynamischer Charakteristika und therapeutischer Behandlungsansätze zu kategorisieren. Die fünf klinischen Gruppen der pulmonalen Hypertonie umfassen unterschiedliche Ätiologien und klinische Präsentationen. Gruppe 1 beinhaltet die PAH, die verschiedene Subgruppen wie die idiopathische, hereditäre, Medikamenten- oder Toxin-induzierte PAH oder die PAH in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen umfasst. Gruppe 2 beinhaltet die PH infolge von Linksherzerkrankungen, beispielsweise bei Linksherzinsuffizienz, linkskardialen Vitien oder angeborenen/erworbenen kardiovaskulären Anomalien. Gruppe 3 umfasst die PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, wie zum Beispiel bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Lungenfibrose. Gruppe 4 beinhaltet die PH infolge von pulmonalarterieller Obstruktion, wie bei der CTEPH. Schließlich bezieht sich Gruppe 5 auf PH-Formen mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus, wie bei bestimmten hä-

matologischen, systemischen oder metabolischen Erkrankungen (Humbert et al., 2022). Einer PH-gezielten Therapie lassen sich die PAH und die CTEPH zuführen (Hoepfer et al., 2017a).

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der PH liegt bei etwa 1 % der globalen Population (Humbert et al., 2022). Jüngste Registerdaten aus Industrieländern weisen auf eine Inzidenz bzw. Prävalenz der PAH von etwa 6 bzw. 48–55 Fällen pro Million Erwachsene hin (Humbert et al., 2022; Leber et al., 2021). Aktuelle Daten aus den USA und Europa deuten darauf hin, dass die PAH häufig bei Patienten ≥ 65 Jahren diagnostiziert wird, da diese oft kardiovaskuläre Begleiterkrankungen aufweisen (Humbert et al., 2022; Lau et al., 2017). Weltweit ist die Linksherzinsuffizienz die häufigste Ursache für eine PH (Hoepfer et al., 2016a). Lungenerkrankungen, insbesondere die COPD, sind die zweithäufigste Ursache (Hoepfer et al., 2016a). Das demografische Profil hat sich seit der ursprünglichen Beschreibung der Erkrankung verändert, wobei jüngere Frauen im gebärfähigen Alter als prototypische Patienten mit idiopathischer PAH im Vordergrund standen. Diese epidemiologische Verschiebung spiegelt zum Teil eine breitere Berücksichtigung von PAH-Risikofaktoren wider, einschließlich PAH in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen, Lebererkrankungen und anderen altersbedingten Komorbiditäten. Darüber hinaus dürfte die stärkere Sensibilisierung der Kliniker für die Unterschiede in der Epidemiologie der PAH im Vergleich zu früher verantwortlich sein (Maron und Ryan, 2019).

Die Prävalenz der PAH ist nach wie vor überwiegend weiblich, obwohl das Geschlechterverhältnis bei älteren Patienten ausgeglichen ist. Insgesamt sprechen Männer, die eine schwerere hämodynamische Störung aufweisen, weniger gut auf die heutige PH-gezielte medikamentöse Therapie an als Frauen (Ventetuolo et al., 2014). Zu berücksichtigen ist, dass viele epidemiologische Daten aus den USA stammen, wobei der Methamphetaminkonsum dort wesentlich höher ist und einen zunehmenden Einfluss auf die epidemiologischen Daten nimmt (Zamanian et al., 2018).

Die PAH ist insgesamt eine seltene Krankheit (Leber et al., 2021). Die Epidemiologie der PH – abgesehen von der Gruppe 1 – ist weitgehend unbekannt und basiert auf Schätzungen. Es wird jedoch angenommen, dass Inzidenz und Prävalenz von PH bei Erwachsenen insgesamt zunehmen. Gruppe 2 und 3 bilden dabei die häufigsten und tödlichsten Formen der PH (Lange et al., 2020). Während das Alter für die Diagnose der typischen PH zwischen 20 und 30 Jahren liegt, werden zunehmend ältere Patienten diagnostiziert, die eine schlechtere Prognose haben (Leber et al., 2021). Hinsichtlich der PH-Gruppe 2 ist die postkapilläre PH, ob isoliert oder in Kombination mit einer präkapillären Komponente, eine häufige Komplikation, insbesondere bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), die mindestens 50 % dieser Patienten betrifft (Humbert et al., 2022; Rosenkranz et al., 2016a). Die Prävalenz der PH nimmt mit der Schwere der linkskardialen Klappenerkrankungen zu und PH kann bei 60–70 % der Patienten mit schwerer und symptomatischer Mitralklappenerkrankung und bei bis zu 50 % derjenigen mit symptomatischer Aortenklappenstenose gefunden werden.

Obwohl der PAH in klinischen Studien große Aufmerksamkeit gewidmet wird, sind die postkapillären PH und die präkapilläre PH aufgrund einer obstruktiven Lungenerkrankung in den Industrieländern die bei weitem häufigsten PH-Subtypen (Lange et al., 2020). Die Daten zur Prävalenz der PH-Gruppe 2 und 3 variieren stark je nach Studiendesign, Diagnosemodalität und Patientenauswahl, insbesondere im Hinblick auf das Stadium der Grunderkrankung bei Patienten mit primärer Linksherz- oder Lungenerkrankung. Einigen Schätzungen zufolge beträgt die Prävalenz der PH 50 % bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer (LV) Ejektionsfraktion und 80 % bei Patienten mit HFpEF. Etwa 90 % der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung weisen einen mPAP > 20 mmHg auf, obwohl nicht bekannt ist, wie viele dieser Patienten die heutige Definition der präkapillären PH auf Grundlage eines PVR > 2,0 WE erfüllen. In ähnlicher Weise wird ein mPAP \geq 25 mmHg bei 15 % der Patienten mit leichter idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) und bei zwei Dritteln der Patienten mit schwerer IPF angegeben (Kovacs et al., 2019). Eine Meta-Analyse legt nahe, dass die kumulative Inzidenz der CTEPH bei Patienten, die in der klinischen Praxis nach einer überstandenen akuten Lungenembolie behandelt werden, zwischen 0,5 (Bevölkerungsebene) und 3 % liegt (Ende-Verhaar et al., 2017). Die Daten zur Prävalenz der CTEPH sind jedoch weniger eindeutig,

da viele Risikopatienten nicht angemessen auf CTEPH untersucht werden, insbesondere außerhalb von spezialisierten Zentren (Maron et al., 2013).

1.2 Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

1.2.1 Definition und Klassifikation der PAH

Die PAH (PH-Gruppe 1) ist durch den Verlust und die obstruktive Umgestaltung der Pulmonalarterie gekennzeichnet. Die PAH zeichnet sich durch eine präkapilläre PH aus, die durch einen mPAP > 20 mmHg, einen PAWP ≤ 15 mmHg und einen PVR > 2 WE definiert ist (Humbert et al., 2022). Die chronische Erhöhung des PVR kann zu einer fortschreitenden rechtsventrikulären (RV) Dysfunktion führen (Rosenkranz und Preston, 2015). Bei Vorliegen einer RV-Dysfunktion kann der Druck im rechten Vorhof ansteigen und der Herzindex sinken. Die PAH kann weiter in 7 Untergruppen eingeteilt werden: idiopathische PAH (Gruppe 1.1), hereditäre PAH (Gruppe 1.2), medikamenten- und toxininduzierte PAH (Gruppe 1.3), PAH im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen wie Bindegewbserkrankungen, HIV-Infektion, portaler Hypertonie und angeborenen Herzerkrankungen (Gruppe 1.4), PAH mit offensichtlichen Hinweisen auf eine pulmonalvenöse/kapilläre Beteiligung (Gruppe 1.5) und persistierende PH beim Neugeborenen (Gruppe 1.6) (Humbert et al., 2022).

Die Demographie von Patienten mit PAH hat sich im Laufe der Zeit verändert. Registerdaten aus Deutschland, der Schweiz und Schweden zeigen, dass das Durchschnittsalter neu diagnostizierter PAH-Patienten zuletzt bei etwa 65 Jahren oder höher lag, während das Alter in international abgeschlossenen Studien bei 50 Jahren oder weniger lag (Galiè et al., 2015; Hoeper et al., 2016b; Mueller-Mottet et al., 2015; Pulido et al., 2013; Rådegran et al., 2016). Die in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten entsprechen in Deutschland nicht vollständig denen, die in der Praxis vorkommen. In der Praxis steigt die Patientenzahl älterer Patienten mit PAH und Risikofaktoren, während in praktisch allen kontrollierten Studien zur PAH-Therapie jüngere Patienten mit einer typischen PAH eingeschlossen wurden (Hoeper et al., 2016b). Ältere Patienten mit PAH weisen häufig mehrere Komorbiditäten auf und teilen klinische Merkmale von Patienten mit Linksherz- oder

Lungenerkrankungen (Opitz et al., 2016). Des Weiteren ist die Prognose bei älteren Patienten mit Komorbiditäten schlechter als bei jüngeren Patienten (Galiè et al., 2019b). Daher kann eine weitere Unterteilung in Bezug auf die Phänotypisierung durchgeführt werden. In diesem Zusammenhang beschloss bereits die Kölner Konsensus Konferenz 2016 in Anlehnung an die europäischen Leitlinien zur Vereinfachung der komplexen gezielten medikamentösen Therapiestrategie entsprechend einer Phänotypisierung der PAH-Patienten (Rosenkranz et al., 2016b). Man unterscheidet eine „typische PAH“ bei Patienten, die meist jünger sind und keine relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen aufweisen, von einer „atypischen“ PAH mit überwiegend älteren Patienten mit relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen. Die Kriterien für die unterschiedlichen Phänotypen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tab. 3: Unterschiedliche Phänotypen von Patienten, die die Diagnosekriterien für idiopathische pulmonale Hypertonie erfüllen, aber klinisch relevante kardiopulmonale Komorbiditäten aufweisen (modifiziert nach Hoeper et al., 2017a; basierend auf Rosenkranz et al., 2016b). BMI, Body-Mass-Index; CT, Computertomographie; DLCO, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; PAH, pulmonalarterielle Hypertonie; PH, pulmonale Hypertonie

Parameter	Kriterien
Hämodynamisches Profil	Wie bei den anderen Formen der PAH, d. h. präkapillare PH mit erhöhtem pulmonalen Gefäßwiderstand
Phänotypische Merkmale	Häufig, aber nicht ausschließlich ältere Patienten; Risikoprofil und Komorbiditäten wie bei Patienten mit Linksherz- oder Lungenerkrankungen
Linksherz-Phänotyp	<p>≥ 3 der folgenden Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie - Koronare Herzkrankheit - Diabetes mellitus - Fettleibigkeit (BMI > 30 kg/m²) <p>Andere Merkmale (einschließlich Vergrößerung des linken Vorhofs, Vorhofflimmern)</p>

Pulmonaler Phänotyp	Normale oder fast normale Körperplethysmographie Thorax-CT ohne klinisch relevante Anomalien des Lungenparenchyms - DLCO < 45 % des vorhergesagten Wertes - Ausgeprägte Hypoxämie
---------------------	--

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie der PAH

PAH kann idiopathisch oder sekundär zu verschiedenen Erkrankungen auftreten. Unabhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie weisen die Patienten jedoch ähnliche pathologische Veränderungen auf, zu denen eine erhöhte Kontraktilität der Lungenarterien, eine endotheliale Dysfunktion, Remodellierung und Proliferation sowohl der Endothel- als auch der glatten Muskelzellen sowie In-situ-Thromben der pulmonalvaskulären Strombahn gehören (Tuder et al., 2013). Das physiologische Ergebnis dieser Störungen ist ein Teilverschluss kleiner Lungenarterien, der zu einem erhöhten PVR, erhöhten pulmonalarteriellen Druck, anschließendem rechtsventrikulären Versagen und Tod führen kann (Tuder et al., 2013).

Diese fortschreitenden pulmonalen Gefäßdefekte werden durch die Störung von drei wichtigen Signalwegen verursacht: Stickstoffmonoxid (NO), Prostazyklin (PGI₂) und Endothelin-1 (ET-1) (Budhiraja et al., 2004). Im Allgemeinen wird die PAH durch eine gestörte Vasodilatation aufgrund einer verminderten PGI₂-Produktion (Cyclooxygenase-2-Dysregulation) und einer gestörten Funktion der endothelialen NO-Synthase (eNOS) verursacht, mit gleichzeitigen vasokonstriktorisches und mitogenen Wirkungen eines hochregulierten ET-1-Signalsystems (Budhiraja et al., 2004; Giaid und Saleh, 1995). Ein besseres Verständnis dieser drei Signalwege hat zu einer raschen Entwicklung der Menge und Wirksamkeit gezielter pharmakologischer Therapien für die PAH geführt.

Es wird angenommen, dass eine endotheliale Dysfunktion den Prozess der exzessiven Gefäßverengung, Entzündung und des unkontrollierten Zellwachstums initiieren kann (Hassoun, 2021). Die genauen Ursachen und zugrundeliegenden Mechanismen, die für die Dysfunktion des Lungenendothels bei PAH verantwortlich sind, sind jedoch noch nicht

vollständig geklärt (Humbert et al., 2019). Bei PAH liegt der Fokus insbesondere auf angioproliferativen Prozessen in der Pulmonalarterie. Die Endotheldysfunktion führt zu einer Modulation des Gefäßtonus, wobei Vasokonstriktion überwiegt, bedingt durch ein Ungleichgewicht von endothelialen vasoaktiven Mediatoren (Humbert et al., 2019). Im Kontext der PAH ist das ET1 verstärkt vorhanden, welches entweder an den Endothelin (ETA)-Rezeptor bindet, was eine Vasokonstriktion der glatten Muskelzellen und Zellproliferation auslöst, oder an den Endothelin-B-Rezeptor (ETB-Rezeptor), der Vasodilatation und Anti-Proliferation bewirkt (Hassoun, 2021). Demgegenüber sind bei PAH die Expression und Funktion der Prostacyclin- und NO-Signalwege vermindert, was zu einer Abnahme von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) führt, die als Botenstoffe für Gefäßerweiterung und Antiproliferation verantwortlich sind (Hassoun, 2021). Diese drei pathologischen Signalwege tragen zum Fortschreiten der obstruktiven proliferativen Veränderungen der distalen Lungenarterien bei.

1.3 Pulmonale Hypertonie (PH) assoziiert mit Linksherzerkrankungen (PH-LHD)

1.3.1 Definition und Ätiologie der PH-LHD

PH aufgrund von Linksherzerkrankungen (PH-LHD) (Gruppe 2) tritt als Reaktion auf einen Anstieg des Drucks im linken Vorhof (LA) auf und ist in der Regel eine Folge einer zugrunde liegenden Linksherzinsuffizienz (mit erhaltener oder verminderter Auswurfraction) oder einer linkskardialen Klappenerkrankung (Vachiéry et al., 2019). Patienten mit PH-LHD haben in der Regel eine isolierte postkapilläre PH (PAWP > 15 mmHg und PVR ≤ 2 WE), obwohl einige Patienten auch eine kombiniert post- und präkapilläre PH (PAWP > 15 mmHg und PVR > 2 WE) aufweisen können (Humbert et al., 2022).

Basierend auf der zugrunde liegenden Linksherzerkrankung wird die PH-LHD klinisch klassifiziert. Gemäß den ESC-Leitlinien für Herzinsuffizienz wird zwischen HFrEF (EF < 40 %), HFmrEF (EF 40–49 %) und HFpEF (EF ≥ 50 %) unterschieden, welche häufig mit PH assoziiert sind. HFmrEF (EF 40–49 %) stellt einen Bereich zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz dar und wird als leichte systolische Herzinsuffizienz bezeichnet (McDonagh et al., 2021).

Insbesondere die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit HFrEF und dilatierten Herzhöhlen stellt eine häufige Ursache für die postkapilläre PH dar und ist mit erhöhter Mortalität assoziiert (Guazzi und Borlaug, 2012). Zudem kann eine manifeste Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Pumpfunktion des linken Ventrikels aufgrund einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie entstehen (Guazzi und Borlaug, 2012).

1.3.2 Pathophysiologie der PH-LHD

Eine systolische und diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels sowie eine Aorten- und/oder Mitralklappenstenose und/oder -insuffizienz können den linksventrikulären Füllungsdruck und in der Folge den linksatrialen Druck über einen bestimmten Zeitraum hinweg erhöhen (Guazzi und Borlaug, 2012). Der linksatriale Druck kann dann über die Lungenvenen auf das Lungengefäßsystem übertragen werden, was zu einer Verdickung der Intima der Lungenarterie, einer medialen Hypertrophie und einer PH führen kann (Vachiéry et al., 2019). Die erhöhten Füllungsdrücke bei Linksherzerkrankungen werden passiv retrograd in die pulmonale Lungenstrombahn übertragen. Dies führt bei Fortschreiten der Erkrankung zu einer chronischen pulmonalvenösen Stauung (Erhöhung der Vorlast des linken Herzens) und einem Anstieg des mPAP (Vachiéry et al., 2019). Eine chronische pulmonalvenöse Stauung kann dabei Komponenten aktivieren, die durch pulmonale Vasokonstriktion, verminderte NO-Bioverfügbarkeit, verstärkte Endothelin-Expression und vaskuläres Remodeling gekennzeichnet sind (Rosenkranz et al., 2016a). Ähnlich wie bei der PAH kommt es auch bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz zur chronischen Druck- und Widerstandserhöhung in der pulmonalen Strombahn (Rosenkranz et al., 2016b).

1.4 PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

1.4.1 Definition und Ätiologie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine häufige und behandelbare Krankheit, die durch eine fortschreitende Einschränkung des Luftstroms und eine Zerstörung des Lungengewebes gekennzeichnet ist. Die COPD wird durch eine längere Exposition gegenüber schädlichen Partikeln oder Gasen verursacht. Sie geht mit strukturellen Veränderungen der Lunge einher, die auf eine chronische Entzündung infolge einer längeren Exposition gegenüber schädlichen Partikeln oder Gasen – meist Zigarettenrauch – zurückzuführen sind. Die chronische Entzündung führt zu einer Verengung der Atemwege und einer verminderten Rückstoßkraft der Lunge (Hikichi et al., 2019).

Das Emphysem ist eine der strukturellen Veränderungen, die bei der COPD zu beobachten sind und bei denen es zu einer Zerstörung der Alveolen (Gasaustauschflächen der Lunge) kommt, was zu einer obstruktiven Physiologie führt (Hikichi et al., 2019). Die durch Proteasen vermittelte Zerstörung von Elastin führt zu einem Verlust der elastischen Rückstellkraft und bewirkt einen Kollaps der Atemwege beim Ausatmen (Singh et al., 2019; Stockley, 1999).

1.4.2 Definition und Ätiologie der Lungenfibrose

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) beschreibt eine heterogene Gruppe von Lungenerkrankungen, die aufgrund gemeinsamer klinischer, radiologischer, physiologischer oder pathologischer Faktoren klassifiziert werden (Griese, 2022). Die pathogenetische Abfolge umfasst eine Reihe von entzündlichen Prozessen und Fibrosen, die über die Störung des interstitiellen Gewebes hinausgehen und das Parenchym (Alveolen, Alveolargänge und Bronchiolen) pathologisch verändern (Antoniou et al., 2014). Das Klassifizierungssystem, das zur Beschreibung interstitieller Lungenerkrankungen verwendet wird, kategorisiert die Erkrankungen auf der Grundlage klinischer, histopathologischer oder radiologischer Parameter (Rivera-Ortega und Molina-Molina, 2019). Die klinische Klassifizierung gruppiert die ILD nach ihren Ursachen, um die Unterscheidung zwischen exoge-

nen und endogenen Faktoren zu erleichtern (Mikolasch et al., 2017). Interstitielle Lungenerkrankungen ohne erkennbare Ursachen werden unter dem Begriff idiopathisch zusammengefasst. Eine ursachenfokussierte Einteilung berücksichtigt Umwelt- und berufsbedingte Exposition, Autoimmunerkrankungen, medikamenteninduzierte ILD und ILD idiopathischer Genese (Griese, 2022).

1.4.3 Definition und Pathophysiologie der COPD/Lungenfibrose-induzierten PH

Patienten mit PH, die mit einer Lungenerkrankung assoziiert sind (PH-CLD), gehören zur Nizza-Gruppe 3 und weisen eine präkapilläre PH auf. Präkapilläre PH ist definiert durch einen mPAP > 20 mmHg, einen PAWP \leq 15 mmHg und einen PVR > 2 WE (Humbert et al., 2022).

Pulmonale Druckerhöhungen bei Patienten mit Lungenerkrankungen sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Galiè et al., 2016). Gemäß dem Kölner Konsensus 2016 und der 6. Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie wird die Einteilung der chronischen Lungenerkrankungen (CLD) nach ihrem Schweregrad vorgenommen (Galiè et al., 2019a; Rosenkranz et al., 2016b). Bei Patienten mit CLD wird die PH je nach hämodynamischen Befunden als nicht schwerwiegend oder schwerwiegend eingestuft. In den ESC/ERS-Leitlinien 2015 wurde die schwere PH definiert durch einen mPAP > 35 mmHg oder durch einen mPAP \geq 25 mmHg zusammen mit einem Herzindex < 2,5 l/min/m² (Galiè et al., 2019a; Rosenkranz et al., 2016b). Studien haben jedoch gezeigt, dass ein PVR > 5 WE eine bessere Schwelle zur Vorhersage einer schlechteren Prognose bei Patienten mit PH ist, die sowohl mit COPD als auch mit ILD assoziiert ist (Humbert et al., 2022). Basierend auf diesen Erkenntnissen erfolgt leitliniengemäß die Klassifikation mittels PVR: Werte \leq 5 WU definieren eine nicht-schwere, Werte > 5 WU eine schwere PH. Bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen (COPD bzw. ILD) überwiegt die nicht-schwere Form, während schwere Ausprägungen selten bleiben (COPD: 1-5 %; ILD: < 10 %) (Humbert et al., 2022). Bei der CLD liegt meist eine niedriggradige PH vor, die bereits mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Noch schlechter ist diese Prognose bei Vorliegen einer CLD mit schwerer PH, was klinisch bedeutsam ist, da diese Patienten von einer PAH-Therapie profitieren könnten (Galiè et al., 2019a).

Die Pathophysiologie der PH-Gruppe 3 ist multifaktoriell und hängt von den zugrunde liegenden pulmonalen Krankheitsprozessen ab. Die pulmonale Vasokonstriktion als Reaktion auf Hypoxie spielt in der frühen Phase des Krankheitsprozesses sowohl bei obstruktiven als auch bei restriktiven Lungenerkrankungen eine wichtige Rolle. Diese sogenannte hypoxische Vasokonstriktion oder der Euler-Liljestrand-Mechanismus ist eine der Hauptursachen für die Verstärkung des PVR und die resultierende pulmonale Hypertonie. Eine anhaltende Hypoxämie beeinträchtigt die Freisetzung von Endothelin-abgeleiteten Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid und Prostaglandinen. Außerdem fördert sie die Freisetzung von pulmonalen Vasokonstriktoren wie Endothelin, wodurch sich der PVR erhöht (Lumb und Slinger, 2015). In der Spätphase führt der Umbau der pulmonalen Mikrozirkulation mit Hyperplasie der glatten Muskulatur und Verengung der Intima zu einer Verengung des Gefäßlumens (Christou und Khalil, 2022). Andere mechanische Faktoren wie die physikalischen Auswirkungen auf die Gefäße aufgrund der Zerstörung des Alveolarraums bei COPD und die Fibrose bei IPF erhöhen den Druck im pulmonalen Gefäßbett (Kolb und Hassoun, 2012).

1.5 PH assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion

1.5.1 Definition und Ätiologie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)

Die CTEPH wird in der aktuellen klinischen Klassifikation der pulmonalen Hypertonie der Gruppe 4 zugeordnet (Humbert et al., 2022). Es handelt sich um eine seltene, fortschreitende pulmonale Gefäßerkrankung mit schlechtem Ausgang, wenn sie unbehandelt bleibt (Lang et al., 2016). Seit vielen Jahren ist bekannt, dass die CTEPH als Komplikation einer akuten Lungenembolie (PE) nach einer venösen Thromboembolie (VTE) auftreten kann (Fedullo et al., 2011). Der Mechanismus der pulmonalen Hypertonie bei CTEPH ist multifaktoriell. Jüngste Erkenntnisse haben gezeigt, dass bei der CTEPH nicht nur persistierende organisierte Thromben in den proximalen Lungenarterien, sondern auch eine Erkrankung der kleinen Gefäße eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Erkrankung spielen (Kim, 2016). Die CTEPH wird im Allgemeinen als seltene und

späte Komplikation einer oder mehrerer Episoden einer akuten Lungenembolie angesehen, die trotz einer ≥ 3 -monatigen Vollantikoagulation nicht abgeklungen ist. Ein großes prospektives internationales CTEPH-Register hat berichtet, dass 75 % der eingeschlossenen Patienten eine akute PE in der Vorgeschichte hatten (Pepke-Zaba et al., 2011). Diese Häufigkeit wird jedoch wahrscheinlich überschätzt, da die Diagnose der akuten PE in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen nicht gut dokumentiert war und es möglich ist, dass die zuvor als PE registrierte Erkrankung die erste Manifestation der CTEPH war (Pepke-Zaba et al., 2011). Tatsächlich ist eine unvollständige Ausheilung der akuten PE keine Seltenheit: So wurde gezeigt, dass in Lungenszintigraphien in > 50 % der Fälle nach dreimonatiger Vollantikoagulation persistierende Lungenperfusionstörungen nachzuweisen sind (Wartski und Collignon, 2000). Nichtsdestotrotz weisen die meisten dieser Patienten keine symptomatische pulmonale Hypertonie auf. Eine CTEPH kann sich mehrere Monate oder Jahre nach einer akuten PE (die stumm verlaufen kann) trotz fortgesetzter Antikoagulation und ohne neue Symptome oder ein neues akutes Ereignis entwickeln (Klok et al., 2010; Lang, 2015; Olsson et al., 2014; Pengo et al., 2004).

1.5.2 Pathophysiologie der CTEPH-bedingten PH

Die CTEPH wird als Folgeerkrankung der akuten Lungenembolie betrachtet (Pepke-Zaba et al., 2011). Vielseitige Risikofaktoren, wie Hyperkoagulabilität und bisher unklare ineffektive Fibrinolyse, können zur Entstehung der CTEPH beitragen (Olsson et al., 2014; Pengo et al., 2004). Auch chronische Entzündungen oder wiederkehrende Bakteriämien sind mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer CTEPH (Olsson et al., 2014).

Pathophysiologisch führen rezidivierende und unzureichend aufgelöste Lungenembolien zur Okklusion der präkapillären Strombahn (Lang, 2015; Olsson et al., 2014). Zusätzlich kommt es zur Organisation des Thrombus, Induktion einer Intimahyperplasie und folglich narbigem Umbau der betroffenen Gefäße (Olsson et al., 2014). Infolgedessen werden die betroffenen Gefäße nur teilweise rekanalisiert, während in den nicht betroffenen Gefäßen eine mechanische Belastung durch den erhöhten Blutfluss entsteht. Ein Remodelling nachgeschalteter Arteriolen und kleinerer Gefäße in nicht von Embolien betroffenen Be-

reichen der Lungenstrombahn ist ebenfalls möglich (Pengo et al., 2004). Insgesamt führen diese Prozesse bei der CTEPH zu einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand (Olsson et al., 2014).

1.6 Einfluss der PH auf die Rechtsherzfunktion

Die Verbesserung therapeutischer Ansätze bei PH ist ein zentrales Thema aktueller Forschungsbemühungen, da bisher keine Heilung vorhanden ist. Rechtsherzinsuffizienz stellt die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei PH dar (Cassady und Ramani, 2020). Die Verbesserung der Funktion des rechten Ventrikels spielt eine entscheidende Rolle, da sie die Prognose der PH bestimmt (Ryan und Archer, 2014). Die dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz ist eine bedrohliche Störung der antegraden Pumpfunktion des RV, die akut oder bei Verschlechterung eines chronischen Krankheitsverlaufes auftreten kann (Kramm et al., 2016). Unabhängig von Ätiologie und Pathogenese der PH führen alle PH-Formen zur progredienten Abnahme des Gefäßdurchmessers der Pulmonalarterie mit Erhöhung des PVR und des mPAP. Die dadurch erhöhte RV-Nachlast ist verantwortlich für die Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz, die fortschreitend und unbehandelt zum Tode führen kann (Cassady und Ramani, 2020). Abbildung 1 zeigt die schematische Darstellung der Interaktion von präkapillärer pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzfunktion.

Aufgrund der erhöhten Nachlast sinkt die Auswurfsleistung des RV sowie das Schlagvolumen und das HZV. Zudem hat der erhöhte linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) eine zusätzliche belastende Wirkung auf die RV-Funktion. Um ein adäquates HZV aufrechtzuerhalten, reagiert der RV bei PH mit Remodellingprozessen. Druck- und Volumenbelastung führen zur Dilatation und später bei steigender Druckbelastung zur exzentrischen Hypertrophie (Meyer et al., 2008).

Kompensatorische Anpassungsstörungen führen zur Rechtsherzinsuffizienz mit sinkendem HZV. Im Verlauf beeinträchtigt eine Erweiterung des RV die linksventrikuläre Füllung, was eine Abnahme des HZV und der Koronarperfusion zur Folge hat (Meyer et al., 2008). Eine RV-Dysfunktion führt auch zu einer progredienten funktionellen Trikuspidalklappeninsuffizienz, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Meyer et al., 2008) und

aufgrund einer Dilatation des RV entsteht (Cassady und Ramani, 2020). Erhöhte RV-Wandspannung löst eine Ischämie des RV aus, die zu weiterer Myokardschädigung führen kann (Kramm et al., 2016). Es entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffzufuhr und dem gesteigerten Sauerstoffbedarf im Rahmen der Kompensationsmechanismen. Die kontraktile Funktion des RV versagt und kann dem erhöhten Lungengefäßwiderstand nicht mehr standhalten, was zu einem Sinken des HZV führt. Zuletzt führen bei PH Gasaustauschstörungen und die hämodynamische Instabilität zum Rechtsherzversagen (Meyer et al., 2008). Dadurch haben PH-Patienten eine stark eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit und eine verkürzte Lebenserwartung (Galiè et al., 2016).

Die wichtigsten Veränderungen, die zum RV-Versagen führen, sind Veränderung des Zellstoffwechsels bis zum Zustand verminderter Energieeffizienz (Cassady und Ramani, 2020). Ein möglicher therapeutische Ansatz ist die Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung und somit der Rechtsherzinsuffizienz (Kramm et al., 2016).

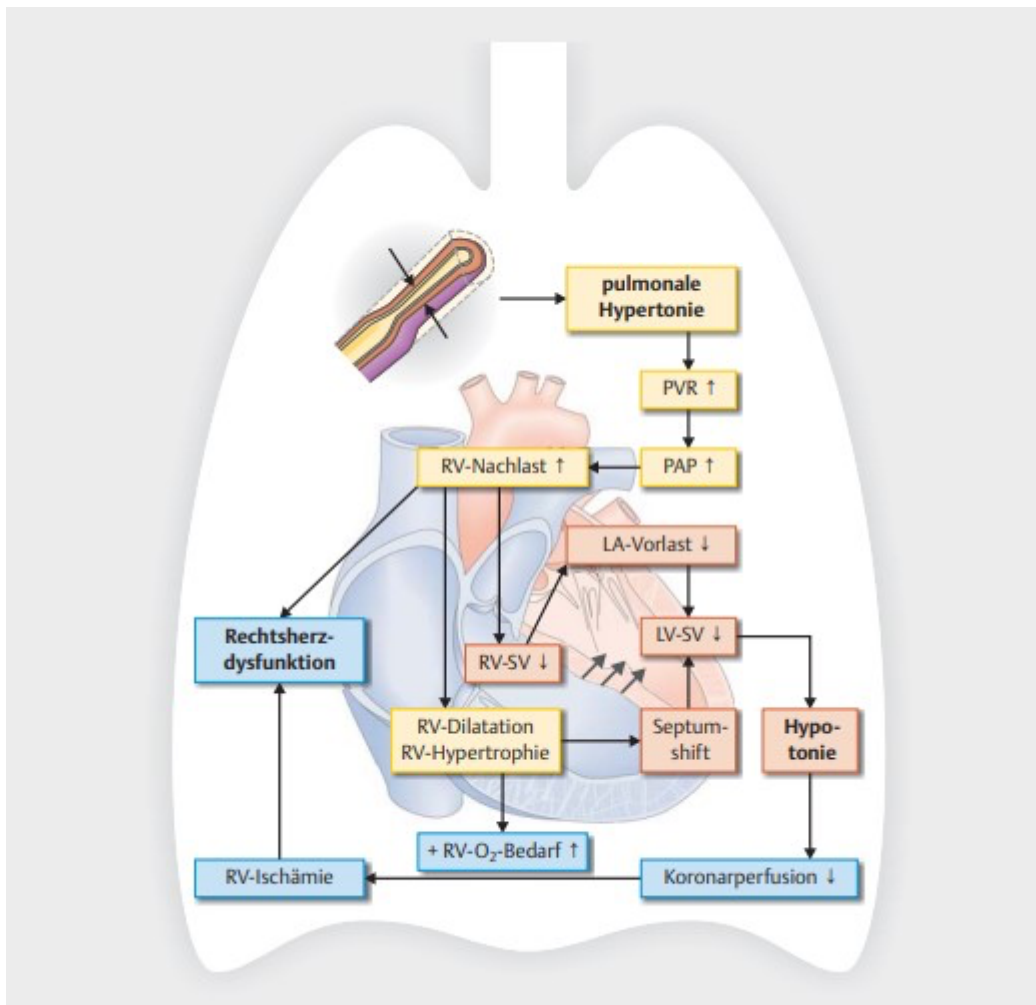


Abb. 1: Auswirkungen der präkapillären pulmonalen Hypertonie auf die Rechtsherzfunktion. RA, rechter Vorhof; LA, linker Vorhof; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; PAP, pulmonalarterieller Druck; PVR, pulmonalvaskulärer Widerstand; SV, Schlagvolumen. Die Pfeile (↑, ↓) zeigen Zunahme bzw. Abnahme der Parameter an. Abbildung aus Hötzel und Loop, 2019. © Georg Thieme Verlag KG

1.7 Symptomatik der PH

Zu den häufigen Symptomen der PH gehören Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Fatigue, Angina pectoris, Präsynkopen und Synkopen (Humbert et al., 2022). Bei fortschreitendem rechtsventrikulärem Versagen kann sich eine Flüssigkeitsretention entwickeln, die zu Aszites und peripheren Ödemen führt (Humbert et al., 2022). Eine unspezifische Symptomatik stellen vor allem die belastungsabhängige Dyspnoe, schnelle Ermüdbarkeit mit all-

gemeiner Schwäche und reduzierte körperliche Belastbarkeit dar, die aufgrund der reduzierten Auswurfsleistung des rechten Ventrikels entstehen (Cassady und Ramani, 2020). Oft stellen sich Patienten erst dann vor, wenn die PH bereits fortgeschritten ist und sie eine manifeste Rechtsherz-Symptomatik aufweisen, die wiederum prognostisch ungünstig ist (Cassady und Ramani, 2020). Mit Fortschreiten der chronischen Rechtsherzinsuffizienz sind Zyanose, Synkopen, Tachykardien, pektanginöse Beschwerden, Ödeme und Aszites häufig vertreten. Diese sind mit einer vermindertem HZV und einer systemischen venösen Stauung assoziiert (Humbert et al., 2022).

PH-Patienten können überdies psychische Einschränkungen wie Depressionen und Ängste entwickeln, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken (Rival et al., 2014). Diese sind abhängig vom klinischen Schweregrad der Erkrankung. Infolge der reduzierten körperlichen Belastbarkeit können Patienten ihren Alltag oft nicht suffizient bewältigen, was mit Arbeitslosigkeit, finanziellen Probleme, gesellschaftlicher Isolation und vermindertem Selbstwertgefühl einhergehen kann. Kognitive Defizite treten bei der Hälfte der Patienten auf (Rival et al., 2014). Seit der 6. Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie liegt der Fokus nun auch vermehrt auf der subjektiven Empfindung des Patienten auf das Krankheitsgeschehen, da die gesundheitsbezogene Lebensqualität die therapeutische Compliance negativ beeinflussen kann (Humbert et al., 2022). Ein wichtiges Ziel der therapeutischen Algorithmen sollte daher die Verbesserung der respiratorischen Insuffizienz, körperlichen Belastungsfähigkeit, Fatigue und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sein.

1.8 Diagnostik der PH

1.8.1 Generelle diagnostische Algorithmen

Die lange bestehende unspezifische Symptomatik von Belastungsdyspnoe und körperlicher Erschöpfung führt häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung mit fortschreitender Rechtsherzbelastung (Cassady und Ramani, 2020). Die Prognose der PH hängt entscheidend von einer frühzeitigen Diagnose und Klassifikation der Erkrankung ab. Die korrekte Bestimmung der PH-Ursache bzw. PH-Klassifikation bildet die Grundlage für eine adä-

quate Therapie, einschließlich PH-gezielter medikamentöser Therapie und unterstützender Behandlungsmaßnahmen (Rosenkranz, 2019). Ziel ist es, die Progression der PH zu verlangsamen und die Symptomatik der betroffenen Patienten zu verbessern.

Gemäß den aktuellen europäischen Leitlinien existiert ein mehrstufiger Diagnosealgorithmus zur genauen Erfassung der vorliegenden PH-Subgruppe mit invasiven und nicht-invasiven Untersuchungsmethoden (Humbert et al., 2022). Aufgrund der Schwierigkeit bei der Differenzialdiagnose der Rechtsherzbelastung bei PH und der Bestimmung der korrekten PH-Subgruppe sollten Patienten in einem spezialisierten PH-Zentrum betreut werden (Rosenkranz, 2023). Erst nach Ausschluss einer PH aufgrund häufiger vorkommender Lungen- oder Linksherzkrankungen sowie einer CTEPH mittels Lungenventilations-/Perfusionsszintigraphie kann die Diagnose einer PAH mittels RHK bestätigt werden. Diese Methode gilt als Goldstandard für die Diagnosestellung der PAH (Galiè et al., 2016).

Zunächst sollte eine eingehende körperliche Untersuchung erfolgen. Zu den körperlichen Befunden gehören eine parasternale Hebung oder Einziehung der linken Seite, ein vergrößertes zweites Herzgeräusch, ein drittes RV-Herzgeräusch, ein erhöhter Jugularvenendruck mit anormaler Kurvenform, arterielle Pulse mit geringem Volumen, Hepatomegalie, Aszites, periphere Ödeme und ein Trikuspidalregurgitationsgeräusch (Humbert et al., 2022). Anamnese, körperliche Untersuchung, Elektrokardiographie und Echokardiographie in der Primärversorgung können die Wahrscheinlichkeit einer PH abschätzen (Frost et al., 2019; Galiè et al., 2016). Eine RHK kann bei Patienten mit PH-LHD oder PH-CLD durchgeführt werden, wenn sie an ein spezialisiertes PH-Zentrum überwiesen werden (Vachiéry et al., 2019), ist aber möglicherweise nicht notwendig, wenn sie keinen Einfluss auf die Behandlung hat.

Liegt keine LHD oder chronische Lungenerkrankung vor, ist eine Lungenventilations-/Perfusionsszintigraphie obligatorisch, um eine CTEPH auszuschließen. Bei Patienten mit PAH können weitere Untersuchungen zur Feststellung der zugrunde liegenden Ursache eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs, eine Belastungsechokardiographie, Lungenfunktionstests, eine Computertomografie, eine kontrastmittelverstärkte Tomografie, eine kardiale Magnetresonanztomografie, Labortests (z. B. Thyreotropin, HIV, antinukleäre Anti-

körper, Leberfunktionstests, Serum- und Urinproteinelektrophorese) sowie eine nächtliche Pulsoxymetrie umfassen (Humbert et al., 2022). Der allgemeine diagnostische Algorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

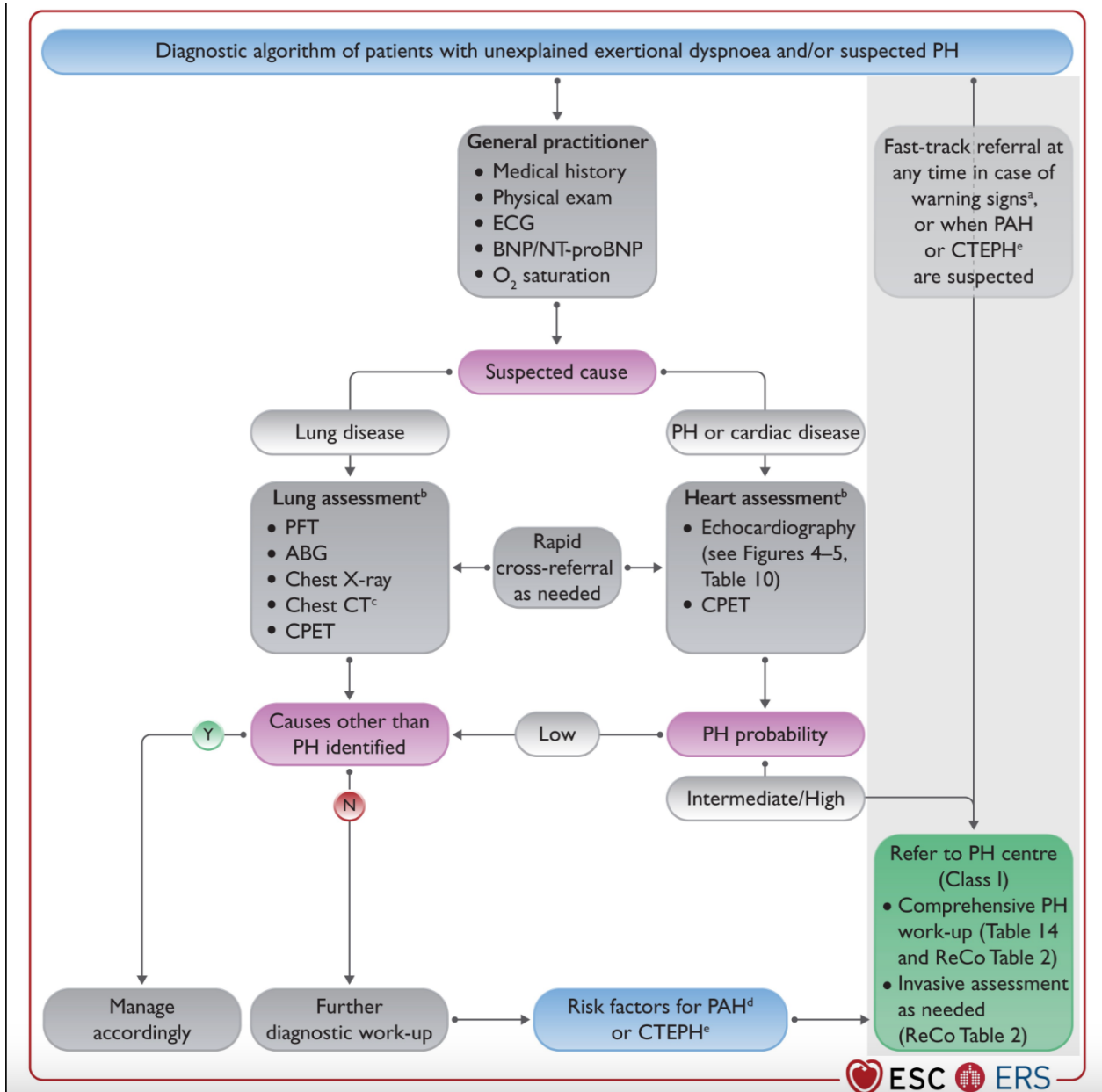


Abb. 2: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (PH) basierend auf der ESC/ERS-Leitlinie Pulmonale Hypertonie. Abbildung aus Humbert et al., 2022. Reprinted by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

Bei PH kann der funktionelle Status einer Rechtsherzinsuffizienz mithilfe der World Health Organization (WHO)-Klassifikation (I–IV) ermittelt werden, welche als prognostischer Marker dient. Die WHO-Klassifikation gliedert sich in vier Stufen (Caraballo et al., 2019):

- Funktionsklasse I: Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität verursacht keine Symptome wie Müdigkeit, Atemnot oder Schwindel.
- Funktionsklasse II: Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Der Patient ist bei normaler körperlicher Aktivität symptomatisch, jedoch ohne Beschwerden in Ruhe.
- Funktionsklasse III: Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Die Patienten sind bei geringer körperlicher Aktivität symptomatisch, jedoch ohne Beschwerden in Ruhe.
- Funktionsklasse IV: Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome können sogar in Ruhe auftreten.

Eine leichte PH in der WHO-Klasse I zeigt sich meist wenig symptomatisch. In fortgeschrittenen Stadien, wie den WHO-Klassen II bis IV, kommt es jedoch zu Dyspnoe bei geringster Belastung, Thoraxschmerzen und Synkopen. Infolgedessen besteht ein stark erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Synkopen und den plötzlichen Herztod (Caraballo et al., 2019).

Ein reduzierter funktioneller Status, wie in den höheren WHO-Klassen, steht in Zusammenhang mit einer unzureichenden rechtsventrikulären Funktion, aus der sich eine Volumenüberlastung ergibt (Caraballo et al., 2019). Diese kann sich als Aszites, Leberstauung und lageabhängige Ödeme manifestieren.

1.8.2 Fragebogen zum Gesundheitszustand

Die Beurteilung von Morbidität, Prognose und Therapieerfolg bei PH beruhte bisher hauptsächlich auf klinischen, objektiven Parametern. Allerdings beeinflusst das subjektive Empfinden der Patienten aufgrund der Komplexität der Erkrankung und Behandlung bei PH die Lebensqualität und damit den Therapieerfolg (Rival et al., 2014). Daher fordern aktuelle Empfehlungen, die individuelle Patientenperspektive als ganzheitlichen Ansatz

zu berücksichtigen und als Therapieziel in klinischen Studien und Registern zu implementieren (Humbert et al., 2022).

Chronisch erkrankte PH-Patienten leiden häufig unter progredienter Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und alltäglichen Einschränkungen (Humbert et al., 2022). Im fortgeschrittenen Stadium treten periphere Ödeme, thorakales Druckgefühl und (Prä-)Synkopen bei Anstrengung auf (Rosenkranz, 2019). Im Verlauf entwickeln viele Patienten Depressionen und Ängste, was sich negativ auf Therapietreue und Krankheitsverlauf auswirken kann (Rival et al., 2014).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) ist ein qualitativer Parameter zur Bewertung von Situationen mit chronischen Erkrankungen und therapeutischen Interventionen (Haraldstad et al., 2019). Sie erfasst als mehrdimensionales Konzept verschiedene Bereiche des subjektiven Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit: verhaltensbezogene, soziale, körperliche, mentale und emotionale Aspekte aus Patientensicht.

Der SF-36 Fragebogen ist ein weltweit häufig eingesetztes generisches Instrument zur Messung der HRQoL (Lins und Carvalho, 2016). Er wurde 1990 entwickelt und umfasst 36 Items, die acht Gesundheitsdimensionen bewerten: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Nach dem vereinfachten Auswertungsalgorithmus des RAND-36 1.0 ergibt sich ein Gesamtscore von 1–100 zur Messung und zum Vergleich der HRQoL. Die einzelnen Gesundheitsdimensionen werden auch als Subscores betrachtet.

Da die HRQoL mit der Überlebensprognose der PAH assoziiert ist, gilt ihre Verbesserung als eines der wichtigen Ziele in der Behandlung der PAH (Galiè et al., 2019a). Körperliche/funktionelle, emotionale und soziale Aspekte der HRQoL werden durch die PH negativ beeinflusst, weshalb die Berücksichtigung der individuellen Patientenperspektive in der Therapie entscheidend ist (Rival et al., 2014).

1.8.3 Fatigue Score

Die chronische pathologische Müdigkeit, auch als Fatigue bezeichnet, ist definiert als subjektiver Mangel an physischer und/oder mentaler Energie, welcher von Patienten als Beeinträchtigung ihrer täglichen oder angestrebten Aktivitäten wahrgenommen wird (Tartavouille et al., 2018). Patienten mit pulmonaler Hypertonie erleben häufig ein anhaltendes subjektives Gefühl von Müdigkeit, das bei 57 % der Betroffenen klinisch signifikant ist und neben Dyspnoe als primäres, einschränkendes Symptom gilt (Tartavouille et al., 2018).

Aufgrund der körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen durch Fatigue sind PH-Patienten oft nicht in der Lage, ihren Alltag zu bewältigen. Hoffnungslosigkeit, Ängste vor einem Fortschreiten der Krankheit und sozialen Verlust können durch Müdigkeit verstärkt werden und die HRQoL zusätzlich negativ beeinflussen (Rival et al., 2014). Trotz pharmakologischer Fortschritte bleibt Fatigue bei fast allen PH-Patienten bestehen und stellt ein unterschätztes und unbehandeltes Symptom dar. Daher sollte Fatigue vermehrt in klinischen Studien als Therapieziel berücksichtigt werden. Die Quantifizierung von Müdigkeit kann mittels eines Fatigue Scores erfolgen (Machado et al., 2021).

Die Fatigue Numerische Rating-Skala ist ein Instrument zur Quantifizierung des aktuellen Schweregrads der Müdigkeit und kann für Verlaufskontrollen eingesetzt werden (Cuhls et al., 2018). Durch die subjektive Selbsteinschätzung der Patienten wird ein Fatigue Score (0–10) ermittelt. Ein Therapieerfolg bei PH könnte durch die Reduktion der Änderung des Fatigue Scores vom Ausgangswert gemessen werden.

1.9 Prognose der PH

Pulmonale Hypertonie ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unabhängig von der Klassifizierung und der zugrunde liegenden Ätiologie mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht (Hoepfer et al., 2016a). PAH-Registerdaten melden Überlebensraten zwischen 68 % und 93 % nach einem Jahr und zwischen 39 % und 77 % nach drei Jahren (Hoepfer et al., 2016a). Auf der Grundlage von Registerdaten wurden Parameter identifiziert, die das Überleben prognostizieren (Boucly et al., 2017; Galiè et al., 2016; Hoepfer et al.,

2017b; Kylhammar et al., 2018). Zu diesen Parametern gehören die körperliche Belastbarkeit, die WHO-Klassifikation, hämodynamische Parameter, Befunde aus der Bildgebung des rechten Herzens und Laborwerte. Die daraus resultierenden Ergebnisse erlauben eine Einschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit und haben eine therapeutische Konsequenz (Galiè et al., 2016). In den PH-Leitlinien von ESC/ERS 2015 wurde die Risikobewertung auf Grundlage eines multiparametrischen Ansatzes vorgenommen, der ein Drei-Schichten-Modell zur Einteilung der Patienten in geringes, mittleres oder hohes Sterberisiko nutzte. Ursprünglich basierten diese Schichten auf geschätzten 1-Jahres-Sterberaten von < 5 %, 5–10 % und > 10 % (Galiè et al., 2016). Seitdem haben Registerdaten gezeigt, dass die beobachteten 1-Jahres-Sterberaten in den mittleren und hohen Risikogruppen manchmal höher waren als vorhergesagt (d. h. bis zu 20 % in der Gruppe mit mittlerem Risiko und > 20 % in der Gruppe mit hohem Risiko) (Humbert et al., 2022). Diese Zahlen wurden entsprechend im überarbeiteten Drei-Schichten-Risikomodell der aktuellen europäischen PH-Leitlinien 2022 aktualisiert.

In der Leitlinie von 2022 wurde die Risikostratifizierungstabelle um zusätzliche prognostische Indikatoren aus der Echokardiographie und der kardialen Magnetresonanztomographie (cMRI) erweitert, um eine genauere Risikostratifikation in Bezug auf die PH-Verlaufskontrollen zu bieten. Hierbei werden die funktionelle Klasse laut WHO, die 6-Min-Gehstrecke und das BNP bzw. N terminales pro brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) im Modell zur Risikobewertung berücksichtigt.

Verglichen mit dem 3-Strata-Modell (niedriges, intermediäres, hohes Risiko) ist das 4-Strata-Modell (niedriges, intermediär-niedriges, intermediär-hohes, hohes Risiko) empfindlicher für Veränderungen des Risikos bei der Nachuntersuchung und kann die intermediäre Gruppe genauer klassifizieren (Humbert et al., 2022). Das Drei-Strata-Modell wird jedoch für die initiale Risikostratifikation verwendet. Tabelle 4 stellt das Vier-Strata-Risikostratifikationsmodell dar.

Tab. 4: Risikostratifizierung für Patienten mit PAH mithilfe des Vier-Strata-Risikostratifikationsmodells (modifiziert nach Humbert et al., 2022). BNP, Brain natriuretic peptide; CI, Herzindex; NT-proBNP, N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid. WHO-FC: Funktionelle Klassifikation nach WHO/NYHA

Bestimmungsfaktoren der Prognose	Niedriges Risiko	Intermediär-Niedriges Risiko	Intermediär-Hohes Risiko	Hohes Risiko
Zugeordnete Punkte	1	2	3	4
WHO-FC	I oder IIa	–	III	IV
6-Min-Gehstrecke (Meter)	> 440	320–440	165–319	< 165
BNP oder NT-proBNP, ng/L	< 50 < 300	50–199 300–649	200–800 650– 1100	> 800 > 1100

Da keine einzelne Variable ausreichende prognostische Informationen liefert, wurden verschiedene klinische, funktionelle, nicht-invasive und invasive Parameter kombiniert, um Risikoscores zu erstellen, die das Überleben vorhersagen und die Patienten in Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko einteilen (Boucly et al., 2017; Galiè et al., 2016; Hoeper et al., 2017b; Kylhammar et al., 2018). Zu diesen Parametern gehört der REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management) 2.0-Risikoscore, der auf Daten von REVEAL, dem größten US-amerikanischen PH-Register, basiert (Galiè et al., 2019b). Die Überlebensraten der Patienten in den Risikogruppen unterscheiden sich erheblich zwischen den Scores (Benza et al., 2010).

Die 1-, 2- und 3-Jahres-Sterblichkeit bei PAH betrug in einer kürzlich durchgeführten Studie jeweils 8 %, 16 % und 21 % (Chang et al., 2022). Bei Aufteilung in geringes, mittleres und hohes Risiko für PAH lag die Sterblichkeit nach 1, 2 und 3 Jahren bei 1 %, 4 % bis 6 % und 7 % bis 11 % für geringes Risiko, 7 % bis 8 %, 11 % bis 16 % und 18 % bis 20 % für mittleres Risiko und 12 % bis 19 %, 22 % bis 38 % und 28 % bis 55 % für hohes Risiko.

Die 12-Monats-Sterblichkeit bei Patienten mit PH-LHD kann bis zu 32 % betragen (Farber und Gibbs, 2015). Zu den Prädiktoren für eine schlechtere Prognose gehören Nierenfunktionsstörungen, Anämie, höheres Alter, Rechtsherzinsuffizienz und das Vorhandensein einer kombinierten post- und präkapillären PH anstelle einer isolierten postkapillären PH (Farber und Gibbs, 2015; Hirashiki et al., 2016).

Eine Kohortenstudie bei Patienten mit PH-CLD ergab 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 79 %, 48 % bzw. 31 % (Rose et al., 2019). Patienten mit einer schwereren Lungenerkrankung und schwerer PH haben eine schlechtere Prognose (Nathan et al., 2019).

In einem internationalen CTEPH-Register betrug die 3-Jahres-Überlebensrate 90 % bei Patienten, die sich einer pulmonalen Thromboendarteriektomie unterzogen und 70 % bei denen, die dies nicht taten (Kim et al., 2019). Bei Patienten mit LHD (Gruppe 2) oder CLD (Gruppe 3) verkürzte das Vorhandensein einer PH die Überlebenszeit erheblich (Hoepfer et al., 2016a).

1.10 Therapeutische Algorithmen bei PH

Patienten mit bekannter oder vermuteter PAH oder vermuteter CTEPH sollten an ein spezialisiertes PH-Zentrum überwiesen werden (Rosenkranz, 2019). Die Überweisung an ein spezialisiertes PH-Zentrum ist bei PAH besonders wichtig, da Zentren mit hohem Patientenaufkommen bessere Ergebnisse bei dieser seltenen Erkrankung erzielen (Humbert et al., 2022). Diese Zentren können auch die diagnostische Abklärung der CTEPH beschleunigen, die Operabilität beurteilen und eine pulmonale Thromboendarteriektomie oder pulmonale Ballonangioplastie durchführen (Galiè et al., 2016; Humbert et al., 2022; Kim et al., 2019). Eine Übersicht der medikamentösen Maßnahmen bei PH ist in Abbildung 3 gezeigt. Eine Übersicht über Allgemeinmaßnahmen und supportive Therapie bei PH gibt Abbildung 4.

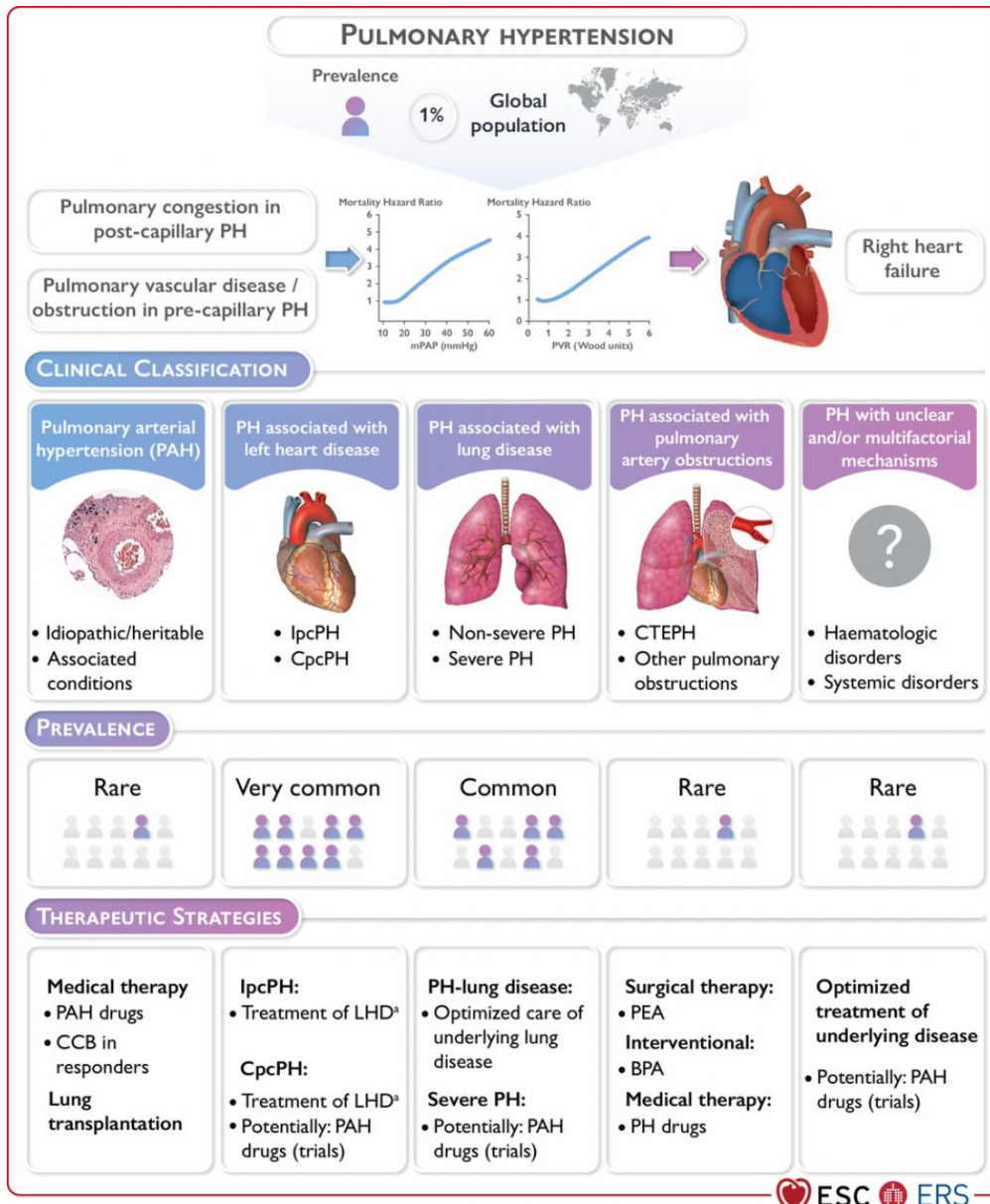


Abb. 3: Prävalenz und therapeutische Strategien bei pulmonaler Hypertonie (PH). Abbildung aus Humbert et al., 2022. Reprinted by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology

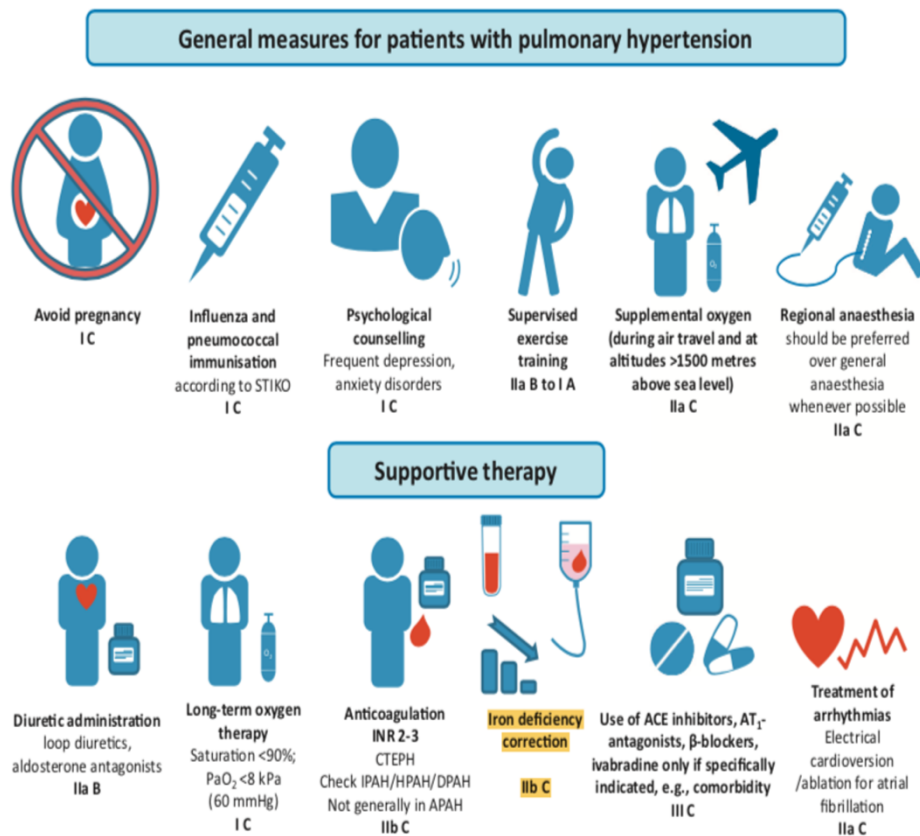


Abb. 4: Supportive und allgemeine Maßnahmen bei pulmonaler Hypertonie (PH). Abbildung aus Grünig et al., 2018. Reprinted from Int J Cardiol, 272, 30-36, Copyright (2018), with permission from Elsevier

Die Behandlung von Komorbiditäten (z. B. Schlafapnoe und COPD) ist bei allen Patienten mit PH unerlässlich. Patienten jeder Gruppe benötigen möglicherweise unterstützende Therapien wie Diuretika, Sauerstoff und ein Management der Herzinsuffizienz, einschließlich der Behandlung potentiell verschlimmernder Faktoren, der Optimierung des Flüssigkeitsstatus, der Verringerung der RV-Nachlast und kardialer Inotropika, wenn dies angezeigt ist (Galiè et al., 2016; Hoeper et al., 2019). Eine orale Antikoagulation ist bei allen Patienten mit CTEPH indiziert, auch wenn keine Lungenembolie in der Vorgeschichte bekannt ist und kann auch bei anderen Arten von PH angemessen sein. Eisenmangel kommt bei PAH häufig vor und eine Überwachung des Eisenspiegels, gegebenenfalls mit Eisen substitution, ist angezeigt (Rhodes et al., 2011a).

Die spezifische medikamentöse Behandlung der PH hängt von der jeweiligen Krankheitsgruppe ab. Erkenntnisse über die Pathophysiologie der PAH führten zur Entwicklung gezielter Behandlungen, die die körperliche Leistungsfähigkeit, die Hämodynamik und die Behandlungsergebnisse im Vergleich zu unbehandelten Patienten signifikant verbessern (Galiè et al., 2019a; Galiè et al., 2016). Die ersten Wirkstoffe waren Prostazyklin-Analoga, potente Vasodilatoren, die auf den Prostazyklin-Rezeptor wirken (Galiè et al., 2016). Zu den verfügbaren Prostazyklin-Analoga gehören oral verabreichtes Beraprost, intravenöses Epoprostenol, Treprostinil und Iloprost, das intravenös und inhalativ erhältlich ist. Sildenafil ist ein selektiver oraler nicht-prostanoider Prostazyklin-Rezeptor-Agonist. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Bosentan, Macitentan und Ambrisentan verhindern die gefäßverengenden und mitogenen Wirkungen von Endothelin 1 (Galiè et al., 2004). Der NO-lösliche Guanylatzyklase (sGC)-zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechselweg ist ebenfalls an der Pathogenese der PAH beteiligt (Humbert und Ghofrani, 2016). Die Produktion von cGMP löst eine Vasodilatation aus und hemmt die Zellproliferation. Bei PAH wird der NO-sGC-cGMP-Stoffwechselweg jedoch unterdrückt und die Phosphodiesterase Typ 5, die cGMP hydrolysiert, wird induziert, was zu einer Vasokonstriktion und Zellproliferation führt (Humbert und Ghofrani, 2016). Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren verhindern den Abbau von cGMP, während der sGC-Stimulator Riociguat die Bindung zwischen NO und sGC stabilisiert und sGC für NO sensibilisiert sowie sGC direkt stimuliert, was zu einer erhöhten cGMP-Synthese führt (Humbert und Ghofrani, 2016).

Die European Society of Cardiology/European Respiratory Society (Humbert et al., 2022) und das American College of Chest Physicians (Klinger et al., 2019) haben Empfehlungen für den Einsatz von zielgerichteten Therapien bei PAH veröffentlicht. Die Patienten sollten zunächst eine Kombinationstherapie erhalten, während bei Hochrisikopatienten eine frühzeitige Eskalation auf eine Dreifachtherapie in Betracht gezogen werden sollte (Galiè et al., 2016; Klinger et al., 2019). Bei Hochrisikopatienten (z. B. RV-Herzinsuffizienz und/oder schwere hämodynamische Beeinträchtigung) sollte die anfängliche Kombinationstherapie parenterale Prostanoiden umfassen, wobei Epoprostenol aufgrund der Verringerung der Mortalität in einer Hochrisikokohorte von Patienten die höchste Empfehlung hat (Galiè et al., 2019b). Die Kombination von Riociguat mit einem Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmer ist kontraindiziert (Galiè et al., 2019a; Galiè et al., 2016). Eine Lungentransplantation

ist eine Option für ausgewählte Patienten mit schwerer PAH, die auf die maximale medikamentöse Therapie nicht ansprechen. Angesichts der zunehmenden Zahl von PAH-Behandlungsoptionen und des progressiven Ansatzes der Kombinationstherapie sollte eine Lungentransplantation jedoch nur als letzter Ausweg in Betracht gezogen werden (Galiè et al., 2016).

Der Eckpfeiler der PH-LHD-Therapie ist die Behandlung der zugrunde liegenden Herzerkrankung (Galiè et al., 2016). Beispiele sind die Behandlung von Herzklappenerkrankungen und die aggressive Behandlung der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion (Galiè et al., 2016). Unspezifische Vasodilatoren können von Vorteil sein, obwohl die Evidenz begrenzt ist (Galiè et al., 2016). Bei schwerer Herzinsuffizienz ist es wichtig, den Volumenstatus zu optimieren, möglicherweise durch invasive Überwachung. Patienten mit PH-LHD haben eine schlechte Prognose und sollten zur individuellen Beurteilung und Behandlung an spezialisierte PH-Zentren überwiesen werden, die auch klinische Studien in Betracht ziehen. Studien, die sich auf Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren bei Patienten mit HFpEF und einem CpcPH-Phänotyp konzentrieren, werden derzeit durchgeführt. Die Auswirkungen neuer HF-Medikamente (Angiotensin-Rezeptor/Neprilysin-Hemmer, SGLT-2-Hemmer) auf die PH durch Remodelling des linken Ventrikels müssen weiter untersucht werden (Humbert et al., 2022).

Die Behandlung der PH-CLD umfasst in erster Linie die Behandlung der zugrunde liegenden Lungenerkrankung. Die PH-CLD ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden und die Patienten sollten an spezialisierte PH-Zentren überwiesen und für klinische Studien in Betracht gezogen werden (Galiè et al., 2016; Nathan et al., 2019). Es gibt keine etablierte medikamentöse Therapie für die PH-CLD und keine Belege dafür, dass zugelassene PH-gezielte Therapien von Vorteil sind (Nathan et al., 2019). Ambrisentan ist bei idiopathischer Lungenfibrose kontraindiziert, ebenso Riociguat bei PH in Verbindung mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (Nathan et al., 2019).

Die pulmonale Thromboendarterektomie ist die Behandlung der Wahl bei CTEPH, da sie potenziell kurativ ist und bei den meisten Patienten eine erhebliche Linderung der Symptome und eine Verbesserung der Hämodynamik und der rechtsventrikulären Funktion bewirkt (Galiè et al., 2016; Raza et al., 2018). Daher sollte bei Patienten, die für eine pulmo-

nale Thromboendarterektomie in Frage kommen, ein chirurgischer Eingriff nicht zugunsten einer medikamentösen Therapie aufgeschoben werden. Allerdings kommen bis zu 40 % der Patienten für eine pulmonale Thromboendarterektomie nicht in Frage und bei bis zu 51 % entwickelt sich nach der pulmonalen Thromboendarterektomie eine persistierende/rekurrente PH (Kim et al., 2019). Diese Patienten sind Kandidaten für eine gezielte medikamentöse Therapie. Zusätzlich sollten sie in einem erfahrenen CTEPH-Zentrum für eine pulmonale Ballonangioplastie in Betracht gezogen werden (Elwing et al., 2018; Galiè et al., 2016; Kim et al., 2019). Riociguat, die einzige zugelassene medikamentöse Therapie für CTEPH, ist für Erwachsene mit inoperabler oder persistierender/rekurrenter CTEPH auf der Grundlage von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der CHEST-1-Studie (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1) indiziert (Galiè et al., 2016; Kim et al., 2019). Nichtsdestotrotz können bei höheren NYHA-Stadien auch parenterale Prostanoiden eingesetzt werden (Humbert et al., 2022). Bei ausgewählten Patienten mit CTEPH kann die pulmonale Ballonangioplastie die Hämodynamik, die Symptome, die körperliche Leistungsfähigkeit und die RV-Funktion verbessern (Kim et al., 2019).

1.11 Eisenhaushalt und Eisenmangel

Eisen ist ein essentielles Element für alle lebenden Organismen und spielt eine zentrale Rolle bei Sauerstofftransport und Stoffwechselprozessen (Aisen et al., 2001). Obwohl reichlich vorhanden ist Eisen oft ein wachstumsbegrenzender Faktor, da seine Oxide schlecht löslich sind (Lieu et al., 2001). Organismen haben Mechanismen entwickelt, um Eisen aufzunehmen und zu nutzen, z. B. durch Reduktionsprozesse (Guerinot, 1994). Im menschlichen Körper ist Eisen an Häm- und Nicht-Häm-Verbindungen gebunden und wird in Hämoglobin, Myoglobin und verschiedenen Enzymen verwendet (Hurrell und Egli, 2010).

Eisen wird recycelt und konserviert, wobei der Eisenzyklus im Körper durch Transferrin, Transferrinrezeptor und Ferritin reguliert wird (Waldvogel-Abramowski et al., 2014). Die Eisenhomöostase erfordert ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme, Transport, Speicherung und Verwertung. Da der Körper keinen Mechanismus zur aktiven Ausscheidung von

Eisen hat, wird das Gleichgewicht hauptsächlich bei der Aufnahme reguliert (Camaschella et al., 2020).

Hepcidin, ein Peptidhormon der Leber, spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation der Eisenhomöostase (Liu et al., 2016). Es wirkt als negativer Regulator des Eiseneintritts ins Plasma, indem es an Ferroportin bindet und dessen Abbau induziert. Hepcidin wird durch verschiedene Stimuli reguliert, wie Zytokine, Plasmaeisen, Anämie und Hypoxie. Dysregulation der Hepcidin-Expression führt zu Eisenstörungen, z. B. Anämie bei chronischen Krankheiten oder hereditäre Hämochromatose (Nemeth und Ganz, 2006).

Die intestinale Eisenabsorption variiert und beträgt im Allgemeinen zwischen 5 % und 35 % der aufgenommenen Menge (Andrews, 2000). Die Absorption erfolgt in Enterozyten über den zweiwertigen Metalltransporter 1 und wird hauptsächlich im Duodenum und oberen Jejunum durchgeführt. Eisen wird dann ins Blut transportiert und von Transferrin zu Zellen oder Knochenmark für die Erythropoese transportiert (Camaschella et al., 2020). Ein Rückkopplungsmechanismus erhöht die Eisenabsorption bei Eisenmangel und dämpft sie bei Eisenüberladung über Hepcidin (Liu et al., 2016).

Der Hepcidinspiegel im Plasma wird durch verschiedene Stimuli reguliert und eine gestörte Hepcidin-Expression kann auf Mutationen in Transferrin-Rezeptor 2 (TfR2), Hämochromatose Typ 2 (HFE2) oder Hepcidin antimikrobielles Peptid (HAMP) zurückzuführen sein (Liu et al., 2016). Die Rolle dieser Gene bei der Regulierung der Hepcidinproduktion ist unklar.

Eisen wird in Form von Ferritin und Hämosiderin gespeichert, hauptsächlich in Leber, Milz und Knochenmark. Serumferritin ist der am besten geeignete Labortest zur Abschätzung der Eisenspeicher (Waldvogel-Abramowski et al., 2014). Hämosiderin ist ein Eisenspeicherkomplex, der Eisen weniger leicht freisetzt. Eisen ist sehr konserviert und geht nicht ohne weiteres aus dem Körper verloren. Es gibt einige obligatorische Eisenverluste, die aus der physiologischen Exfoliation von Zellen von Epitheloberflächen resultieren, einschließlich Haut, Urogenitaltrakt und Magen-Darm-Trakt. Diese Verluste werden jedoch als sehr gering eingeschätzt (≈ 1 mg/Tag). Eisenverluste durch Blutungen können erheblich sein und übermäßiger menstrueller Blutverlust ist die häufigste Ursache für Eisenmangel bei Frauen (Andrews, 2000).

Zusammengefasst ist Eisen ein biologisch essentielles Element, das in vielen zellulären Funktionen eine Rolle spielt. Die Eisenhomöostase wird hauptsächlich durch Hepcidin reguliert, das Eisenaufnahme, -transport, -speicherung und -verwertung koordiniert. Die Eisenabsorption variiert und wird durch einen Rückkopplungsmechanismus gesteuert. Eisen wird in Form von Ferritin und Hämosiderin gespeichert und Serumferritin ist ein geeigneter Indikator für die Eisenspeicher. Eisenverluste sind generell gering, aber Blutungen und Erkrankungen können zu erheblichen Verlusten führen.

Eisenmangel ist definiert als ein Zustand, in dem keine mobilisierbaren Eisenspeicher vorhanden sind und in dem Anzeichen für eine beeinträchtigte Versorgung der Gewebe, einschließlich des Erythrozyten, mit Eisen festgestellt werden (Pasricha et al., 2021). Eisenmangel manifestiert sich entweder mit oder ohne begleitende Anämie. Zwar treten die meisten funktionellen Einschränkungen erst bei anämischen Zuständen auf, doch können einzelne Beeinträchtigungen bereits vorher nachweisbar sein (Camaschella et al., 2020). Auch bei nur leicht bis mäßig ausgeprägter Eisenmangelanämie können kognitive Fähigkeiten, Immunfunktionen und körperliche Belastbarkeit beeinträchtigt sein (Camaschella, 2015). Eisenmangel während der Schwangerschaft wird mit einer Reihe von negativen Folgen für Mutter und Kind in Verbindung gebracht, darunter ein erhöhtes Risiko für Sepsis, mütterliche Sterblichkeit, perinatale Sterblichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht (Georgieff, 2020). Eisenmangel und Anämie vermindern auch die Lernfähigkeit und sind mit einer erhöhten Morbidität verbunden (Camaschella, 2015).

Eisenmangel resultiert aus der Erschöpfung der Eisenspeicher und tritt auf, wenn die Eisenabsorption über einen längeren Zeitraum nicht mit dem Stoffwechselbedarf an Eisen zur Aufrechterhaltung des Wachstums und zum Ausgleich von Eisenverlusten Schritt halten kann, die in erster Linie auf Blutverluste zurückzuführen sind (Pasricha et al., 2021). Zu den Hauptursachen für Eisenmangel gehören eine geringe Aufnahme von bioverfügbarem Eisen, ein erhöhter Eisenbedarf infolge von schnellem Wachstum, Schwangerschaft, Menstruation und übermäßigem Blutverlust, pathologischen Infektionen, die zu gastrointestinalem Blutverlust und einer gestörten Eisenabsorption führen (Andrews, 2000). Die Häufigkeit von Eisenmangel nimmt bei weiblichen Jugendlichen zu, da sich die

menstruellen Eisenverluste mit dem Bedarf für das schnelle Wachstum überlagern. Weitere Risikofaktoren für Eisenmangel bei jungen Frauen sind eine hohe Parität und eine vegetarische Ernährung (Kurz und Galloway, 2000).

Ernährungsbedingter Eisenmangel entsteht, wenn der physiologische Bedarf nicht durch die Eisenaufnahme aus der Nahrung gedeckt werden kann. Die Bioverfügbarkeit von Eisen aus der Nahrung ist in Bevölkerungsgruppen, die sich einseitig pflanzlich und fleischarm ernähren, gering (Skolmowska et al., 2022). Wenn die Eisenspeicher erschöpft sind und nicht genügend Eisen für die Erythropoese zur Verfügung steht, wird die Hämoglobinsynthese in den Vorläufern der Erythrozyten beeinträchtigt und es treten hämatologische Anzeichen einer Eisenmangelanämie auf (Pasricha et al., 2021). Abbildung 5 stellt die Prozesse von Eisenresorption, -verteilung und -metabolismus im Körper dar.

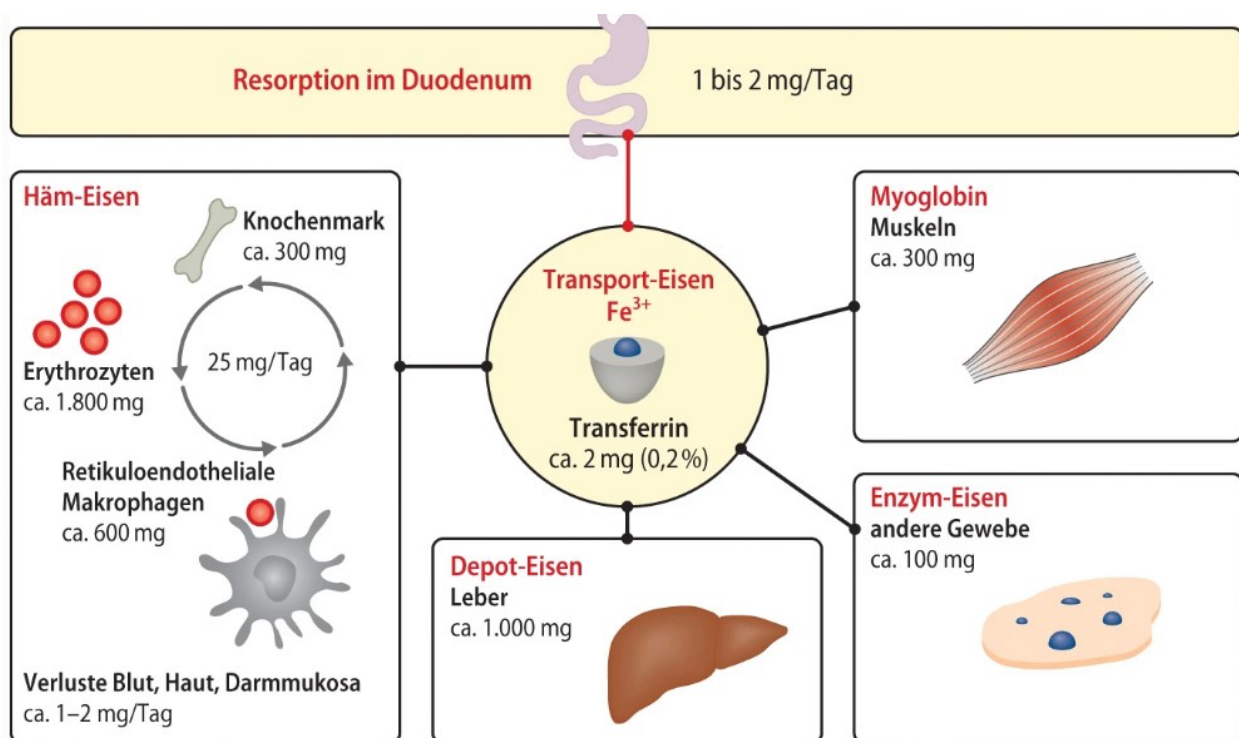


Abb. 5: Darstellung der Eisenhomöostase: Resorption, Verteilung und Metabolismus im Körper. Abbildung aus Doehner et al., 2015. Reproduced with permission from Springer Nature

1.12 Eisenmangel bei pulmonaler Hypertonie

Eine verminderte Verfügbarkeit von Sauerstoff führt zu einer hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion. Diese Anpassung stellt bei alveolärer Hypoxie eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes wieder her (Frise und Robbins, 2015). Der bei der Hypoxie beobachtete Anstieg des systolischen Drucks der Lungenarterie korreliert mit dem Eisenspiegel. So wurde gezeigt, dass die intravenöse Gabe des Eisenchelators Deferoxamin (DFO) den rechtsventrikulären systolischen Druck sowohl unter normoxischen als auch unter hypoxischen Bedingungen bei gesunden Probanden erhöht (Balanos et al., 2002; Smith et al., 2008). Die intravenöse Verabreichung von Eisen an Probanden unter Hypoxie führte zu einem 50 %igen Abfall des systolischen Drucks der Lungenarterie, der auch dann noch zu beobachten war, als sie 43 Tage später einem neuen hypoxischen Ereignis ausgesetzt wurden (Bart et al., 2016).

Eisenmangel imitiert also Hypoxie unter normoxischen Bedingungen und verschlimmert deren nachteiligen Auswirkungen. Eine Eisensubstitution reduziert die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion und somit die pulmonale Hypertonie. Obwohl diese Untersuchungen interessant sind, fokussierten sie sich auf die pulmonale Hypertonie der Gruppe 3. Im Kontext der PAH (Gruppe 1) ist die Situation komplexer. Sowohl bei idiopathischer PAH als auch bei hereditärer PAH sind die Serumeisenspiegel erniedrigt, was mit einer schlechteren Prognose korreliert (Rhodes et al., 2011b; Ruitter et al., 2011). Während die hypoxische pulmonalvaskuläre Reaktion hauptsächlich eine Hepcidin-Herunterregulierung aufgrund der Aktivierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF) beinhaltet, sind die Eisenspiegel bei PAH vorwiegend infolge einer Hepcidin-Hochregulierung niedrig (Balanos et al., 2002; Rhodes et al., 2011b; Ruitter et al., 2011). Obwohl es sinnvoll erscheint, den Eisenspiegel bei PAH-Patienten wiederherzustellen, konnten Ruitter et al. den Serumeisenspiegel nur bei 2 von 18 PAH-Patienten durch orale Eisensupplementierung erhöhen, was auf eine Hepcidin-bedingte Absorptionseinschränkung zurückzuführen ist (Ruitter et al., 2011).

Trotz dieser begrenzten klinischen Evidenz wurde die offene Studie ORION-PH-1 (NCT03371173) initiiert, um die Auswirkungen einer oralen Eisensupplementierung in einer größeren Kohorte von PAH-Patienten zu untersuchen. Diese klinische Studie wurde jedoch aufgrund unzureichender Rekrutierungszahlen vorzeitig abgebrochen (Olsson et al., 2020a).

Obwohl zwei kleine randomisierte Crossoverstudien keinen Einfluss der intravenösen Eisengabe auf körperliche Leistungsfähigkeit, NT-proBNP oder hämodynamische Parameter bei PAH zeigten (Howard et al., 2021), berichten frühere offene Untersuchungen von Verbesserungen der Lebensqualität und einer gesteigerten Leistungsfähigkeit der Skelettmuskulatur durch intravenöse Eisengabe bei PAH-Patienten (Ruiter et al., 2015; Viethen et al., 2014). Diese positiven Effekte wurden durch einen gesteigerten Sauerstofftransport in der Muskulatur erklärt, da die Myoglobinwerte und die mitochondriale Sauerstoffkapazität im Quadrizeps der mit Eisen behandelten PAH-Patienten erhöht waren (Ruiter et al., 2015; Viethen et al., 2014). Während die orale Eisensupplementierung den Eisenmangel bei PAH also oft nur unzureichend ausgleicht, da die Heparin-Überexpression die Eisenaufnahme beeinträchtigt, kann die intravenöse Eisensubstitution die klinische Symptomatik und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

1.13 Ziel der Studie

Etwa 40 % der PAH-Patienten weisen einen Eisenmangel aufgrund einer Heparin-abhängigen Eisenmalabsorption auf (Rhodes et al., 2011b; Ruiter et al., 2011; Soon et al., 2011). Bei Patienten mit typischer PAH und gleichzeitigem Eisenmangel, bedingt durch Heparin-vermittelte Eisenresorptionsstörungen, konnte die parenterale Eiseninfusionsbehandlung eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit sowie der Lebensqualität erzielen (Viethen et al., 2014). Aufgrund dieser Befunde hat die aktuelle europäische Leitlinie die regelmäßige serologische Überwachung des Eisenstatus und die intravenöse Eisensubstitution bei Eisenmangel als Klasse-IIb-Empfehlung für PAH-Patienten aufgenommen (Humbert et al., 2022). In der aktuellen Leitlinie führte dies zur Empfehlung, dass eine Korrektur des Eisenstatus bei Vorliegen einer Eisenmangelanämie bei PAH-Patienten erfolgen sollte (Klasse-IC-Empfehlung). Liegt keine Anämie

vor, kann bei PAH-Patienten mit Eisenmangel eine Eisensupplementierung in Betracht gezogen werden (Klasse IIb-Empfehlung) (Humbert et al., 2022).

Der prognostische Stellenwert des Eisenstoffwechsels und des Eisenmangels für andere Unterformen der pulmonalen Hypertonie ist bislang noch nicht geklärt. Das Ziel der vorliegenden prospektiven Studie ist daher:

- die Erhebung von Daten zur Prävalenz und zum Schweregrad des Eisenmangels,
- die Bewertung des therapeutischen Effekts der Eisensubstitution bei Eisenmangel auf Rechtsherzfunktion, NT-proBNP-Werte, körperliche Belastbarkeit, WHO-Funktionsklasse, Fatigue sowie Lebensqualität

in den PH-Gruppen 1 bis 4.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und ethische Aspekte

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch-prospektive monozentrische Studie, die unter Real-Life-Bedingungen durchgeführt wurde. Vor Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn vor (Nummer 011/16). Die Durchführung erfolgte in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Alle Studienteilnehmer wurden vor Einschluss ausführlich über Zielsetzung, Ablauf und mögliche Risiken der Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme.

2.2 Studienkollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien und Rekrutierung

Im Zeitraum von Januar 2016 bis Juni 2018 wurden konsekutiv Patienten mit pulmonaler Hypertonie rekrutiert, die ambulant in der pneumologischen sowie in der Herzinsuffizienzambulanz des Universitätsklinikums Bonn betreut wurden; eine formale Fallzahlplanung erfolgte nicht. Das Studienkollektiv umfasste Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH, Gruppe 1), PH aufgrund von Linksherzerkrankungen (PH-LHD, Gruppe 2), PH aufgrund von chronischen Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (PH-CLD, Gruppe 3) sowie Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4).

Bei Patienten mit PAH und CTEPH erfolgte die Sicherung der PH-Diagnose mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung. Die Patienten befanden sich seit mindestens drei Monaten auf einer stabilen PH-gezielten medikamentösen Therapie. Bei Patienten der Gruppe 2 und 3 wurde die Diagnose der PH echokardiographisch gestellt. Der systolische Pulmonalarteriendruck (sPAP) wurde hierbei anhand der maximalen Geschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz unter Anwendung der modifizierten Bernoulli-Gleichung berechnet. Der geschätzte rechte Vorhofdruck wurde zur Ermittlung des sPAP addiert

(sPAP = Gradient der Trikuspidalklappeninsuffizienz + RA-Druck) (Galiè et al., 2016). Zur Abgrenzung der Gruppe 2 wurde ergänzend die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt; der Gruppe 3 wurden Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und begleitender PH zugeordnet. Bei Vorliegen von Unklarheiten oder von zwei oder mehr Komorbiditäten, die eine PH verursachen könnten, wurde der Patientenfall an das PH-Expertenteam übergeben. Dieses diskutierte die Hauptursache der PH und teilte sie in die entsprechende PH-Gruppe ein.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren, Patienten ohne schriftliche Einwilligung sowie Patienten mit bekannten Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Eisencarboxymaltose gemäß den Fachinformationen des Herstellers (Ferinject®, CSL Vifor). Weitere Ausschlusskriterien waren klinische Zeichen einer akuten Entzündung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie eine bereits bestehende orale oder parenterale Eisensubstitution.

2.2.3 Charakterisierung des Eisenstatus und Eisensubstitution

Zu Studienbeginn wurde bei allen eingeschlossenen Patienten der Eisenstatus labormedizinisch erhoben. Das Vorliegen eines Eisenmangels wurde angenommen, wenn eine Transferrinsättigung < 16 % sowie ein Serumferritin < 150 µg/L bei fehlender systemischer Entzündungsreaktion (hs-CRP < 25 mg/L) vorlagen. Bei erhöhten hs-CRP-Werten (≥ 25 mg/L) wurde der Ferritinwert aufgrund seiner Akut-Phase-Eigenschaft nicht zur Eisenmangeldiagnostik herangezogen (Sonnweber et al., 2020; Viethen et al., 2014).

Patienten mit PH und nachgewiesenem Eisenmangel (Interventionsgruppe) erhielten eine intravenöse Therapie mit Eisencarboxymaltose (FCM; Ferinject®, CSL Vifor, Glattbrugg, Schweiz). Die zu verabreichende Eisenmenge wurde entsprechend dem Körpergewicht und dem Hämoglobinwert gemäß den Fachinformationen des Herstellers (Ferinject®, CSL Vifor) berechnet. Die intravenöse Eisensubstitution erfolgte als einmalige Infusion von

500–1000 mg FCM, verdünnt in 100 ml 0,9-%iger Natriumchloridlösung und wurde über 15 Minuten verabreicht.

Patienten ohne Eisenmangel erhielten keine Eisensubstitution und dienten als Kontrollgruppe. Beide Gruppen wurden nach einem Beobachtungszeitraum von 16 Wochen erneut untersucht.

Bei Patienten der Gruppe 2 und 3 mit Eisenmangel wurde initial eine orale Eisensubstitution mit 100 mg Eisensulfat einmal täglich über zwei Wochen durchgeführt. Bei ausbleibendem Therapieansprechen erfolgte eine Umstellung auf die intravenöse Eisensubstitution nach dem oben beschriebenen Schema.

2.3 Untersuchungsprotokoll

Zur Evaluation des Effekts der Eisensubstitution wurden alle Untersuchungen zu zwei definierten Zeitpunkten durchgeführt: zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach 16 Wochen im Rahmen der Nachuntersuchung (Follow-up). Alle Patienten wurden nach einem standardisierten Protokoll untersucht, das eine klinische Evaluation, laborchemische Analysen sowie apparative und funktionelle Diagnostik umfasste.

Die klinische Beurteilung beinhaltete die Erfassung der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) mittels standardisiertem Fragebogen. Ergänzend wurden eine kapilläre Blutgasanalyse, eine Lungenfunktionsprüfung, ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), eine transthorakale Echokardiographie sowie ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Darüber hinaus wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Ausmaß der Fatigue anhand validierter Fragebögen erfasst (siehe Kapitel 2.4).

2.3.1 Apparative und funktionelle Diagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik umfasste Spirometrie, Bodyplethysmographie sowie die Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) unter Verwendung eines

Bodyplethysmographen und eines Diffusionstestsystems (Jaeger®, Wuppertal, Deutschland). Die Blutgasanalyse erfolgte mittels Kapillarblut, das aus dem hyperämisierten Ohr-läppchen entnommen wurde.

Die transthorakale 2-D-Echokardiographie wurde von erfahrenen Untersuchern der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography durchgeführt (Douglas et al., 2011). Hierzu kam ein Standard-Ultraschallgerät (iE 33, Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland) mit einem 2,5-MHz-Phased-Array-Schallkopf zum Einsatz. Im Fokus der echokardiographischen Untersuchung standen Parameter der rechtsventrikulären Funktion, insbesondere die systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene (TAPSE) sowie die Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP). Ergänzend wurde ein 12-Kanal-EKG zur Erfassung von Zeichen einer Rechtsherzbelastung sowie zum Ausschluss begleitender Rhythmusstörungen durchgeführt.

Zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) als standardisierter submaximaler Belastungstest entsprechend der Richtlinien der American Thoracic Society durchgeführt (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002).

2.3.2 Laborchemische Untersuchungen

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurden venöse Blutproben entnommen. Analysiert wurde das komplette Blutbild, Parameter des Eisenstoffwechsels (Serumeisen, Ferritin, Transferrinsättigung, löslicher Transferrinrezeptor), das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) sowie NT-proBNP. Eine Anämie wurde gemäß den WHO-Kriterien definiert als Hämoglobinwert unter 13 g/dl bei Männern bzw. unter 12 g/dl bei Frauen (Cappellini und Motta, 2015).

2.3.3 Erfassung der Lebensqualität und Fatigue

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem SF-36-Fragebogen (RAND 36-Item Health Survey 1.0) erhoben, der acht Gesundheitsdimensionen umfasst, darunter vier körperliche und vier mentale, bewertet auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten. Höhere Werte entsprechen einer besseren wahrgenommenen Lebensqualität (Hays et al., 1993). Neben den acht Subscores wurde ein Gesamtscore, als dessen arithmetisches Mittel berechnet, um die Vergleichbarkeit mit der Studie von Viethen et al. (2014) zu gewährleisten.

Die subjektive Fatigue wurde mit einer numerischen Ratingskala von 1 bis 10 erfasst, wobei höhere Werte eine stärkere Müdigkeit anzeigen (Cuhls et al., 2018).

Die Fragebögen wurden überwiegend selbstständig ausgefüllt, bei Bedarf erfolgte Unterstützung durch Angehörige oder medizinisches Personal.

2.4 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS Statistics Version 26 (IBM, Armonk, NY, USA). Patienten mit hs-CRP ≥ 25 mg/L wurden nicht in die Analyse einbezogen. Kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt, kontinuierliche Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung. Der Vergleich der Baseline-Daten zwischen den Gruppen erfolgte mittels zweiseitigen ungepaarten Student-t-Tests. Die Prüfung der Varianzhomogenität wurde mithilfe des Levene-Tests durchgeführt; bei Verletzung der Varianzhomogenität kam der Welch-t-Test zur Anwendung.

Für die Analyse der Follow-up-Untersuchungen wurden bei verbundenen Stichproben gepaarte t-Tests eingesetzt. Die Effektgröße bei gepaarten Daten wurde durch Cohens d quantifiziert. Kategoriale Variablen wurden je nach Stichprobengröße mit dem exakten Test nach Fisher oder dem Chi-Quadrat-Test für Trends verglichen. Bei Subgruppenanalysen mit einer Fallzahl von $n \leq 30$ Patienten wurden nicht-parametrische Testverfahren angewandt (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für gepaarte und Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Daten). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt; alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse der Gesamtkohorte

3.1.1 Deskriptive Statistik

Von den insgesamt 91 rekrutierten PH-Patienten mussten sechs Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden (ein Studienabbruch, zwei unvollständige Follow-ups, drei Todesfälle). Somit gingen 85 Patienten in die finale Auswertung ein.

Die Einteilung der Studienteilnehmer erfolgte anhand der Eisenstoffwechselfparameter zu Studienbeginn. Bei 31 Patienten (36,5 %) lag ein Eisenmangel vor, davon wiesen 19 Patienten (22,4 %) zusätzlich eine Anämie auf. Diese bildeten die Interventionsgruppe und erhielten eine Eisensupplementierung. Die übrigen 54 Patienten ohne Eisenmangel wurden der Kontrollgruppe zugeordnet (Biener et al., 2024).

Zu Studienbeginn zeigten sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe keine statistisch relevanten Unterschiede in den erhobenen Basisparametern, einschließlich demographischer Merkmale, Komorbiditäten, laufender Medikation sowie lungenfunktioneller und echokardiographischer Befunde, Lebensqualität, Fatigue sowie der funktionellen Kapazität im 6-MWT (alle $p > 0,05$) (Biener et al., 2024). Damit war eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gewährleistet. Erwartungsgemäß bestanden signifikante Unterschiede bei den Parametern des Eisenstoffwechsels, die als Einteilungskriterium dienten.

Die Gesamtkohorte bestand zu 56,5 % aus Frauen ($n = 48$) mit einem mittleren Alter von $69,8 \pm 12,0$ Jahren. Die Mehrheit der Patienten befand sich in der WHO-Funktionsklasse II oder III. Die durchschnittliche Gehstrecke im 6-MWT betrug 312 ± 133 m, der mittlere NT-proBNP-Wert lag bei 2.563 ng/l (Biener et al., 2024). Weitere demographische und klinische Basisdaten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Ausgangscharakteristika der Gesamtkohorte zu Studienbeginn, getrennt nach Interventions- und Kontrollgruppe (n = 85). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (+ = Welch-Test, ^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; ALT, Alanin-Transaminase; AT, Angiotensin; CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA, Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FEV1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FVC, forcierte Vitalkapazität; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; hs-CRP, hochsensibles C-reaktives Protein; LDH, Laktatdehydrogenase; LVEF, linksventrikuläre Auswurffraktion; NT-proBNP, N-terminales pro-Brain-natriuretisches Peptid; PAH, pulmonalarterielle Hypertonie; PDE5i, Phosphodiesterase-5-Hemmer; PH, pulmonale Hypertonie; PH-CLD, pulmonale Hypertonie bei chronischer Lungenerkrankung; PH-LHD, pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung; Pred, vorhergesagt; Rtot, Gesamtwiderstand; RV, Residualvolumen; sGC, lösliche Guanylatzyklase; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; TLC, Gesamte Lungenkapazität; WHO, Weltgesundheitsorganisation

	Intervention (n = 31)	Kontrolle (n = 54)	p-Wert
Alter [Jahre]	69,1 \pm 12	70,2 \pm 12	0,67
Männlich	13 (41,9 %)	24 (44,4 %)	0,50 ^C
Ätiologie der PH			0,51 ^F
- PAH	8 (25,8 %)	22 (40,7 %)	
- PH-LHD	9 (29,0 %)	15 (27,8 %)	
- PH-CLD	10 (32,3 %)	12 (22,2 %)	
- CTEPH	4 (12,9 %)	5 (9,3 %)	
Sauerstoff-Langzeittherapie [n]	9 (29,0 %)	19 (35,2 %)	0,37 ^C
Sauerstoff-Langzeittherapie [l/min]	1,3 \pm 1,7	1,2 \pm 2,5	0,83
WHO-Funktionsklasse			0,63 ^F
- I	3 (9,7 %)	9 (16,7 %)	
- II	13 (41,9 %)	22 (40,7 %)	
- III	14 (45,2 %)	19 (35,2 %)	
- IV	1 (3,2 %)	4 (7,4 %)	
Fatigue-Score	5,6 \pm 2,1	5,1 \pm 2,7	0,38
Lebensqualität (SF-36-Gesamtscore)	43,7 \pm 19,7	47,9 \pm 22,4	0,41

Fortführung Tab. 5: Ausgangscharakteristika der Gesamtkohorte zu Studienbeginn, getrennt nach Interventions- und Kontrollgruppe (n = 85). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (+ = Welch-Test, ^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; ALT, Alanin-Transaminase; AT, Angiotensin; CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA, Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FEV1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FVC, forcierte Vitalkapazität; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; hs-CRP, hochsensibles C-reaktives Protein; LDH, Laktatdehydrogenase; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; NT-proBNP, N-terminales pro-Brain-natriuretisches Peptid; PAH, pulmonalarterielle Hypertonie; PDE5i, Phosphodiesterase-5-Hemmer; PH, pulmonale Hypertonie; PH-CLD, pulmonale Hypertonie bei chronischer Lungenerkrankung; PH-LHD, pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung; Pred, vorhergesagt; Rtot, Gesamtwiderstand; RV, Residualvolumen; sGC, lösliche Guanylatzyklase; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; TLC, Gesamte Lungenskapazität; WHO, Weltgesundheitsorganisation

Medikation			
PAH-Medikamente			0,76 ^F
- ERA	3 (9,7 %)	7 (13,0 %)	
- PDE5i	4 (12,9 %)	2 (3,7 %)	
- sGC-Stimulator	1 (3,2 %)	1 (1,9 %)	
- ERA + PDE5i	6 (19,4 %)	11 (20,4 %)	
- ERA + sGC-Stimulator	0 (0,0 %)	3 (5,6 %)	
- ERA + PDE5i + Prostatykin-Analoga	0 (0,0 %)	1 (1,9 %)	
Andere Medikamente			
- Diuretika	24 (77,4 %)	43 (79,6 %)	0,51 ^C
- Thrombozytenaggregationshemmer	13 (41,9 %)	14 (25,9 %)	0,10 ^C
- Orale Antikoagulation	14 (45,2 %)	25 (46,3 %)	0,65 ^C
- ACE-Hemmer	14 (45,2 %)	26 (48,1 %)	0,83 ^C
- AT1-Rezeptor-Antagonist	6 (19,4 %)	13 (24,1 %)	0,79 ^C
- Betablocker	20 (64,5 %)	29 (53,7 %)	0,37 ^C
- Kalzium-Antagonist	5 (16,1 %)	14 (25,9 %)	0,42 ^C
- Herzglykosid	1 (3,2 %)	4 (7,4 %)	0,65 ^F

Fortführung Tab. 5: Ausgangscharakteristika der Gesamtkohorte zu Studienbeginn, getrennt nach Interventions- und Kontrollgruppe (n = 85). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (+ = Welch-Test, ^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; ALT, Alanin-Transaminase; AT, Angiotensin; CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA, Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FEV1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FVC, forcierte Vitalkapazität; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; hs-CRP, hochsensibles C-reaktives Protein; LDH, Laktatdehydrogenase; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; NT-proBNP, N-terminales pro-Brain-natriuretisches Peptid; PAH, pulmonalarterielle Hypertonie; PDE5i, Phosphodiesterase-5-Hemmer; PH, pulmonale Hypertonie; PH-CLD, pulmonale Hypertonie bei chronischer Lungenerkrankung; PH-LHD, pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung; Pred, vorhergesagt; Rtot, Gesamtwiderstand; RV, Residualvolumen; sGC, lösliche Guanylatzyklase; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; TLC, Gesamte Lungenskapazität; WHO, Weltgesundheitsorganisation

- Statin	17 (54,8 %)	24 (44,4 %)	0,38 ^C
6-MWT			
Distanz [m]	285,8 \pm 123,8	327,6 \pm 136,6	0,86
Laborparameter			
Hs-CRP [mg/l]	7,2 \pm 6,9	4,6 \pm 4,5	0,07 ⁺
NT-proBNP [ng/l]	2448,5 \pm 3811	2647,3 \pm 3835	0,72
Kreatinin [mg/dl]	1,3 \pm 0,6	1,2 \pm 0,5	0,38
ALT [U/l]	26,6 \pm 13	28,3 \pm 17	0,63
Gamma-GT [U/l]	68 \pm 75	94,3 \pm 107	0,24
LDH [U/l]	249 \pm 91	257,1 \pm 72	0,65
Lungenfunktionstests			
FEV1 [L]	1,6 \pm 1	1,6 \pm 1	0,73
FEV1 [% pred]	62,1 \pm 22	64,1 \pm 24	0,71
FVC [L]	2,1 \pm 1	2,4 \pm 1	0,17
FVC [% pred]	66 \pm 20	71,5 \pm 20	0,23
TLC [% pred]	90,4 \pm 28	93 \pm 24	0,66
RV [% pred]	137,4 \pm 70	142,4 \pm 53	0,71
Rtot [% pred]	160,3 \pm 119	161,5 \pm 166	0,97

Fortführung Tab. 5: Ausgangscharakteristika der Gesamtkohorte zu Studienbeginn, getrennt nach Interventions- und Kontrollgruppe (n = 85). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (+ = Welch-Test, ^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; ALT, Alanin-Transaminase; AT, Angiotensin; CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA, Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FEV1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FVC, forcierte Vitalkapazität; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; hs-CRP, hochsensibles C-reaktives Protein; LDH, Laktatdehydrogenase; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; NT-proBNP, N-terminales pro-Brain-natriuretisches Peptid; PAH, pulmonalarterielle Hypertonie; PDE5i, Phosphodiesterase-5-Hemmer; PH, pulmonale Hypertonie; PH-CLD, pulmonale Hypertonie bei chronischer Lungenerkrankung; PH-LHD, pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung; Pred, vorhergesagt; Rtot, Gesamtwiderstand; RV, Residualvolumen; sGC, lösliche Guanylatzyklase; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; TLC, Gesamte Lungenskapazität; WHO, Weltgesundheitsorganisation

DLCO [% pred]	38,8 \pm 16	47,9 \pm 19	0,08
Kapilläre Blutgasanalyse			
pO ₂ [mmHg]	66,6 \pm 13	69 \pm 12	0,41
pCO ₂ [mmHg]	36 \pm 7	35 \pm 7	0,55
Elektro- und Echokardiographie			
Herzfrequenz [min ⁻¹]	76,6 \pm 16	74,3 \pm 13	0,50
LVEF [%]	56,8 \pm 13	56,5 \pm 15	0,94
sPAP [mmHg + ZVD]	47,8 \pm 12	49,7 \pm 20	0,59 ⁺
TAPSE [mm]	20,9 \pm 6,1	19,7 \pm 5,2	0,33

3.1.2 Eisentherapie und Laborparameter

Die intravenöse Eisensubstitution über einen Zeitraum von 16 Wochen führte in der Interventionsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Eisenstoffwechselfparameter (Biener et al., 2024). Dabei zeigte sich im Vergleich zum Studienbeginn ein ausgeprägter Anstieg des Serumeisens von 43,2 \pm 15,1 μ g/dl auf 75,7 \pm 34,4 μ g/dl sowie des Serumferritins von 113,2 \pm 239,1 ng/ml auf 255,7 \pm 249,9 ng/ml. Parallel hierzu nahm die Transferrinsättigung signifikant von 10,8 % auf 23,1 % zu (alle p < 0,001). Diese Befunde bele-

gen eine effektive Auffüllung der Eisenspeicher durch die verabreichte intravenöse Eisen-substitution. In der Kontrollgruppe ohne Eisensupplementierung konnten keine relevanten Veränderungen der Eisenparameter festgestellt werden (vgl. Tabelle 6) (Biener et al., 2024). Die Erythrozytenparameter reagierten weniger ausgeprägt auf die Eisensubstitution. In der Interventionsgruppe kam es zwar zu einem mittleren Anstieg des Hämoglobins um 0,42 g/dl, dieser erreichte jedoch kein statistisch signifikantes Niveau. Auch Hämato-krit, Erythrozytenzahl sowie der lösliche Transferrinrezeptor blieben im Verlauf unverän- dert. In der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen eine signifikante Abnahme des Hämato- krits und der Erythrozytenzahl sowie ein signifikanter Anstieg des löslichen Transferrinre- zeptors (Tabelle 6) (Biener et al., 2024).

Tab. 6: Eisenstoffwechselfparameter zu Studienbeginn und Follow-up in Interventions- und Kontrollgruppe. Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung; * = signifikant. Statisti- sche Tests: gepaarter t-Test (modifiziert nach Biener et al. 2024)

	Intervention			Kontrolle		
	Baseline	Follow-Up	p-Wert	Baseline	Follow-Up	p-Wert
Hämoglobin [g/dl]	12,3 \pm 2,3	12,7 \pm 2,1	0,10	13,6 \pm 2,0	13,3 \pm 1,8	0,09
Hämatokrit [%]	37,3 \pm 6,8	38,2 \pm 6,7	0,15	40,6 \pm 5,7	39,5 \pm 5,1	0,02*
Erythrozyten [$\times 10^{12}$ /L]	4,4 \pm 0,8	4,4 \pm 0,9	0,91	4,5 \pm 0,7	4,4 \pm 0,7	< 0,01*
Serum-Eisen [μ g/dl]	43,2 \pm 15,1	75,7 \pm 34,4	< 0,001*	102,9 \pm 58,4	88,5 \pm 40,0	0,05
Serum-Ferritin [ng/ml]	113,2 \pm 239,1	255,7 \pm 249,9	0,03*	114,1 \pm 120,8	115,7 \pm 123,2	0,87
Transferrin-Sät- tigung [%]	10,8 \pm 3,0	23,1 \pm 12,2	<0,001*	27,0 \pm 12,6	32,0 \pm 50,3	0,51
Löslicher Trans- ferrin-Rezeptor [mg/L]	2,8 \pm 1,8	2,6 \pm 1,7	0,61	1,7 \pm 1,0	2,2 \pm 1,6	0,02*

Die laborchemischen, klinischen und funktionellen Parameter der Gesamtkohorte zu Studienbeginn und nach 16 Wochen sind in Tabelle 7 dargestellt. Die NT-proBNP-Konzentration blieb in beiden Gruppen unverändert, obwohl sich der Eisenstatus signifikant verbesserte (Biener et al., 2024).

Tab. 7: Laborchemische, lungenfunktionelle, echokardiographische Parameter sowie körperliche Leistungsfähigkeit und Symptomatik zu Studienbeginn und Follow-up nach Eisensupplementierung (n = 85). Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung; * = signifikant. Statistische Tests: gepaarter t-Test (^c = Chi-Quadrat-Test) (modifiziert nach Biener et al. 2024). FEV1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FVC, forcierte Vitalkapazität; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; PH, pulmonale Hypertonie; Pred, vorhergesagt; Rtot, Gesamtwiderstand; RV, Residualvolumen; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; TLC, Gesamte Lungenkapazität; TSH, Schilddrüsen-Stimulations-Hormon; WHO, Weltgesundheitsorganisation

	Intervention			Kontrolle		
	Baseline	Follow-Up	p-Wert	Baseline	Follow-Up	p-Wert
Laborparameter						
NT-proBNP [ng/l]	2448,5 \pm 3811	2560,2 \pm 4994	0,79	2647,3 \pm 3835	2444,8 \pm 3598	0,35
Kreatinin [mg/dl]	1,3 \pm 0,6	1,4 \pm 0,9	0,49	1,2 \pm 0,5	1,2 \pm 0,5	0,46
Lungenfunktionsprüfung						
FEV1 [L]	1,6 \pm 0,7	1,7 \pm 0,7	0,02*	1,6 \pm 0,7	2,8 \pm 7,7	0,29
FVC [L]	2,1 \pm 0,8	2,2 \pm 0,7	0,04*	2,4 \pm 0,9	2,5 \pm 1	0,03*
TLC [L]	5,2 \pm 1,6	4,9 \pm 1,4	0,18	5,6 \pm 1,7	5,7 \pm 1,6	0,35
RV [L]	3,1 \pm 1,4	2,8 \pm 1,1	0,15	7,1 \pm 26,3	3,6 \pm 2,8	0,36
Rtot [% pred]	160,3 \pm 119	146,7 \pm 83	0,44	161,5 \pm 166	149,7 \pm 83,9	0,41
DLCO [% pred]	38,8 \pm 16	41,4 \pm 19	0,56	47,9 \pm 19	49,3 \pm 18,5	0,67

Fortführung Tab. 7: Laborchemische, lungenfunktionelle, echokardiographische Parameter sowie körperliche Leistungsfähigkeit und Symptomatik zu Studienbeginn und Follow-up nach Eisensupplementierung (n = 85). Daten als Mittelwert ± Standardabweichung; * = signifikant. Statistische Tests: gepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test) (modifiziert nach Biener et al. 2024). FEV1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FVC, forcierte Vitalkapazität; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; PH, pulmonale Hypertonie; Pred, vorhergesagt; Rtot, Gesamtwiderstand; RV, Residualvolumen; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; TLC, Gesamte Lungenkapazität; TSH, Schilddrüsen-Stimulations-Hormon; WHO, Weltgesundheitsorganisation

Elektro- und Echokardiographie						
Herzfrequenz [n/min]	76,6 ± 16	73,4 ± 16,6	0,44	74,3 ± 13	76,4 ± 13,2	0,31
LVEF [%]	56,8 ± 13	57,7 ± 11	0,34	56,5 ± 15	55,1 ± 13	0,39
sPAP [mmHg + ZVD]	47,8 ± 12	45,4 ± 20	0,43	49,7 ± 20	45,9 ± 20,7	0,40
TAPSE [mm]	20,9 ± 6	20,1 ± 5,6	0,58	19,7 ± 5,2	19,9 ± 5,4	0,92
6-MWT						
Distanz [m]	285,8 ± 124	300,2 ± 121	0,54	327,6 ± 137	337,5 ± 129	0,62
WHO-Funktionsklasse						
			0,66 ^C			0,18 ^C
I	3 (9,7 %)	4 (12,9 %)		9 (16,7 %)	9 (16,7 %)	
II	13 (41,9 %)	13 (41,9 %)		22 (40,7 %)	17 (31,5 %)	
III	14 (45,2 %)	13 (41,9 %)		19 (35,2 %)	22 (40,7 %)	
IV	1 (3,2 %)	1 (3,2 %)		4 (7,4 %)	6 (11,1 %)	
Fatigue-Score						
	5,6 ± 4,5	4,5 ± 2,0	0,01*	5,1 ± 2,7	5,4 ± 2,9	0,18

3.1.3 6-Minuten-Gehtest und funktionelle Verbesserungen

Im 6-MWT zeigten sich zwischen Studienbeginn und Follow-up weder in der Interventionsgruppe (von $285,8 \pm 124$ m auf $300,2 \pm 121$ m, $p = 0,54$) noch in der Kontrollgruppe (von $327,6 \pm 137$ m auf $337,5 \pm 129$ m, $p = 0,62$) signifikante Veränderungen (Biener et al., 2024).

Auch hinsichtlich der WHO-Funktionsklasse konnten keine relevanten Veränderungen festgestellt werden. Der Anteil der Patienten in den Klassen I oder II änderte sich in der Interventionsgruppe leicht von 51,6 % auf 54,8 % und in der Kontrollgruppe von 57,4 % auf 48,1 % ($p = 0,66$ bzw. $0,18$) (Biener et al., 2024).

3.1.4 Lebensqualität und Fatigue Score

Nach intravenöser Eisentherapie verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen am SF-36-Gesamtscore, signifikant ($p = 0,013$). In der Kontrollgruppe blieb der Gesamtscore unverändert ($p = 0,20$). Bei den SF-36-Subscores zeigten sich keine konsistenten Veränderungen. Der Subscore „Psychisches Wohlbefinden“ nahm in beiden Gruppen signifikant ab, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle zeigte (jeweils $p < 0,001$) (Biener et al., 2024).

Der Fatigue-Score sank in der Interventionsgruppe signifikant ($p = 0,01$), während in der Kontrollgruppe keine relevante Veränderung beobachtet wurde ($p = 0,18$) (vgl. Tabelle 7) (Biener et al., 2024).

3.1.5 Lungenfunktionstest und Echokardiographie

In der Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung der spirometrischen Parameter. Das forcierte Expirationsvolumen in einer Sekunde (FEV1) stieg um $0,07$ l (95%-KI: $+0,01$ bis $+0,1$, $p = 0,02$) und die forcierte Vitalkapazität (FVC) um $0,2$ l (95%-KI: $+0,01$ bis $+0,3$, $p = 0,04$). Bei den Kontrollpatienten war nur die FVC signifikant erhöht ($p = 0,03$) (vgl. Tabelle 7) (Biener et al., 2024). Die echokardiographischen Werte, einschließlich der rechtsventrikulären Funktion (TAPSE), blieben in beiden Gruppen unverändert (Tabelle 7) (Biener et al., 2024).

3.2 PH-Subgruppenanalyse

Zur differenzierten Betrachtung möglicher ätiologiespezifischer Unterschiede wurden die Studienteilnehmer entsprechend der klinischen Klassifikation der PH in vier Subgruppen eingeteilt. Die Zuordnung erfolgte zu Gruppe 1 (n = 30, 35,3 % der Gesamtpopulation), Gruppe 2 (n = 24, 28,2 %), Gruppe 3 (n = 22, 25,9 %) und Gruppe 4 (n = 9, 10,6 %) (Biener et al., 2024).

Zwischen den PH-Gruppen ließen sich Unterschiede in der Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie feststellen. In Gruppe 1 lag bei 26,7 % der Patienten ein Eisenmangel vor, wobei 10 % zusätzlich eine Anämie aufwiesen. In Gruppe 2 zeigten 37,5 % einen Eisenmangel, während 29,2 % gleichzeitig an Anämie litten. In Gruppe 3 waren 45,5 % von Eisenmangel betroffen, davon 27,3 % mit Anämie. Vergleichbare Prävalenzen fanden sich in Gruppe 4 mit einem Eisenmangel bei 44,4 % und einer Eisenmangelanämie bei 33,3 % der Patienten (Biener et al., 2024).

Die Ausgangscharakteristika der Interventions- und Kontrollgruppe waren innerhalb der einzelnen PH-Subgruppen hinsichtlich demographischer und klinischer Parameter vergleichbar. Unterschiede bestanden erwartungsgemäß ausschließlich in Parametern des Eisenstoffwechsels (vgl. Tabellen 8–11) (Biener et al., 2024).

Tab. 8: Ausgangscharakteristika von PH-Patienten Gruppe 1 zu Studienbeginn (n = 30). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. * = signifikant. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). NT-proBNP, N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; WHO, Weltgesundheitsorganisation

	Intervention (n = 8)	Kontrolle (n = 22)	p-Wert
Alter [Jahre]	62,8 \pm 15,7	65,4 \pm 14	0,66
Männlich	4 (50,0 %)	9 (40,9 %)	0,70 ^C
WHO-Funktionsklasse			0,84 ^F
- I	1 (12,5 %)	4 (18,2 %)	
- II	4 (50,0 %)	12 (55,5 %)	
- III	3 (37,5 %)	6 (27,3 %)	
- IV	0 (0 %)	0 (0 %)	
Fatigue-Score	4,4 \pm 1,9	4,9 \pm 2,7	0,65
6-MWT [m]	375,7 \pm 141,3	330,2 \pm 156,2	0,50
NT-proBNP [ng/l]	2544,8 \pm 2041,1	1575,2 \pm 2246,3	0,30
Hämoglobin [g/dl]	14,2 \pm 3,4	14,0 \pm 2,6	0,81
Serum-Eisen [μ g/dl]	52,1 \pm 17,3	117,1 \pm 77,8	0,03*
Serum-Ferritin [ng/ml]	32,6 \pm 31,2	83,9 \pm 108,6	0,10
Transferrin-Sättigung [%]	10,9 \pm 2,7	29,0 \pm 15,7	< 0,01*
Löslicher Transferrin-Rezeptor [mg/l]	2,1 \pm 0,7	1,7 \pm 0,9	0,62
sPAP [mmHg + ZVD]	55,1 \pm 13	53,5 \pm 26	0,88
TAPSE [mm]	17,6 \pm 6,5	19,8 \pm 4,6	0,33

Tab. 9: Ausgangscharakteristika von PH-Patienten Gruppe 2 zu Studienbeginn (n = 24). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. * = signifikant. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). NT-proBNP, N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; WHO, Weltgesundheitsorganisation

	Intervention (n = 9)	Kontrolle (n = 15)	p-Wert
Alter [Jahre]	75,7 \pm 9,9	77,1 \pm 8,0	0,70
Männlich	5 (55,5 %)	10 (66,7 %)	0,45 ^C
WHO-Funktionsklasse			0,37 ^F
- I	0 (0,0 %)	4 (26,7 %)	
- II	3 (33,3 %)	3 (20,0 %)	
- III	5 (55,5 %)	6 (40,0 %)	
- IV	1 (11,1 %)	2 (13,3 %)	
Fatigue-Score	6,3 \pm 1,8	5,5 \pm 2,9	0,46
6-MWT [m]	265,7 \pm 133,5	236,4 \pm 101,3	0,60
NT-proBNP [ng/l]	5316,2 \pm 5565,6	4181,4 \pm 5220,8	0,62
Hämoglobin [g/dl]	11,8 \pm 0,9	13,6 \pm 1,4	0,001*
Serum-Eisen [μ g/dl]	43,6 \pm 11,6	90,8 \pm 19,1	< 0,001*
Serum-Ferritin [ng/ml]	219,2 \pm 384,8	184,9 \pm 187,9	0,77
Transferrin-Sättigung [%]	12,8 \pm 2,5	24,7 \pm 7,6	< 0,001*
Löslicher Transferrin-Rezeptor [mg/l]	4,7 \pm 5,9	2,1 \pm 1,4	0,11
sPAP [mmHg + ZVD]	47,2 \pm 4,3	48,8 \pm 13,7	0,73
TAPSE [mm]	18,0 \pm 4,2	18,5 \pm 5,6	0,82

Tab. 10: Ausgangscharakteristika von PH-Patienten Gruppe 3 zu Studienbeginn (n = 22). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. * = signifikant. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). NT-proBNP, N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; WHO: Weltgesundheitsorganisation

	Intervention (n = 10)	Kontrolle (n = 12)	p-Wert
Alter [Jahre]	67,1 \pm 9,0	67,9 \pm 9,3	0,84
Männlich	2 (20,0 %)	3 (25,0 %)	0,78 ^C
WHO-Funktionsklasse			0,43 ^F
- I	1 (10,0 %)	1 (8,3 %)	
- II	4 (40,0 %)	6 (50,0 %)	
- III	5 (50,0 %)	3 (25,0 %)	
- IV	0 (0,0 %)	2 (16,7 %)	
Fatigue-Score	6,2 \pm 2,5	5,1 \pm 2,9	0,35
6-MWT [m]	250,0 \pm 117,9	318,1 \pm 138,6	0,24
NT-proBNP [ng/l]	825,4 \pm 979,2	569,5 \pm 421,0	0,42
Hämoglobin [g/dl]	11,8 \pm 1,2	13,5 \pm 1,6	0,01*
Serum-Eisen [μ g/dl]	36,4 \pm 14,8	111,0 \pm 46,9	< 0,001*
Serum-Ferritin [ng/ml]	116,7 \pm 156,3	153,5 \pm 126,8	0,55
Transferrin-Sättigung [%]	10,5 \pm 3,4	29,6 \pm 10,7	< 0,001*
Löslicher Transferrin-Rezeptor [mg/l]	2,7 \pm 2,0	2,1 \pm 1,4	0,43
sPAP [mmHg + ZVD]	40,1 \pm 7,7	38,2 \pm 12,1	0,68
TAPSE [mm]	25,0 \pm 6,1	19,7 \pm 3,9	0,04*

Tab. 11: Ausgangscharakteristika von PH-Patienten Gruppe 4 zu Studienbeginn (n = 9). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. * = signifikant. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). NT-proBNP, N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; WHO, Weltgesundheitsorganisation

	Intervention (n = 4)	Kontrolle (n = 5)	p-Wert
Alter [Jahre]	72,0 \pm 3,7	76,4 \pm 9,9	0,43
Männlich	2 (50,0 %)	2 (40,0 %)	0,76 ^C
WHO-Funktionsklasse			0,22 ^F
- I	1 (25,0 %)	0 (0,0 %)	
- II	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)	
- III	1 (25,0 %)	4 (80,0 %)	
- IV	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Fatigue-Score	4,8 \pm 1,6	4,6 \pm 2,3	0,91
6-MWT [m]	300,0 \pm 49,7	271,5 \pm 122,9	0,68
NT-proBNP [ng/l]	1306,5 \pm 1552,5	4260,6 \pm 4289,4	0,24
Hämoglobin [g/dl]	11,5 \pm 1,3	12,7 \pm 0,9	0,14
Serum-Eisen [μ g/dl]	37,5 \pm 9,8	73,8 \pm 15,4	< 0,01*
Serum-Ferritin [ng/ml]	16,9 \pm 12,5	111,2 \pm 119,5	0,17
Transferrin-Sättigung [%]	8,8 \pm 2,2	22,6 \pm 4,8	0,001*
Löslicher Transferrin-Rezeptor [mg/l]	4,0 \pm 3,4	1,2 \pm 0,2	0,09
sPAP [mmHg + ZVD]	55,3 \pm 22,5	61,9 \pm 10,9	0,56
TAPSE [mm]	23,3 \pm 2,1	22,4 \pm 8,3	0,85

In der Subgruppenanalyse nach PH-Ätiologie zeigten sich unterschiedliche Effekte der Eisensubstitution. In den Gruppen 1 und 2 ergaben sich nach 16 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich 6-MWT-Distanz, WHO-Funktionsklasse, NT-proBNP-Werte, rechtsventrikulärer Funktion (TAPSE),

Fatigue-Score oder gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-36-Subscores und -Gesamtscore). Aufgrund der geringen Fallzahl in Gruppe 4 ($n = 9$) wurde für diese Gruppe keine separate Subgruppenanalyse durchgeführt (Biener et al., 2024).

In der Subgruppe der Patienten mit PH aufgrund chronischer Lungenerkrankungen (Gruppe 3) zeigten sich im Verlauf von 16 Wochen unter intravenöser Eisensubstitution statistisch signifikante Veränderungen der funktionellen Parameter. Insbesondere nahm die im 6-MWT zurückgelegte Gehstrecke zu ($p = 0,019$), begleitet von einer Verschiebung hin zu niedrigeren WHO-Funktionsklassen ($p = 0,017$) sowie einer Abnahme der subjektiv berichteten Fatigue ($p = 0,009$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch die Lebensqualität zeigte in Gruppe 3 unter Eisensubstitution eine signifikante Zunahme des SF-36-Gesamtscores ($p < 0,01$), wobei insbesondere der Subscore „Vitalität“ anstieg. Bei Patienten der Kontrollgruppe kam es im Beobachtungszeitraum zu einer signifikanten Abnahme einzelner Subscores des SF-36-Fragebogens, insbesondere in den Dimensionen „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ($p = 0,008$) und „Psychisches Wohlbefinden“ ($p < 0,001$). Bei Patienten der Interventionsgruppe blieben diese Subscores weitgehend unverändert (Gruppenunterschiede: $p = 0,002$ bzw. $p = 0,049$). Andere Subscores zeigten keine Effekte. NT-proBNP und TAPSE blieben ebenfalls in Gruppe 3 unverändert (Biener et al., 2024).

Detaillierte grafische Darstellungen der Subgruppenanalysen finden sich in der zugehörigen Publikation (Biener et al., 2024).

4. Diskussion

4.1 Rekapitulation der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde erstmals untersucht, welchen Einfluss eine intravenöse Eisensubstitution bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Ursache und gleichzeitigem Eisenmangel hat. Die Analyse zeigte, dass Eisenmangel in allen PH-Gruppen verbreitet war, mit den höchsten Prävalenzraten in den Gruppen 3 (45,5 %) und 4 (44,4 %), während in Gruppe 2 die Prävalenzrate 37,5 % betrug und Gruppe 1 (PAH) am seltensten betroffen war (26,7 %).

Zu Studienbeginn unterschieden sich Patienten mit und ohne Eisenmangel nicht hinsichtlich ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit, funktionellen Kapazität, NT-proBNP-Werten, rechtsventrikulärer Funktion, Lebensqualität oder Fatigue. Nach 16 Wochen intravenöser Eisensubstitution wurden die Eisenspeicher in allen behandelten Patienten wiederhergestellt. Ein klinisch relevanter Effekt zeigte sich jedoch ausschließlich bei Patienten der PH-Gruppe 3, die eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der WHO-Funktionsklasse, der Lebensqualität und der Fatigue erfuhren. Für die übrigen PH-Formen war kein signifikanter Effekt erkennbar.

4.2 Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Eisensubstitution bei PAH-Patienten mit Eisenmangel Symptome lindern, die körperliche Belastbarkeit erhöhen und möglicherweise die Mortalität beeinflussen kann (Olsson et al., 2020b; Rüter et al., 2011; Sonnweber et al., 2018). Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt, da die Studien überwiegend offen und unkontrolliert durchgeführt wurden.

Als möglicher pathophysiologischer Mechanismus des Eisenmangels wird eine erhöhte Heparidin-Produktion angenommen, die durch Hemmung der intestinalen Eisenresorption zu einem Eisendefizit führt. (Quatredeniens et al., 2021). Neuere Erkenntnisse weisen zu-

dem darauf hin, dass die Hepcidin-Ferroportin-Achse nicht nur den Eisenstoffwechsel reguliert, sondern auch die Proliferation glatter Lungenarterienmuskelzellen fördert, was auf eine direkte Beteiligung von Hepcidin am pulmonalen Gefäßumbau bei PAH hinweist (Lakhal-Littleton et al., 2019; Ramakrishnan et al., 2018). Diese Beobachtung ist von besonderer Relevanz, da die PAH eine multifaktorielle Erkrankung darstellt, deren Pathogenese durch Entzündungsprozesse, endotheliale Dysfunktion, Hypoxie und Vasokonstriktion gekennzeichnet ist. Diese Mechanismen können durch die Hepcidin-Ferroportin-Achse moduliert werden.

Randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien konnten keinen signifikanten Effekt einer intravenösen Eisensupplementierung bei PAH-Patienten ohne Anämie auf die körperliche Leistungsfähigkeit, NT-proBNP-Werte oder hämodynamischen Parameter nachweisen (Howard et al., 2021). Auch in unserer PAH-Kohorte ließ sich kein signifikanter Einfluss der Eisensupplementierung auf die körperliche Leistungsfähigkeit oder Symptomatik feststellen. Diese Ergebnisse relativieren die Annahme eines generellen therapeutischen Nutzens von Eisen bei PAH. Zur weiteren Einordnung untersuchten Ulrich et al. mithilfe eines mendelschen Randomisierungsansatzes den Zusammenhang zwischen der Erythrozytenverteilungsbreite als Surrogatparameter des Eisenstoffwechsels und PAH, fanden jedoch keine Hinweise auf eine kausale Beziehung (Ulrich et al., 2020). Da kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, empfahlen die Autoren eine zurückhaltende Interpretation von Studien zur Eisensupplementierung bei PAH.

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie von Kramer et al., die bei PAH-Patienten mit Eisenmangel nach parenteraler Eisensupplementierung eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität nachwies, zeigte unsere Studie ähnliche positive Effekte (Kramer et al., 2021). Diese beschränkten sich jedoch ausschließlich auf Patienten der PH-Gruppe 3 und betrafen die körperliche Leistungsfähigkeit, die funktionelle Klasse, die Lebensqualität sowie die Fatigue. Ein entscheidender Unterschied besteht darin, dass die Eisensupplementierung in unserer PAH-Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit oder die Symptomatik aufwies. Dies bestätigt die Befunde von Howard et al. (Howard et al., 2021).

Die Pilotstudie von Viethen et al. (n = 20 Patienten), auf der die Langzeitstudie von Kramer et al. basierte, zeigte vergleichbare Ergebnisse (Viethen et al., 2014). Auch in dieser Untersuchung konnte eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität bei PAH-Patienten mit Eisenmangel nach parenteraler Eisensupplementierung mit Eisencarboxymaltose nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Viethen et al. und Kramer et al. ließen sich die positiven Effekte in unserer Kohorte jedoch ausschließlich in der PH-Gruppe 3 beobachten.

Bezüglich der Wiederherstellung des Eisenstatus demonstrierten Kramer et al., dass die parenterale Eisensupplementierung mit Eisencarboxymaltose den Eisenstatus effizient wiederherstellen konnte (Kramer et al., 2021). Dies war mit einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität assoziiert. In unserer Studie ließ sich ebenfalls eine erfolgreiche Normalisierung der Eisenspeicher durch die Supplementierung nachweisen. Die positiven Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit und andere Parameter wurden jedoch ausschließlich in der PH-Gruppe 3 festgestellt.

Sowohl Kramer et al. als auch Viethen et al. zeigten, dass die Behandlung mit intravenösem Eisen sowohl bei anämischen Patienten als auch bei Patienten mit Eisenmangel, jedoch normalen Hämoglobinwerten vorteilhaft war (Kramer et al., 2021; Viethen et al., 2014). In unserer Studie konnten ähnliche Ergebnisse bestätigt werden. Die Eisensupplementierung zeigte bei Patienten der PH-Gruppe 3 unabhängig vom Hämoglobinstatus positive Effekte.

Die Prävalenz des Eisenmangels wurde bereits in der Studie von Viethen et al. als klinisch relevantes und häufiges Problem bei PAH-Patienten charakterisiert (Viethen et al., 2014). Unsere Studie bestätigt diese Befunde und erweitert sie auf andere PH-Formen. In unserer Kohorte der PH-Gruppen 2–4 lag die Prävalenz des Eisenmangels zwischen 37,5 % (Gruppe 2) und 45,5 % (Gruppe 3). Dies deutet darauf hin, dass Eisenmangel ein gruppenübergreifendes Problem bei pulmonaler Hypertonie darstellt.

Aus pathophysiologischer Perspektive betonen Viethen et al. die Bedeutung von Eisen für die Sauerstoffaufnahme und den -transport sowie seine Rolle in verschiedenen mitochondrialen oxidativen Enzymen und der Atmungskette (Viethen et al., 2014). Bei Vorlie-

gen eines Eisenmangels wird die Sauerstoffversorgung des Herzens und der Skelettmuskulatur reduziert. Dies führt zu einer verringerten körperlichen Leistungsfähigkeit und unterstreicht die klinische Relevanz unserer Ergebnisse, die eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Eisensupplementierung demonstrieren. Viethen et al. wiesen darüber hinaus darauf hin, dass Eisenmangel potenziell schädliche Auswirkungen auf die PAH haben könnte. Mögliche Mechanismen umfassen eine verringerte Sauerstoffversorgung der Mitochondrien der rechtsventrikulären Kardiomyozyten sowie induzierte selektive Veränderungen in den metabolischen Enzymen der Skelettmuskulatur (Viethen et al., 2014). Diese pathophysiologischen Mechanismen könnten erklären, warum die Eisensupplementierung in unserer Studie positive Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit in der PH-Gruppe 3 zeigte.

In unserer PH-Gruppe 2 wiesen 9 von 24 Patienten (37,5 %) einen Eisenmangel auf, 7 von 24 Patienten (29,2 %) zusätzlich eine Eisenmangelanämie. Die Prävalenzen lagen damit unter denen, die in Studien zur Linksherzinsuffizienz ohne PH berichtet wurden, wo Eisenmangel bei bis zu 55 % der Patienten auftrat und die Morbidität auch ohne Anämie erhöht war (Anker et al., 2009; Rocha et al., 2018). Die PH-Gruppe 2 war heterogen zusammengesetzt, mit Patienten mit HFrEF, HFpEF sowie Klappenvitien.

Obwohl zahlreiche Studien zeigen, dass die Normalisierung der Eisenspeicher bei chronischer Linksherzinsuffizienz die körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und funktionelle Kapazität verbessert (Kalra et al., 2022; Ponikowski et al., 2015), gibt es bislang keine Subgruppenanalyse zur Rolle der begleitenden PH. Entsprechend konnte in unserer PH-Gruppe 2 kein eindeutiger klinischer Nutzen der Eisensupplementierung festgestellt werden. Der therapeutische Stellenwert von Eisen bei HFpEF und Klappenerkrankungen, unabhängig von PH, bleibt ungeklärt und wird derzeit in laufenden Studien wie FAIR-HFpEF (NCT03074591) untersucht.

In unserer PH-Gruppe 3 wiesen 10 von 22 Patienten (45,5 %) einen Eisenmangel auf, bei 6 Patienten (27,3 %) bestand zusätzlich eine Anämie. Die Grunderkrankungen waren COPD (n = 18) und Lungenfibrose (n = 4). Zu Studienbeginn zeigten sich keine Unterschiede in der körperlichen Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest oder in der echokardiographisch bestimmten rechtsventrikulären Funktion zwischen Patienten mit und ohne Eisenmangel. Diese Beobachtungen stimmen teilweise mit den Ergebnissen von Tatak

et al. überein, die bei Patienten mit PH-Gruppe 3 eine Eisenmangelprävalenz von 53 % fanden und ebenfalls keine Unterschiede in der körperlichen Leistungsfähigkeit und rechtsventrikulären Funktion berichteten (Tatah et al., 2022).

Nach 16 Wochen intravenöser Eisensubstitution verbesserten sich in unserer PH-Gruppe 3 die Gehstrecke, die WHO-Funktionsklasse, die Fatigue sowie die Lebensqualität deutlich. Die Zunahme der Gehstrecke um 39,2 m überschritt den minimal clinical important difference (MCID) von 33 m und ist daher als klinisch bedeutsam zu werten. Bemerkenswert ist, dass nur Patienten der PH-Gruppe 3 von der Eisensubstitution profitierten. Ein möglicher Grund dafür ist, dass bei Lungenerkrankungen die pulmonale Hypertonie hauptsächlich durch hypoxische Vasokonstriktion entsteht. Diese Reaktion wird vom Eisenstatus beeinflusst, da Studien zeigen, dass eine ausreichende Eisenverfügbarkeit die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion abschwächen, während Eisenmangel sie verstärkt (Smith et al., 2008). Dies könnte erklären, warum Patienten der Gruppe 3 besonders gut auf eine Eisensubstitution ansprechen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch komplex und bedürfen weiterer Forschung.

Vinke et al. beschrieben bei CTEPH-Patienten eine Eisenmangelprävalenz von etwa 20 % (Vinke et al., 2021). Die Transferrinsättigung zeigte eine signifikante Korrelation mit der 6-Minuten-Gehstrecke. Patienten mit Eisenmangel hatten tendenziell stärkere funktionelle Einschränkungen, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Interventionsstudien zur Eisensubstitution bei CTEPH liegen bislang nicht vor.

In unserer Kohorte lag der Anteil der Patienten mit Eisenmangel mit 44,4 % deutlich höher; zudem wies ein Drittel (33,3 %) zusätzlich eine Anämie auf. Zu Studienbeginn zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der 6-MWT oder WHO-Funktionsklasse zwischen Patienten mit und ohne Eisenmangel. Aufgrund der geringen Fallzahl sind größere Studien erforderlich, um potenzielle Therapieeffekte der Eisensubstitution valide beurteilen zu können.

4.3 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Studie ist die erste, die den Eisenstatus und die Auswirkungen der Eisensupplementierung auf die körperliche Leistungsfähigkeit, Symptomatik und Lebensqualität bei Patienten verschiedener PH-Gruppen untersucht hat. Dies ist als eine der Stärken der Studie zu werten, da bisherige Studien sich zumeist auf eine oder wenige Ätiologien konzentriert haben. Unsere Studie hat jedoch mehrere Limitationen. Die kleine Gruppengröße und die bei einigen PH-Gruppen heterogenen Ätiologien (z. B. HFrEF und HFpEF in der PH-Gruppe 2) schränken die Aussagekraft ein. Darüber hinaus wurde die Studie in nur einem Zentrum durchgeführt, was ihre Generalisierbarkeit einschränkt. Zukünftige Studien sollten daher den Eisenstatus und den potenziellen Nutzen der Eisensupplementierung bei einer größeren PH-Population untersuchen.

4.4 Klinische Implikationen und Ausblick auf weitere Therapieansätze

Es hat sich gezeigt, dass Eisenmangel mit einer schlechten Überlebensrate bei PAH assoziiert ist (Rhodes et al., 2011b; Ruiters et al., 2011; Sonnweber et al., 2018). Die intravenöse Eisengabe bei PAH-Patienten kann die körperliche Ausdauerleistung verbessern, während eine orale Supplementierung aufgrund der geringen intestinalen Eisenabsorption bei hohen Hepcidinspiegeln kaum Wirkung zeigt. Bereits frühere Untersuchungen beschrieben grundlegende Mechanismen eingeschränkter enteraler Eisenverfügbarkeit, die dem heutigen Verständnis der Hepcidin-vermittelten Eisenmalabsorption zugrundeliegen (Green et al., 1968). Bei Linksherzinsuffizienz mit Eisenmangel kann die intravenöse Eisengabe, auch ohne Anämie, die körperliche Leistungsfähigkeit, die Funktionsklasse nach der New York Heart Association (NYHA) und die Lebensqualität im Vergleich zum Placebo verbessern (Anker et al., 2009).

Eisen könnte somit direkt kardioprotektiv wirken. Die Hypothese, dass intravenös verabreichtes Eisen den Eisenmangel der Kardiomyozyten bei der rechtsventrikulären Maladaptation, die bei PAH auftritt, korrigieren könnte, ist von Relevanz und muss weiter erforscht werden. Eine Eisensupplementierung könnte jedoch nachteilige Auswirkungen haben und sollte sorgfältig abgewogen werden. Die meisten Bakterien benötigen nämlich

Eisen für ihr Wachstum und ihr Überleben. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Eisensupplementierung das mikrobielle Profil des Darms verändert und das Wachstum pathogener Enterobakterienarten auf Kosten der schützenden Laktobazillen und Bifidobakterienarten fördert (Anderson et al., 2017). Daher müssen mögliche Effekte auf das Mikrobiom berücksichtigt werden, insbesondere hinsichtlich einer potenziellen Verschlimmerung von Entzündungen und opportunistischen Infektionen, die die Krankheit verschlimmern könnten.

Hepcidin kann zudem direkt die Proliferation von Lungenarterienmuskelzellen erhöhen und so am pulmonalen Gefäßumbau und am Fortschreiten der Erkrankung beteiligt sein (Ramakrishnan et al., 2018). Eine gezielte Modulation der Hepcidin/Ferroportin-Achse könnte daher eine wirksamere und sicherere Alternative zur Eisensupplementierung darstellen.

Es existieren bereits verschiedene etablierte sowie neue Therapieansätze zur Modulation der Hepcidin-Ferroportin-Achse. Diese zielen entweder darauf ab, die Ferroportin-Expression und -Aktivität trotz Hepcidin-Überschusses zu stabilisieren, oder Hepcidin direkt durch Antagonisten bzw. neutralisierende Antikörper zu hemmen (Sebastiani et al., 2016). LY2787106, ein monoklonaler Anti-Hepcidin-Antikörper, der von Eli Lilly and Company mit Sitz in den USA entwickelt wurde, führte in einer klinischen Phase-1-Studie bei Patienten mit Tumoranämie zu einer vorübergehenden Eisenmobilisierung und einer erhöhten Retikulozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert (NCT01340976) (Vadhan-Raj et al., 2017).

Weitere Hepcidin-Antagonisten, die direkt auf Hepcidin oder die oben genannten Stoffwechselwege abzielen, wurden in präklinischen oder klinischen Studien (außerhalb von PAH) validiert und werden in der Übersichtsarbeit von Sebastiani et al. beschrieben (Sebastiani et al., 2016). Andere Strategien zielen auf die Unterdrückung des Interleukin-6 (IL-6)-Signalwegs ab. Dies umfasst die Blockierung von IL-6 oder dessen Rezeptor (IL6R) mittels monoklonaler Antikörper sowie die Hemmung nachgeschalteter Signalmoleküle wie Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) oder Januskinase 2 (JAK2) durch niedermolekulare Inhibitoren (Sebastiani et al., 2016). Tocilizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IL6R, wird derzeit in einer offenen klinischen Phase-2-Studie für PAH geprüft (NCT02676947) (Hernández-Sánchez et al., 2018). Obwohl im Studienprotokoll

keine Messungen der Eisenparameter vorgesehen sind, konnte in Studien an Patienten mit rheumatoider Arthritis gezeigt werden, dass Tocilizumab die Hepcidin-Spiegel senkt und eine bestehende Anämie verbessert (Song et al., 2013).

Schließlich wurde Sotatercept, eine ActRIIa-Ligandenfalle, entwickelt, um die Bone morphogenetic protein (BMP)/Transforming Growth Factor (TGF)- β -abhängigen Signalwege wieder auszugleichen. In präklinischen Modellen hemmte Sotatercept die SMAD2/3-Aktivierung sowohl in der Lunge als auch im rechten Ventrikel, kehrte das Remodeling der Lungenarterie um und stellte die RV-Funktion wieder her (Joshi et al., 2019). In einer placebokontrollierten klinischen Studie der Phase-II wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotatercept bei PAH untersucht (NCT03496207). Die Ergebnisse der dazugehörigen Phase-III-Studie, die im Jahr 2023 veröffentlicht wurden, zeigten, dass Sotatercept die körperliche Leistungsfähigkeit im 6-Minuten-Gehtest signifikant stärker verbesserte als Placebo (Hoepfer et al., 2023). Solche Ansätze könnten die SMAD-abhängige Hepcidin-Überexpression bei PAH korrigieren und – allein oder in Kombination mit einer Eisensupplementierung – der medialen Hyperplasie sowie dem Umbau des Lungengefäßsystems entgegenwirken.

4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigte diese Studie eine hohe Prävalenz von Eisenmangel in den PH-Gruppen 1–4. Die intravenöse Eisensubstitution normalisierte die Eisenparameter innerhalb von 16 Wochen und führte in der gesamten Studienpopulation zu einer Verbesserung der Fatigue und Lebensqualität. Ausschließlich Patienten der PH-Gruppe 3 zeigten zusätzlich eine gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit und eine bessere WHO-Funktionsklasse. Auch wenn der therapeutische Nutzen außerhalb der PH-Gruppe 3 begrenzt erscheint, liefern diese Ergebnisse eine wesentliche Grundlage für die weiterführende Prüfung der Eisensubstitution in unterschiedlichen PH-Subgruppen im Rahmen größerer Studien.

5. Zusammenfassung

Eisenmangel ist häufig bei Patienten mit pulmonalerarterieller Hypertonie und wurde mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht. Unser Ziel war es, die therapeutischen Auswirkungen der Eisensupplementierung bei eisendefizitären Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) der Gruppen 1 bis 4 zu bewerten. Dabei wurden untersucht: pulmonalerarterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1), PH infolge von Linksherzerkrankungen (PH-LHD, Gruppe 2), PH infolge chronischer Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (PH-CLD, Gruppe 3) sowie chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4).

In diese prospektive Studie wurden insgesamt 85 PH-Patienten (Durchschnittsalter 69,8 ± 12,0 Jahre, 56,5 % weiblich) eingeschlossen. Alle Patienten wurden zu Studienbeginn auf Eisenmangel getestet. PH-Patienten mit Eisenmangel erhielten eine intravenöse Eisensupplementierung (500–1000 mg Eisencarboxymaltose), während PH-Patienten ohne Eisenmangel als Kontrollgruppe dienten. Zu Beginn und bei der Nachuntersuchung nach 16 Wochen wurden u.a. 6-Minuten-Gehtest (6-MWT), Laboruntersuchungen und Echokardiographie durchgeführt. Zusätzlich wurden die WHO-Funktionsklasse, der Fatigue-Score und die Lebensqualität (QoL) bewertet. Insgesamt lag ein Eisenmangel bei 26,7 % (n = 8/30), 37,5 % (n = 9/24), 45,5 % (n = 10/22) und 44,4 % (n = 4/9) der Patienten in den PH-Gruppen 1–4 vor. In der gesamten Studienpopulation führte die Wiederherstellung des Eisenspeichers zu einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität im Gesamtscore (p = 0,013), ohne signifikante Veränderungen der einzelnen Subscores, und zu einer Linderung der Fatigue (p = 0,01). Die 6-MWT-Distanz, die WHO-Funktionsklasse, das NT-proBNP und die rechtsventrikuläre Funktion änderten sich jedoch nicht signifikant. In der Subgruppenanalyse zeigten nur Patienten der PH-Gruppe 3 signifikante Verbesserungen der 6-MWT-Distanz (p = 0,019), der WHO-Funktionsklasse (p = 0,017), der Fatigue (p = 0,009) und der Lebensqualität (Gesamtscore p < 0,01; insbesondere Vitalität) im Vergleich zu den Kontrollen.

Zusammenfassend war ein Eisenmangel häufig in den PH-Gruppen 1 bis 4 nachzuweisen. Obwohl die intravenöse Eisensupplementierung den Eisenstatus adäquat wiederherstellte, war die Behandlung nur bei PH-Gruppe 3 mit Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit, der WHO-Funktionsklasse, der Fatigue und der Lebensqualität assoziiert.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Auswirkungen der präkapillären pulmonalen Hypertonie auf die Rechtsherzfunktion. RA, rechter Vorhof; LA, linker Vorhof; LV, linker Ventrikel; RV, rechter Ventrikel; PAP, pulmonalarterieller Druck; PVR, pulmonalvaskulärer Widerstand; SV, Schlagvolumen. Die Pfeile (↑, ↓) zeigen Zunahme bzw. Abnahme der Parameter an. Abbildung aus Hötzel und Loop, 2019. © Georg Thieme Verlag KG..... 26
- Abb. 2:** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (PH) basierend auf der ESC/ERS-Leitlinie Pulmonale Hypertonie. Abbildung aus Humbert et al., 2022. Reprinted by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology..... 29
- Abb. 3:** Prävalenz und therapeutische Strategien bei pulmonaler Hypertonie (PH). Abbildung aus Humbert et al., 2022. Reprinted by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology 36
- Abb. 4:** Supportive und allgemeine Maßnahmen bei pulmonaler Hypertonie (PH). Abbildung aus Grünig et al., 2018. Reprinted from Int J Cardiol, 272, 30-36, Copyright (2018), with permission from Elsevier..... 37
- Abb. 5:** Darstellung der Eisenhomöostase: Resorption, Verteilung und Metabolismus im Körper. Abbildung aus Doehner et al., 2015. Reproduced with permission from Springer Nature 43

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie – ESC/ERS-Leitlinie (2022) (modifiziert nach Humbert et al., 2022). mPAP: Mittlerer pulmonalarterieller Druck; PAWP: Pulmonalarterielle Verschlussdruck; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand 10

Tab. 2: Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach Humbert et al., 2022)..... 11

Tab. 3: Unterschiedliche Phänotypen von Patienten, die die Diagnosekriterien für idiopathische pulmonale Hypertonie erfüllen, aber klinisch relevante kardiopulmonale Komorbiditäten aufweisen (modifiziert nach Hoepfer et al., 2017a; basierend auf Rosenkranz et al., 2016b). BMI, Body-Mass-Index; CT, Computertomographie; DLCO, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; PAH, pulmonalarterielle Hypertonie; PH, pulmonale Hypertonie..... 16

Tab. 4: Risikostratifizierung für Patienten mit PAH mithilfe des Vier-Strata-Risikostratifikationsmodells (modifiziert nach Humbert et al., 2022). BNP, Brain natriuretic peptide; CI, Herzindex; NT-proBNP, N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid. WHO-FC: Funktionelle Klassifikation nach WHO/NYHA.....34

Tab. 5: Ausgangscharakteristika der Gesamtkohorte zu Studienbeginn, getrennt nach Interventions- und Kontrollgruppe (n = 85). Daten als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (+ = Welch-Test, ^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; ALT, Alanin-Transaminase; AT, Angiotensin; CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; ERA, Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FEV1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FVC, forcierte Vitalkapazität; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; hs-CRP, hochsensibles C-reaktives Protein; LDH, Laktatdehydrogenase; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; NT-proBNP, N-terminales pro-Brain-natriuretisches Peptid; PAH, pulmonalarterielle Hypertonie; PDE5i, Phosphodiesterase-5-Hemmer; PH, pulmonale Hypertonie; PH-CLD, pulmonale Hypertonie bei chronischer Lungenerkrankung; PH-LHD, pulmonale Hypertonie bei

Linksherzerkrankung; Pred, vorhergesagt; Rtot, Gesamtwiderstand; RV, Residualvolumen; sGC, lösliche Guanylatzyklase; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; TLC, Gesamte Lungenkapazität; WHO, Weltgesundheitsorganisation53

Tab. 6: Eisenstoffwechselfparameter zu Studienbeginn und Follow-up in Interventions- und Kontrollgruppe. Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung; * = signifikant. Statistische Tests: gepaarter t-Test (modifiziert nach Biener et al. 2024)57

Tab. 7: Laborchemische, lungenfunktionelle, echokardiographische Parameter sowie körperliche Leistungsfähigkeit und Symptomatik zu Studienbeginn und Follow-up nach Eisensupplementierung (n = 85). Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung; * = signifikant. Statistische Tests: gepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test) (modifiziert nach Biener et al. 2024). FEV1, forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde; DLCO, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FVC, forcierte Vitalkapazität; LVEF, linksventrikuläre Auswurfraction; PH, pulmonale Hypertonie; Pred, vorhergesagt; Rtot, Gesamtwiderstand; RV, Residualvolumen; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; TLC, Gesamte Lungenkapazität; TSH, Schilddrüsen-Stimulations-Hormon; WHO, Weltgesundheitsorganisation 58

Tab. 8: Ausgangscharakteristika von PH-Patienten Gruppe 1 zu Studienbeginn (n = 30). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. * = signifikant. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). NT-proBNP, N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; WHO, Weltgesundheitsorganisation.....62

Tab. 9: Ausgangscharakteristika von PH-Patienten Gruppe 2 zu Studienbeginn (n = 24). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. * = signifikant. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). NT-proBNP, N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; WHO, Weltgesundheitsorganisation.....63

Tab. 10: Ausgangscharakteristika von PH-Patienten Gruppe 3 zu Studienbeginn (n = 22). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. * = signifikant. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). NT-proBNP, N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; WHO: Weltgesundheitsorganisation..... 64

Tab. 11: Ausgangscharakteristika von PH-Patienten Gruppe 4 zu Studienbeginn (n = 9). Daten als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung. * = signifikant. Statistische Tests: ungepaarter t-Test (^C = Chi-Quadrat-Test, ^F = exakter Test nach Fisher) (modifiziert nach Biener et al. 2024). NT-proBNP, N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid; PH, pulmonale Hypertonie; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalklappenebene; WHO, Weltgesundheitsorganisation..... 65

Hinweis zur Sprachform:

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet.

8. Literaturverzeichnis

Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 940-959

Anderson GJ, Frazer DM. Current Understanding of Iron Homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 1559S-1566S

Andrews NC. Iron Metabolism: Iron Deficiency and Iron Overload. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2000; 1: 75-98

Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, ..., Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448

Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 40-54

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117

Babitt JL. Ironing out pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 12604-12606

Balanos GM, Dorrington KL, Robbins PA. Desferrioxamine elevates pulmonary vascular resistance in humans: Potential for involvement of HIF-1. *J Appl Physiol* 2002; 92: 537-544

Bart NK, Curtis MK, Cheng HY, Hungerford SL, McLaren R, Petousi N, Dorrington KL, Robbins PA. Elevation of iron storage in humans attenuates the pulmonary vascular response to hypoxia. *J Appl Physiol* 2016; 121: 1414-1424

Benza RL, Diller GP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-172

Biener L, Kohli J, Marggraf V, Nickenig G, Skowasch D, Pizarro C. Intravenous iron supplementation in pulmonary hypertension groups 1 to 4. *Int J Med Sci* 2024; 21: 2011-2020

Boucly A, Weatherald J, Savale L, ..., Sitbon O. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889

Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-165

Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832-1843

Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* 2020; 105: 260-272

Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol* 2015; 52: 261-269

Caraballo C, Desai NR, Mulder H, ..., Ahmad T. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e014240

Cassady SJ, Ramani GV. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin* 2020; 38: 243-255

Chang KY, Duval S, Badesch DB, Bull TM, ..., Zwicke D. Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Era: Early Insights From the Pulmonary Hypertension Association Registry. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e024969

Christou H, Khalil RA. Mechanisms of pulmonary vascular dysfunction in pulmonary hypertension and implications for novel therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2022; 322: H702-H724

Cuhls H, Mochamat, Mücke M, Jaspers B, Jentschke E, Hense J, Wolf C, Ostgathe C, Radbruch L. SOP – Fatigue. *Onkologe* 2018; 24 (Suppl 1): 41-47

Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, ..., Weiner RB. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 229-267

Doehner W, Schiefke I, Balck K. Eisenmangelanämie: Wann i.v. behandeln? *MMW Fortschr Med* 2015; 157: 56-60

Elwing JM, Vaidya A, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Clin Chest Med* 2018; 39: 605-620

Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792

Farber HW, Gibbs S. Under pressure: Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 665-673

Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1605-1613

Frise MC, Robbins PA. Iron, oxygen, and the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 2015; 119: 1421-1431

Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801904

Galiè N, Barberà JA, Frost AE, ..., Rubin LJ. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834-844

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, ..., Trindade PT. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119

Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-237

Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019a; 53: 1802148

Galiè N, Channick RN, Frantz RP, ..., McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019b; 53: 1801889

Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 516-524

Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221

Green R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, Finch C, Layrisse M. Body iron excretion in man: A collaborative study. *Am J Med* 1968; 45: 336-353

Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J Clin Med* 2022; 11: 1747

Grünig E, Benjamin N, Krüger U, ..., Klose H. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendation from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272: 30-36

Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012; 126: 975-990

Guerinot ML. Microbial iron transport. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 743-772

Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, ..., Helseth S. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019; 28: 2641-2650

Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385: 2361-2376

Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993; 2: 217-227

Hendriks PM, Staal DP, van de Groep LD, van den Toorn LM, Chandoosing PP, Kauling RM, Mager HJ, van den Bosch AE, Post MC, Boomars KA. The evolution of survival of pulmonary arterial hypertension over 15 years. *Pulm Circ* 2022; 12: e12137

Hernández-Sánchez J, Church C, Gaine S, ..., Corris P. Clinical trial protocol for TRANSFORM-UK: A therapeutic open-label study of tocilizumab in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045893217735820

Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J Thorac Dis* 2019; 11 (Suppl 17): S2129-S2140

Hirashiki A, Kondo T, Murohara T. The roles of classic and current prognostic factors in pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circ J* 2016; 80: 72-73

Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie. *Dtsch Arztebl Int* 2017a; 114: 73-84

Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, ..., Humbert M. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388: 1478-1490

Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, Kühn C, Savale L, Klepetko W. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801906

Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, Jing ZC, Gibbs JSR. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016a; 4: 306-322

Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol* 2016b; 203: 612-613

Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, ..., Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017b; 50: 1700740

Hötzel A, Loop T. Pulmonale Hypertonie: anästhesiologisches Management. *AINS* 2019; 54: 334-346

Howard LSGE, Jenkins H, Watson GMJ, Huang L, Wharton J, Luo Q. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 981-988

Humbert M, Ghofrani HA. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2016; 71: 73-83

Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, ..., Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: State of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801887

Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, ..., Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43: 3618-3731

Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1461S-1467S

Joshi SR, Jenkins L, Pearsall RS, Li G, Kumar R. ACTRIIA-Fc (Sotatercept) reverses pulmonary vascular remodeling to attenuate pulmonary arterial hypertension (PAH) by rebalancing TGF- β /BMP signaling in a preclinical model. *Am Thorac Soc* 2019; 199: A1130

Kalra PR, Fairweather JG, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRON-MAN): An investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022; 400: 2199-2209

Kim NH. Group 4 pulmonary hypertension: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Cardiol Clin* 2016; 34: 435-441

Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915

Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, ..., Badesch DB. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults. *Chest* 2019; 155: 565-586

Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970-975

Kolb TM, Hassoun PM. Right ventricular dysfunction in chronic lung disease. *Cardiol Clin* 2012; 30: 243-256

Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894

Kovacs G, Douschan P, Maron BA, Condliffe R, Olschewski H. Mildly increased pulmonary arterial pressure: A new disease entity or just a marker of poor prognosis? *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1057-1061

Kramer T, Wissmüller M, Natsina K, Gerhardt F, Freyhaus H, Dumitrescu D, Viethen T, Hellmich M, Baldus S, Rosenkranz S. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: A long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; 12: 1501-1512

Kramm T, Guth S, Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Mayer E. Therapie des akuten und chronischen Rechtsherzversagens. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016; 111: 463-480

Kurz KM, Galloway R. Improving adolescent iron status before childbearing. *J Nutr* 2000; 130: 437S-439S

Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, Wikström G, Rådegran G. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175-4181

Lakhal-Littleton S, Crosby A, Frise MC, Mohammad G, Carr CA, Loick PAM, Robbins PA. Intracellular Iron Deficiency in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells Induces Pulmonary Arterial Hypertension in Mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 13122-13130

Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A distinct disease entity. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 246-252

Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (Suppl 3): S215-S221

Lange TJ, Borst M, Ewert R, ..., Held M. Current aspects of definition and diagnosis of pulmonary hypertension. *Pneumologie* 2020; 74: 847-863

Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 603-614

Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021; 11: 1-12

Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med* 2001; 22: 1-87

Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med* 2016; 4: 2050312116671725

Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hcpidin: A promising therapeutic target for iron disorders: A systematic review. *Medicine* 2016; 95: e3150

Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: Physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology* 2015; 122: 932-946

Machado MO, Kang NYC, Tai F, Sambhi RDS, Berk M, Carvalho AF, Chada LP, Merola JF, Piguet V, Alavi A. Measuring fatigue: A meta-review. *Int J Dermatol* 2021; 60: 1053-1069

Maron BA, Choudhary G, Khan UA, ..., Aragam JR. Clinical profile and underdiagnosis of pulmonary hypertension in US veteran patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 906-912

Maron BA, Galiè N. Diagnosis, treatment, and clinical management of pulmonary arterial hypertension in the contemporary era: A review. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 1056-1065

Maron BA, Ryan JJ. A concerning trend for patients with pulmonary hypertension in the era of evidence-based medicine. *Circulation* 2019; 139: 1861-1864

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, ..., Skibelund AK. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726

Meyer FJ, Katus HA, Borst MM. Pulmonary hypertension and right ventricular failure in critical care medicine. *Pneumologie* 2008; 5: 163-174

Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin Med (Lond)* 2017; 17: 146-153

Mueller-Mottet S, Schwerzmann M, Domenighetti G, Azzola A, Geiser T. Long-term data from the Swiss pulmonary hypertension registry. *Respiration* 2015; 89: 127-140

Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801914

Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 323-342

Olsson KM, Fuge J, Meyer K, Hinrichs J, Hoepfer MM. Oral iron supplementation in patients with pulmonary arterial hypertension: a prospective, open-label, pilot study (ORION-PH-1). *Eur Respir J* 2020a; 56: 2000551

Olsson KM, Fischer J, Brod T, Kamp JC, Schmitto J, Kempf T. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020b; 56: 2000616

Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoeper MM, Cebotari S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 856-862

Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JSR, ..., Rosenkranz S. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 368-378

Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021; 397: 233-248

Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, ..., Prandoni P, Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264

Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, ..., Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-1981

Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-668

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, ..., Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-818

Quatredeni M, Perros MF, Santos-Ribeiro D, Nakhleh MK, Ghigna MR, Cohen-Kaminsky S. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a deep dive into the mechanisms. *Cells* 2021; 10: 477

Rådegran G, Kjellström B, Ekmehag B, ..., Soderberg S. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J* 2016; 50: 243-250

Ramakrishnan L, Pedersen SL, Toe QK, ..., Quinlan GJ. The hepcidin/ferroportin axis modulates proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells. *Sci Rep* 2018; 8: 12972

Raza F, Vaidya A, Lacharite-Roberge AS, ..., Forfia P. Initial clinical and hemodynamic results of a regional pulmonary thromboendarterectomy program. *J Cardiovasc Surg* 2018; 59: 428-437

Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, Gibbs JSR, Vonk-Noordegraaf A, Wilkins MR. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J* 2011a; 38: 1453-1460

Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JSR, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011b; 58: 300-309

Rival G, Lacasse Y, Martin S, Bonnet S, Provencher S. Effect of pulmonary arterial hypertension-specific therapies on health-related quality of life: a systematic review. *Chest* 2014; 146: 686-708

Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial lung diseases in developing countries. *Ann Glob Health* 2019; 85: 4

Rocha BML, Goncalves GJL, Menezes Falcao LF. The burden of iron deficiency in heart failure: therapeutic approach. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 782-793

Rose L, Prins KW, Archer SL, Pritzker M, Weir EK, Misialek JR, Thenappan T. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 145-155

Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS guidelines on the diagnostics and treatment of pulmonary hypertension: A focussed review. *Herz* 2023; 48: 23-30

Rosenkranz S. Pulmonale Hypertonie: Update 2019: Untergliederung und Management der verschiedenen PH-Formen. *Kliniker* 2019; 48: 408-413

Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016a; 37: 942-954

Rosenkranz S, Ghofrani H, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Opitz C, Hoeper M. Pulmonale Hypertonie: Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016b; 141: 1778-1782

Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation* 2020; 141: 678-693

Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: Best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 642–652

Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37: 1386-1391

Ruiter G, Manders E, Happé CM, ..., Vonk-Noordegraaf A. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015; 5: 466-472

Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res* 2014; 115: 176-188

Sarzyńska K, Świątoniowska-Lonc N, Dudek K, Jonas K, Kopeć G, Gajek J, Jankowska-Polańska B. Quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 4983-4998

Sebastiani G, Westerhof N, Pantopoulos K. Pharmacological Targeting of the Hepcidin/Ferroportin Axis. *Front Pharmacol* 2016; 7: 160

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913

Singh D, Agusti A, Anzueto A, ..., Vogelmeier C. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900164

Skolmowska D, Głąbska D, Kołota A, Guzek D. Effectiveness of Dietary Interventions to Treat Iron-Deficiency Anemia in Women: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2022; 14: 2724

Smith TG, Balanos GM, Croft QPP, Talbot NP, Dorrington KL, Ratcliffe PJ, Robbins PA. The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status: Iron and the pulmonary circulation. *J Physiol* 2008; 586: 5999-6005

Song SNJ, Iwama M, Tomosugi N, Uno K, Yamana J, Yamana S, Isobe T, Ito H, Kawabata H, Yoshizaki K. Comparative Evaluation of the Effects of Treatment with Tocilizumab and TNF- α Inhibitors on Serum Hepcidin, Anemia Response and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 141

Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, Petzer V, Tymoszuk P, Haschka D. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018; 13: e0203396

Sonnweber T, Pizzini A, Tancevski I, Löffler-Ragg J, Weiss G. Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. *Intern Emerg Med* 2020; 15: 573-585

Soon E, Treacy CM, Toshner MR, MacKenzie-Ross R, Manglam V, Busbridge M, Sinclair-McGarvie M, Arnold J, Sheares KK, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2011; 66: 326-332

Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S49-S52

Tartavouille TM, Karpinski AC, Aubin A, Kluger BM, Distler O, Saketkoo LA. Multidimensional fatigue in pulmonary hypertension: Prevalence, severity and predictors. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00079-2017

Tatah J, Kossari JL, Prisco SZ, Pritzker M, Thenappan T, Prins KW. Iron Deficiency Is Associated With More Severe Pulmonary Vascular Disease in Pulmonary Hypertension Caused by Chronic Lung Disease. *Chest* 2022; 161: 232-236

Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Morrell NW. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D4-D12

Ulrich A, Wharton J, Thayer TE, Swietlik EM, Assad TR, Desai AA. Mendelian randomisation analysis of red cell distribution width in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901486

Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, Coghlan G, Chazova I, De Marco T. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801897

Vadhan-Raj S, Rathi A, Goldman JW, Smith DA, Slapak CA, Ilaria RL, Tiu RV, Wang X, Callies S, Cox J. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 73

Ventetuolo CE, Praestgaard A, Palevsky HI, Klinger JR, Halpern SD, Kawut SM. Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 43: 523-530

Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, Ten Freyhaus H, Rudolph TK, Baldus S, Rosenkranz S. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014; 175: 233-239

Vinke P, Kikkert T, Muskens F, Bosch A, Balvers M, Poland M. Prevalence of micronutrient deficiencies and relationship with clinical and patient-related outcomes in pulmonary hypertension types I and IV. *Nutrients* 2021; 13: 3923

Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner C, Buser A, Frey BM, Favrat B, Tissot JD. Physiology of iron metabolism. *Transfus Med Hemother* 2014; 41: 213-221

Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. *J Nucl Med* 2000; 41: 1043-1048

Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, ..., Kawut SM. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 788-800

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Prof. Dr. med. Dirk Skowasch durchgeführt. Konzeption und Planung der klinischen Studie erfolgten in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Carmen Pizarro (Betreuerin) und Prof. Dr. med. Dirk Skowasch (Doktorvater).

Die Studiendurchführung und Datenerhebung erfolgten durch mich. Diese umfassten das Pre-Screening sowie die organisatorische Rekrutierung der Patienten. Die endgültige Zuordnung der PH-Gruppen 1–4 bei unklarer Ätiologie oder multiplen Komorbiditäten erfolgte durch Prof. Dr. Pizarro und Prof. Dr. Skowasch. Blutentnahmen wurden von mir oder vom ärztlichen Personal der pneumologischen Ambulanz durchgeführt und im Zentrallabor analysiert. Vorbereitende Diagnostik des Eisenmangels sowie die Berechnung der Therapiedosis erfolgten durch mich und wurden ärztlich validiert; Rezepte wurden ärztlich ausgestellt. Die i.v. Eisengabe betreute ich gemeinsam mit einer MTA unter ärztlicher Aufsicht. Lungenfunktionsdiagnostik wurde durch die MTA der pneumologischen Ambulanz durchgeführt. Der 6-Minuten-Gehtest und das EKG wurden von der MTA oder mir durchgeführt. Die transthorakale Echokardiographie erfolgte durch Ärzte der kardiologischen Ambulanz oder durch Prof. Dr. Pizarro. Die Fragebögen (SF-36, Fatigue, WHO-Funktionsklasse) wurden von den Patienten selbstständig oder mit meiner Unterstützung ausgefüllt. Die Erfassung und Aufbereitung aller Studiendaten in Excel/SPSS sowie die Auswertung der Fragebögen erfolgten eigenständig. Die statistische Analyse wurde mit Dr. med. Leonie Biener unter Einbindung der statistischen Beratung der Universität Bonn durchgeführt; die Interpretation der Ergebnisse erfolgte unter wissenschaftlicher Beratung von Prof. Dr. Skowasch und Prof. Dr. Pizarro. Die Dissertation wurde selbstständig erstellt. Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich ChatGPT, um die Lesbarkeit und Sprache zu verbessern. Nach der Verwendung habe ich die Passagen überprüft und bearbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift. Alle wissenschaftlichen Inhalte und Schlussfolgerungen wurden eigenständig erarbeitet. Ich versichere, die Arbeit selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Veröffentlichungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Biener L, Kohli J, Marggraf V, Nickenig G, Skowasch D, Pizarro C. Intravenous iron supplementation in pulmonary hypertension groups 1 to 4. *Int J Med Sci* 2024; 21: 2011-2020

<https://doi.org/10.7150/ijms.92904>

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen aufrichtigen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Als Erstes möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Dirk Skowasch, für seine Unterstützung und die Bereitstellung des Forschungsthemas danken.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Carmen Pizarro, meiner Betreuerin, für ihre fortwährende Unterstützung und wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der klinischen Studie. Mein Dank geht auch an Dr. med. Leonie Biener für ihre Unterstützung bei der Auswertung der Arbeit.

Diese äußerst umfangreiche klinische Studie stellte eine große Herausforderung dar, die ich ohne die Unterstützung und Ermutigung nicht hätte bewältigen können. Daher möchte ich abschließend meinen lieben Eltern, Geschwistern und besten Freunden für ihre Geduld und ihren positiven Zuspruch während der gesamten Arbeit bis hin zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit danken.