

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwig-Maximilians-Universität München

LMU Klinikum München

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Charakterisierung und klinisches Management von Patienten mit Pulmonaler Hypertonie

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von
Dr. med. Michaela Barnikel

2025

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	3
Hämodynamische Definition	3
Klinische Klassifikation.....	4
Phänotypisierung.....	5
Entwicklungen und Herausforderungen im Management	7
Ergebnisse und Diskussion	9
Real- life Erfahrungen mit Selexipag in der Therapie von pulmonaler Hypertonie	9
Untersuchung von Riociguat hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit CTEPH mit hohem Alter und/oder Komorbiditäten	13
Klassifikation und Verlauf der pulmonalen Hypertonie assoziiert mit end-stage COPD	16
Untersuchung von Bluteosinophilen als potenzieller Biomarker zur Identifizierung pulmonaler Hypertonie bei terminalen Lungenerkrankungen	20
Flugreisen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie – Eine prospektive, multizentrische Studie...	24
Ausblick	27
Literaturverzeichnis	29
Abkürzungsverzeichnis	33
Versicherung an Eides Statt	35
Schriftenverzeichnis.....	36

Einleitung

Hämodynamische Definition

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) über 20 mmHg, invasiv gemessen mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK). Basierend auf einem Schwellenwert des Lungenkapillarverschlussdrucks (PAWP) von 15 mmHg sowie des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) von 2 Wood Units (WU) erfolgt die hämodynamische Einteilung in präkapilläre (PAWP \leq 15 mmHg, PVR $>$ 2 WU), isoliert postkapilläre (PAWP $>$ 15 mmHg, PVR \leq 2 WU) und kombiniert prä- und postkapilläre PH (PAWP $>$ 15 mmHg, PVR $>$ 2 WU).

Die hämodynamische Definition der PH wurde im Jahr 2022 im Rahmen der aktualisierten ESC/ERS-Leitlinien¹ überarbeitet. Im Zuge dieser Revision wurden die bisherigen Grenzwerte für den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) sowie den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) nach unten korrigiert. Diese Anpassung beruht auf einer zunehmenden Evidenzlage, die die obere Grenze des physiologischen mPAP bei gesunden Probanden näher untersuchte^{2 3}, und die prognostische Bedeutung eines moderat erhöhten mPAP belegte^{4 5 6}. Zusätzlich zeigen longitudinale Beobachtungen, dass Patienten mit Leberzirrhose und initial leicht erhöhtem PVR (2–3 WU) im Verlauf häufig eine weitere Zunahme des PVR ($>$ 3 WU) entwickeln. Dies weist auf das Vorliegen einer frühen, progredienten pulmonalvaskulären Erkrankung hin⁷. Ein vergleichbares Progressionsmuster wird bei Patienten mit systemischer Sklerose und Ausgangswerten von mPAP 21–24 mmHg sowie PVR 2–3 WU beobachtet. Auch hier kam es im Verlauf häufig zu einer mPAP-Zunahme auf \geq 25 mmHg⁸. Diese Beobachtungen stützen die klinische Relevanz der aktuellen hämodynamischen Grenzwerte für die Diagnose einer PH. Sie unterstreichen insbesondere das Risiko einer möglichen hämodynamischen Progression bei Patienten mit Risikokonstellationen und nur leicht erhöhten hämodynamischen Parametern (mPAP 21–24 mmHg und/oder PVR 2–3 WE).

Durch die Überarbeitung der hämodynamischen Definition der PH hat sich sowohl die Anzahl der Patienten erhöht, die die diagnostischen Kriterien einer präkapillären PH erfüllen, als auch eine diagnostische Neuuzuordnung von Fällen mit isoliert postkapillärer PH hin zu kombiniert prä- und

postkapillären Formen ergeben. Die klinische Bedeutung dieser Verschiebung ist bislang nicht ausreichend verstanden und erfordert vertiefte wissenschaftliche Untersuchung.

Im Hinblick auf therapeutische Implikationen ist zu berücksichtigen, dass sämtliche derzeit zugelassenen medikamentösen Therapien für die Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) sowie der chronisch thromboembolischen PH (CTEPH) auf Evidenz aus klinischen Studien beruhen, die noch auf den früheren hämodynamischen Schwellenwerten basierten ($mPAP \geq 25$ mmHg, $PAWP \leq 15$ mmHg und $PVR > 3$ WU). Für Patienten mit nur geringgradig erhöhtem $mPAP$ (21–24 mmHg) und/oder mild erhöhtem PVR (2–3 WU) liegt derzeit keine ausreichende klinische Evidenz vor, die eine Anwendung von PH-spezifischen Medikamenten rechtfertigt. Aus diesem Grund ist die Durchführung weiterer kontrollierter Studien dringend erforderlich, um den potenziellen Nutzen pharmakologischer Interventionen in dieser Subgruppe systematisch zu evaluieren.

Klinische Klassifikation

Die klinische Klassifikation der PH verfolgt das Ziel, die verschiedenen mit PH assoziierten Krankheitsbilder anhand vergleichbarer pathophysiologischer Prozesse, klinischer Erscheinungsformen, hämodynamischer Eigenschaften und therapeutischer Optionen in definierte Kategorien zu gliedern¹⁹. Sie umfasst die folgenden 5 Gruppen:

- Gruppe 1 Pulmonal arterielle Hypertonie
- Gruppe 2 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankung
- Gruppe 3 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie
- Gruppe 4 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion
- Gruppe 5 Pulmonale Hypertonie bei unklarem und/oder multifaktoriellen Mechanismus

In der derzeit gültigen Klassifikation der PH werden primär pulmonalvaskuläre Erkrankungen – wie die PAH und die CTEPH den Gruppen 1 und 4 zugeordnet. Demgegenüber umfasst die Einteilung in die Gruppen 2 und 3 Formen der PH, die als Folge häufiger vorkommender Erkrankungen auftreten,

insbesondere von Herzinsuffizienz mit linkkardialer Genese sowie chronischen Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie. Hierbei ist zu beachten, dass die ESC/ERS- Leitlinien¹ die Gruppe 3 nach Lungenfunktionstypen wie obstruktiv oder restriktiv einteilen. Stattdessen wird im 7. Weltsymposium zur PH¹⁰ aus dem Jahr 2024 vorgeschlagen, die Patienten anhand konkreter klinischer Diagnosen wie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), interstitieller Lungenerkrankung (ILD) oder kombinierter Fibrose und Emphysem (CPFE) zu gruppieren. Dabei spielt neben der Lungenfunktion besonders die thorakale Schnittbildgebung eine wichtige Rolle zur besseren Charakterisierung der Erkrankung.

Die Prävalenz der PH liegt bei etwa 1 % der Weltbevölkerung und steigt bei über den über 65-Jährigen auf bis zu 10% an¹¹. Laut einer jüngsten systematischen Übersichtsarbeit zur globalen Krankheitslast beträgt die durchschnittlich dokumentierte Prävalenz der durch Rechtsherzkatheter diagnostizierten PAH 3,7 Fälle pro 100.000 Einwohner¹². In nahezu allen Teilen der Welt sind jedoch Linksherz- und Lungenerkrankungen die häufigsten Ursachen der PH¹¹. Unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie ist die Entwicklung einer PH mit klinischer Verschlechterung und einem erheblich erhöhten Sterberisiko verbunden¹¹, wodurch sie weiterhin eine fortschreitende Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität bleibt¹³.

Phänotypisierung

Die Phänotypisierung von Patienten mit PH, also deren systematische Einteilung anhand klinischer Merkmale, funktioneller Parameter und Krankheitsverläufe, hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Insbesondere das Verständnis für Komorbiditäten bei PH ist gewachsen und hat mitunter therapeutische Implikationen. Daten aus aktuellen klinischen Registern zeigen, dass 60–85 % der Patienten mit PAH an kardiopulmonalen Komorbiditäten leiden und selbst in maßgeblichen Studien zur PAH etwa die Hälfte der Patienten von solchen Komorbiditäten betroffen waren^{14 15}. Zudem wird die Diagnose einer PAH häufig erst nach dem 60. Lebensjahr gestellt, was das Risiko für eine kardiopulmonale Komorbiditätenlast zusätzlich erhöht¹⁶.

Eine Analyse des COMPERA-Registers verdeutlicht die Heterogenität der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (IPAH): Dabei wurden drei Cluster anhand von Alter, Geschlecht, Diffusionskapazität (DLCO), Raucheranamnese und Begleiterkrankungen gebildet und entsprechend analysiert. Diese Phänotypen unterschieden sich deutlich in ihren klinischen Merkmalen, dem Ansprechen auf die Therapie sowie der Überlebensrate¹⁷, wobei die IPAH mit dem sogenannten Lungenphänotyp eine sehr ähnliche Prognose wie die Gruppe 3 PH aufweist¹⁵. Die Differenzierung zwischen PAH Patienten mit kardiopulmonalen Komorbiditäten und Gruppe 2 oder 3 PH stellt also eine erhebliche diagnostische Herausforderung dar. Eine exakte Klassifikation erfordert in jedem individuellen Fall den Einsatz eines umfassenden diagnostischen Instrumentariums, das neben hämodynamischen Messungen insbesondere auch Lungenfunktionsuntersuchungen und bildgebende Verfahren einschließt.

Hinsichtlich der therapeutischen Konsequenzen bei Patienten mit PH und Komorbiditäten bestehen derzeit unterschiedliche Empfehlungen: Die aktuell gültigen ESC/ERS-Leitlinien¹ sehen für diese Patientengruppe einen eigenständigen Therapiepfad innerhalb des Behandlungsalgorithmus vor. Im Gegensatz dazu enthält der vom 7. Weltsymposium¹⁸ vorgeschlagene Algorithmus keine gesonderte Differenzierung für Patienten mit Komorbiditäten (Abbildung 1). Stattdessen wird ein individuell angepasstes, besonders sorgfältiges Vorgehen empfohlen, das die Identifikation von Patienten mit eindeutig definierter PAH ermöglicht, die potenziell von einer PAH-spezifischen Therapie – einschließlich einer initialen Kombinationstherapie – profitieren können. Gleichzeitig sollen Patienten erkannt werden, bei denen ein therapeutischer Nutzen unwahrscheinlich ist und die möglicherweise durch eine entsprechende medikamentöse Therapie geschädigt werden. Dies spiegelt unterschiedliche konzeptionelle Herangehensweisen an den Umgang mit der klinischen Heterogenität und Phänotypenvielfalt innerhalb dieser Patientengruppe wider.

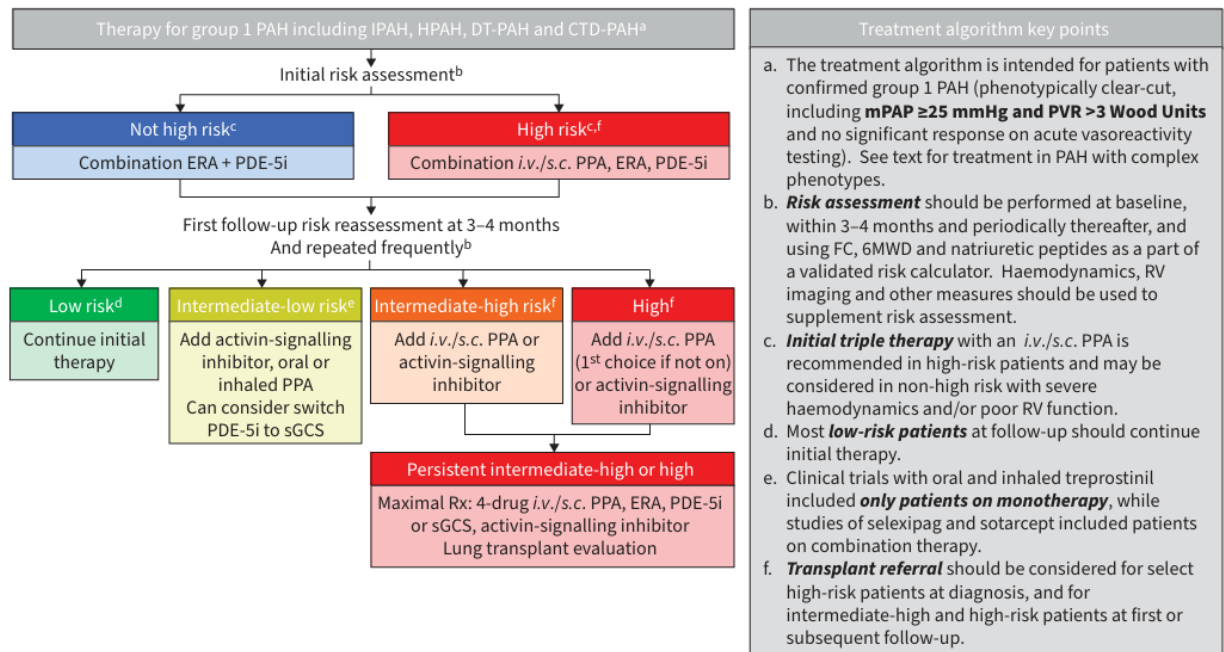


Abbildung 1: Therapiealgorithmus des 7. Weltsymposiums für pulmonale Hypertonie¹⁸

Entwicklungen und Herausforderungen im Management

Pulmonale Hypertonie gilt aktuell weiterhin als progressive Erkrankung mit begrenzter Langzeitprognose. Bestehende Evidenzlücken erweisen sich als maßgebliche Limitationen im klinischen Management von Patienten mit PH. Daher bedarf es weiterhin intensiver wissenschaftlicher Forschung, um das Verständnis dieser Erkrankung und die Versorgung der Patienten kontinuierlich zu verbessern.

Durch neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, randomisiert kontrollierte Studien, Untersuchungen von Real- World- Register-Daten und die Entwicklung klinischer Leitlinien konnten in den letzten Jahren maßgebliche Fortschritte bei den Behandlungsoptionen und der Prognose der Patienten mit pulmonaler Hypertonie erzielt werden¹⁹. Diese Entwicklungen machen insbesondere die Therapie der Gruppe 1 und Gruppe 4 mittlerweile erfolgreicher, wenngleich sie komplexer geworden sind. Hingegen stehen für die Gruppe 2 und 3 bis zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland weiterhin keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung. Medikamentöse Behandlungsansätze basieren hier auf individuellen Fallentscheidungen. Angesichts der hohen Prävalenz dieser Gruppen und der demografischen Entwicklung ist dies von erheblicher Relevanz.

Das Ziel dieses Habilitationsprojektes ist es daher, das Patientenkollektiv der pulmonalen Hypertonie genauer zu charakterisieren und neue Ansätze für das klinische Management dieser Erkrankung zu entwickeln.

Ausgehend von den zuvor dargestellten Zusammenhängen befasst sich die vorliegende Habilitationsschrift mit den folgenden Themen, die im weiteren Verlauf ausführlich erläutert werden:

1. Real- life Erfahrungen mit Selexipag in der Therapie von pulmonaler Hypertonie
2. Untersuchung von Riociguat hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit CTEPH mit hohem Alter und/oder Komorbiditäten
3. Klassifikation und Verlauf der pulmonalen Hypertonie assoziiert mit end-stage COPD
4. Untersuchung von Bluteosinophilen als potenzieller Biomarker zur Identifizierung pulmonaler Hypertonie bei terminalen Lungenerkrankungen
5. Flugreisen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie – Eine prospektive, multizentrische Studie

Ergebnisse und Diskussion

Real- life Erfahrungen mit Selexipag in der Therapie von pulmonaler Hypertonie

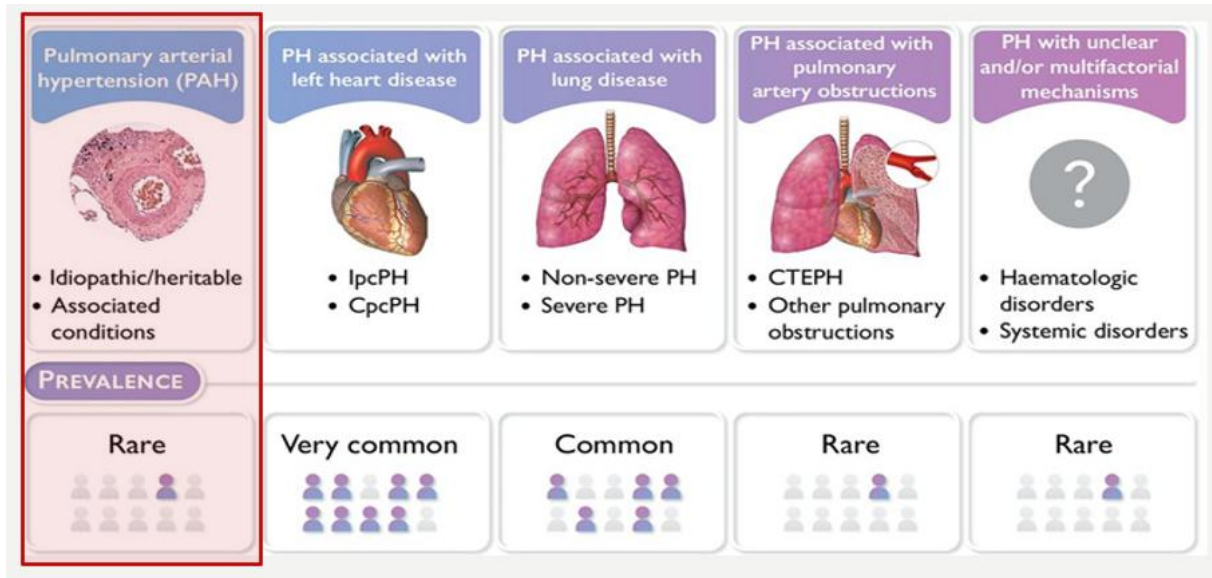


Abbildung 2: Klinische Klassifikation der PH ¹, der rot markierte Bereich (PAH) ist Gegenstand der folgenden Ausführungen

Erweiterung der Therapieoptionen bei der pulmonalen Hypertonie: Die Zulassung von Selexipag

Die Entwicklung spezifischer vasoaktiver Therapien im Bereich der pulmonalen Hypertonie hat maßgeblich zur Verbesserung des 5-Jahres-Überleben der PAH beigetragen, von 34% im Jahr 1991 auf über 60% im Jahr 2015 ²⁰. Die derzeit zugelassenen Medikamente für die Behandlung der PAH adressieren in ihrer Wirkungsweise vier Signalwege (Abbildung 3):

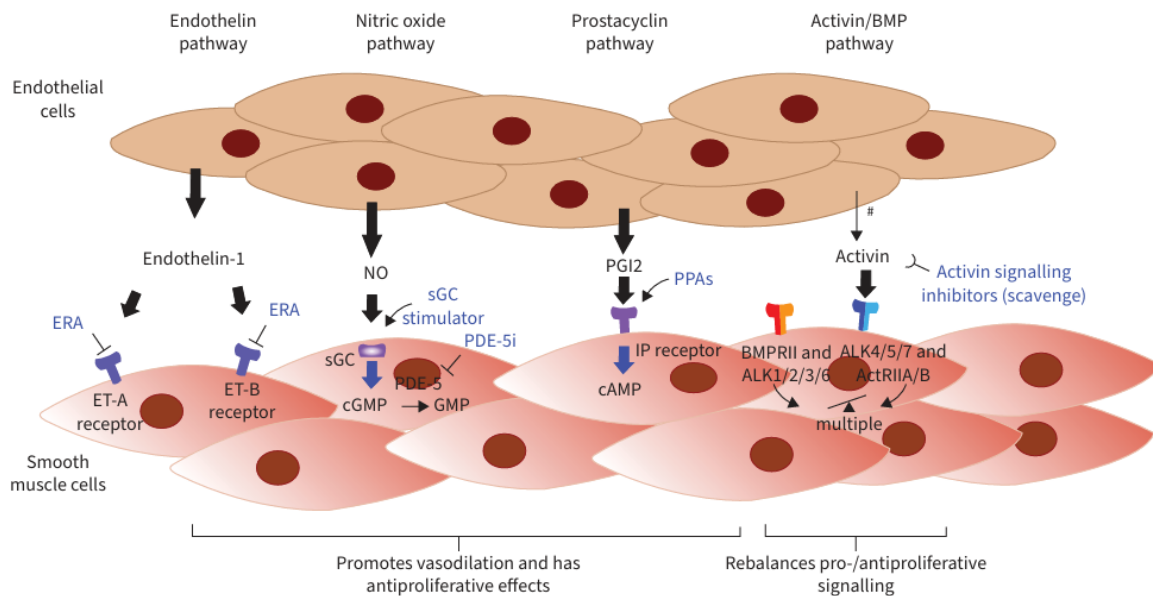


Abbildung 3: Signalwege in der medikamentösen PAH-Therapie: Endothelin- Signalweg, Stickstoffmonoxid- Signalweg, Prostazyklin- Signalweg und Aktivin- Signalweg¹⁸

Selexipag, das 2016 in Deutschland für die Behandlung der PAH zugelassen wurde, stellt als erster und bislang einziger oral verfügbarer Vertreter des Prostazyklin-Signalwegs einen bedeutenden Fortschritt in der PAH-Therapie da. In der Zulassungsstudie (Griphon) reduzierte Selexipag das Risiko des kombinierten primären Endpunkts aus Tod oder einer mit PAH assoziierten Komplikation unter Selexipag signifikant im Vergleich zu Placebo, unabhängig von der vorbestehenden Medikation ²¹. Invasive Parameter der Hämodynamik wurden in der Griphon- Studie nicht berücksichtigt.

Gemäß den aktuellen Leitlinien sollte bei PAH-Patienten, die trotz dualer Therapie mit ERA und PDE-5-Inhibitoren nicht den Zielbereich eines niedrigen Mortalitätsrisikos erreichen, die Erweiterung auf eine Dreifachtherapie durch die Hinzunahme von Selexipag erwogen werden ^{1 21}. Im Gegensatz dazu wird eine initiale orale Dreifachkombination (PDE-5-Inhibitor/ERA/Selexipag) nicht empfohlen, da sie gegenüber einer oralen Zweifachkombination (PDE-5-Inhibitor/ERA) keinen zusätzlichen Nutzen zeigt ²². Unmittelbar nach Markteinführung von Selexipag im Jahr 2016 war der Stellenwert des Medikamentes für den klinischen Alltag noch nicht klar definiert, sodass es ein Ziel dieses Rehabilitationsprojektes war, erste Real-life – Erfahrungen mit Selexipag in Hinblick auf Wirksamkeit und

Verträglichkeit zu sammeln, insbesondere mit Augenmerk auf die Hämodynamik, welche in der Zulassungsstudie nicht berücksichtigt wurde.

Real- life Erfahrungen mit Selexipag in der Therapie von pulmonaler Hypertonie

Für diesen Zweck wurden insgesamt 26 Patienten, die im Zeitraum Juli 2016 bis April 2018 an unserem Zentrum mit Selexipag behandelt wurden, analysiert. Nicht-invasive und invasive Parameter der Risikostratifizierung wurden zur Baseline und bei der Follow-Up Untersuchung (FU) erfasst. Zudem wurden Daten zur Verträglichkeit analysiert. Von den 26 Patienten litten 23 an einer PAH und an einer CTEPH. Zur Baseline lag in den meisten Fällen die World Health Organisation (WHO)- Funktionsklasse (FC) II oder III (42% bzw. 54%) vor. Alle Patienten erhielten bereits eine spezifische vasoaktive Therapie, zumeist eine duale Therapie (92%). Die FU-Bewertung lag für 20 Patienten nach 149 ± 80 Behandlungstagen vor. Mit Fokus auf die invasive hämodynamische Therapiekontrolle konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich unter Therapie mit Selexipag das N-terminalen pro-Brain-natriuretischen Peptids (Nt-proBNP) (Median, Baseline 1641 pg/mL, FU 1185 pg/mL, $p=0.05$) sowie der PVR (Mittelwert \pm SD, Baseline 8.5 ± 4.3 WU, FU 5.6 ± 1.1 WU; $p < 0.05$) und die zentral venöse Sättigung (S_vO_2) (Mittelwert \pm SD, Baseline 63.4 ± 6.8 %, FU 65.9 ± 7.9 %, $p=0.02$) signifikant verbesserten. Auch weitere hämodynamische Parameter zeigten numerisch eine positive Entwicklung, beispielsweise ein Anstieg des CI um 0.3 ± 0.6 l/min/m² sowie ein Abfall des mPAP um 3.1 ± 7.1 mmHg (Tabelle 1). Im FU verbesserte sich mindestens ein Risikobewertungsparameter bei 9 Patienten (45%), bei 7 Patienten (35%) blieben alle Parameter in derselben Risikogruppe und bei 4 Patienten (20%) verschlechterte sich mindestens ein Parameter.

	Baseline	FU	Δ	P value
Pro-BNP (pg/mL)*	1641 (515–2894)	1185 (190–2543)	–282 (–820.5–0.5)	0.023 [‡]
Median (IQR)				
6MWD (m)*	405.0 ± 99.8	425.8 ± 122.6	20.8 ± 76.3	0.23
WHO-FC*				0.03
FC I (n (%))	0 (0)	0 (0)	0	
FC II (n (%))	9 (45)	15 (75)	+6	
FC III (n (%))	11 (55)	4 (20)	–7	
FC IV (n (%))	0 (0)	1 (5)	+1	
TAPSE (mm)*	16.6 ± 3.7	16.6 ± 3.5	–0.06 ± 3.40	0.91
RAA (cm ²)*	26.5 ± 8.6	27.6 ± 8.8	1.0 ± 4.8	0.39
mRAP (mmHg) [†] (median (IQR))	6 (5.25–11.5)	6 (5–9)	–1 (–2.75–0)	0.08 [‡]
mPAP (mmHg) [†]	49.0 ± 14.6	45.7 ± 13.0	–3.1 ± 7.1	0.09
PAWP (mmHg) [†]	7.8 ± 3.2	8.3 ± 2.1	0.5	0.52
TPG (mmHg) [†]	41.2 ± 13.8	37.4 ± 13.8	–3.8 ± 7.3	0.05
CI (L/min/m ²) [†]	2.8 ± 0.6	3.1 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.10
PVR (WE) [†]	8.5 ± 4.4	5.6 ± 1.1	–2.80 ± 5.0	0.038
SvO ₂ (%) [‡]	63.4 ± 6.8	65.9 ± 7.9	2.5 ± 3.7	0.02

We analyzed all patients in whom follow-up was available.

*n = 20.

[†]n = 16.

[‡]n = 15.

Tabelle 1: Parameter der Risikostratifizierung zur Baseline und FU unter Therapie mit Selexipag

Bei 19 Patienten (73%) wurde mindestens eine Nebenwirkung festgestellt, während in sieben Fällen (27%) keine Nebenwirkungen während der gesamten Dauer der Dosistitration auftraten. Zwei Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (Abbildung 4). Die maximale Erhaltungsdosis war bei 9 % der Patienten im niedrigen Bereich (<1000 µg/Tag), bei 27 % im mittleren Bereich (1000–2000 µg/Tag) und bei 64 % hoch (>2000 µg/Tag). Die höchste empfohlene Dosis von 3200 µg/Tag wurde von 12 Patienten (46%) erreicht.

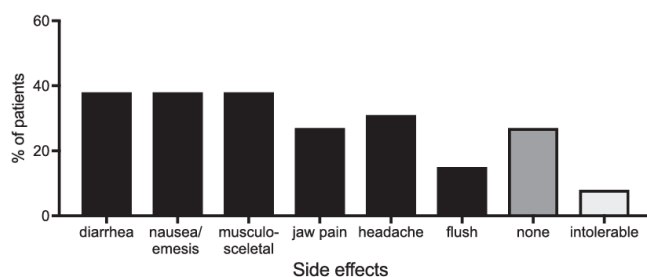


Abbildung 4: Nebenwirkungen unter Selexipag

In dieser Real-life Kohorte zeigte die Mehrheit der mit Selexipag behandelten PH-Patienten eine stabile oder verbesserte Risikobewertung bei der FU-Untersuchung bei akzeptabler Verträglichkeit.

Publikation:

Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension.

Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T, Behr J, Neurohr C, Milger K. Pulm

Circ. 2019 Jan-Mar;9(1):2045894019832199. doi: 10.1177/2045894019832199.PMID: 30712458

Untersuchung von Riociguat hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit CTEPH mit hohem Alter und/oder Komorbiditäten

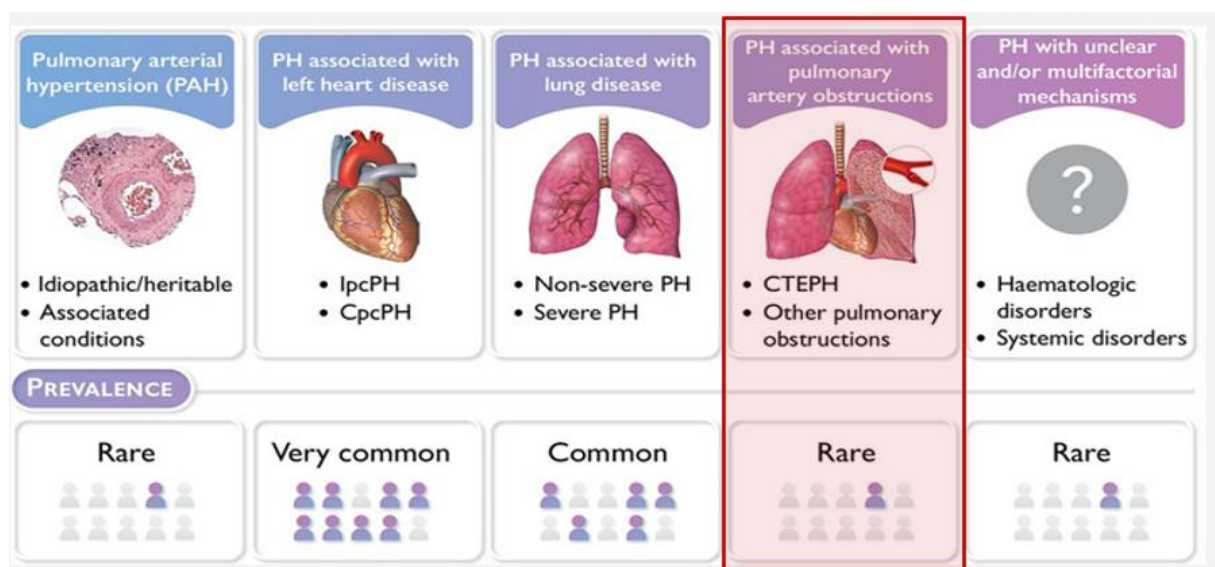


Abbildung 5: Klinische Klassifikation der PH ¹, der rot markierte Bereich (CTEPH) ist Gegenstand der folgenden Ausführungen

Phänotypisierung und die Bedeutung der Komorbiditäten

In den letzten Jahren haben sich die demografischen Merkmale von PAH-Patienten gewandelt – wie bereits erwähnt, liegt das Durchschnittsalter bei IPAH-Diagnose laut Registerdaten inzwischen über 60 Jahre ¹⁶. Dies impliziert einen großen Anteil an Patienten mit kardiopulmonalen Begleiterkrankungen.

Die Einordnung dieser Phänotypen in einem Spektrum reichend von der klassischen IPAH (Gruppe 1) bis zur Gruppe 2 und 3 der pulmonalen Hypertonie ist gleichermaßen herausfordernd wie wesentlich,

nicht zuletzt aufgrund der Unterschiede im Therapieansprechen sowie deren prognostischer Bedeutung^{15 17 23-25}.

Die Zulassungsstudien für den im Jahr 2014 zugelassenen löslichen Guanylatzyklase-Stimulator Riociguat schloss das Patientenkollektiv der über 80-Jährigen aus^{26 27}. Auch aktuellere Studien mit Riociguat bei PAH berücksichtigen Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren für Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) nicht²⁸. Riociguat ist zugelassen für die PAH sowie die inoperable CTEPH oder anhaltende/wiederkehrende pulmonale Hypertonie nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA), wobei bis zu 40% der CTEPH -Patienten als inoperabel gelten²⁹. Für sie stellt Riociguat derzeit die einzige zugelassene orale medikamentöse Therapie dar. Beide Krankheitsbilder – PAH und CTEPH – sind häufig mit einem hohen Alter und komorbiden Zuständen verbunden. Daher wurde untersucht, ob Alter und Begleiterkrankungen die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Riociguat beeinflussen.

Untersuchung von Riociguat hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei CTEPH- Patienten mit hohem Alter und/oder Komorbiditäten

In einer retrospektiven Analyse wurden bei 47 CTEPH- Patienten Parameter der Verträglichkeit, nicht-invasiven und invasiven Wirksamkeit zur Baseline und zum FU erhoben. Entsprechend des Alters (<65 versus 65-79 versus ≥ 80 Jahre) und der Risikofaktoren für HFpEF (<2 versus ≥ 2 Risikofaktoren) wurden diese Patienten gruppiert und vergleichend analysiert. Risikofaktoren für eine HFpEF implizierten Vorhofflimmern, arterieller Hypertonie, Body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, koronare Herzerkrankung und Diabetes mellitus. Während der Dosistitration berichteten Patienten > 80 Jahre häufiger über Nebenwirkungen (40%) als die anderen Altersgruppen (23% und 21% bei Patienten < 65 Jahre und Patienten 65-79 Jahre), wobei alle Patienten > 80 Jahren die höchste Erhaltungsdosis erreichten (Abbildung 6). Betrachtet man die Gesamtkohorte von 47 Patienten, beendeten lediglich 3 Patienten die Therapie vorzeitig und 3 Patienten reduzierten die Erhaltungsdosierung, während 41/47 Patienten (87%) die höchste Erhaltungsdosierung von 7,5 mg/d erreichten.

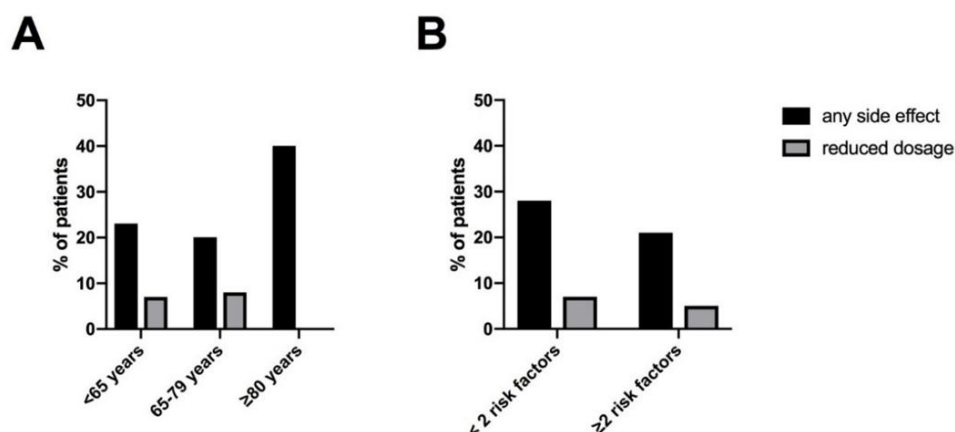


Abbildung 6: Nebenwirkungen und Erhaltungsdosis von Riociguat. (A) nach Altersgruppen (B) nach Risikofaktoren für HFpEF)

Parameter der Wirksamkeit verbesserten sich signifikant in der Gesamtkohorte unter Riociguat-Behandlung (Tabelle 2), ohne Unterschiede zwischen den Alters- oder Risikofaktorengruppen.

	Baseline	Follow-Up	Δ	p-Value
RHC, n = 40				
mPAP (mmHg)	45 ± 12	39 ± 9	-6 ± 9	0.003
mRAP (mmHg)	8 ± 4	7 ± 3	-1 ± 4	0.10
CI (L/min/m ²)	2.6 ± 0.6	3.0 ± 0.7	0.4 ± 0.8	0.006
PVR (WE)	8 ± 4	5 ± 2	-3 ± 3	<0.0001
SvO ₂ (%)	63 ± 6	66 ± 6	3 ± 6	0.0112
PAWP (mmHg)	9 ± 4	10 ± 4	0.9 ± 4	0.20
WHO-FC, n = 41				
I	0 (0)	3 (8)	3	
II	9 (20)	17 (41)	8	
III	29 (71)	19 (46)	-10	
IV	3 (9)	2 (5)	-1	
FC Score	117	102	-15	
Clinical parameters				
Nt-proBNP (pg/mL), n = 37; (range)	1260 (47; 14,429)	697 (58; 5115)	-336 (-9314; 1668)	0.0039
6 mwd (m), n = 32	316 ± 121	345 ± 114	29 ± 63	0.0152
paO ₂ (mmHg), n = 39	58 ± 8	55 ± 8	-3 ± 6	0.0013
Echocardiography				
TAPSE (mm), n = 25	17 ± 4	20 ± 4	2 ± 4	0.0059
RAA (cm ²), n = 18	26 ± 6	24 ± 5	-2 ± 6	0.19

Tabelle 2: Parameter der Risikostratifizierung zur Baseline und FU unter Therapie mit Riociguat in der Gesamtkohorte

Somit konnte gezeigt werden, dass Riociguat in dieser Real-life-Kohorte bei fortgeschrittenem Alter und bei Risikofaktoren für eine HFpEF gut verträglich und wirksam war.

Publikation:

Riociguat in Patients with CTEPH and Advanced Age and/or Comorbidities.

Barnikel M, Kneidinger N, Arnold P, Waelde A, Behr J, Milger K.J Clin Med. 2022 eb 18;11(4):1084. doi:

10.3390/jcm11041084.PMID: 35207354

Klassifikation und Verlauf der pulmonalen Hypertonie assoziiert mit end-stage COPD

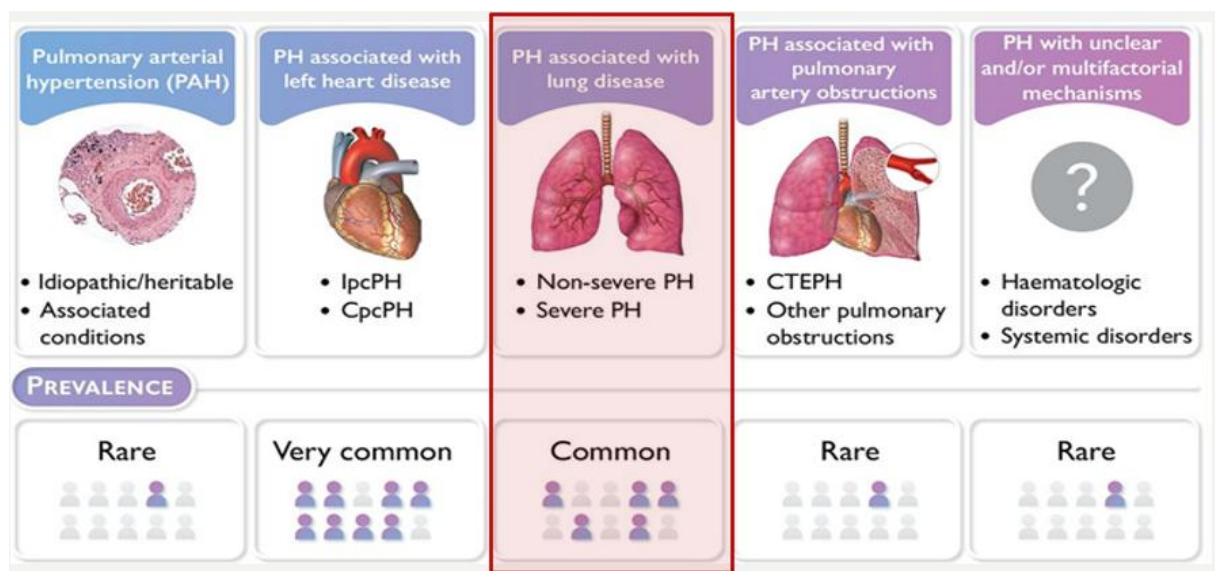


Abbildung 7: Klinische Klassifikation der PH ¹, der rot markierte Bereich (PH assoziiert mit Lungenerkrankungen) ist Gegenstand der folgenden Ausführungen

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankung und/oder Hypoxie

Die mit Lungenerkrankung assoziierte pulmonale Hypertonie (Gruppe 3) ist hinsichtlich der Prävalenz weitaus häufiger als Gruppe 1 oder 4. Sie betrifft vor allem Patienten COPD, ILD oder CPFE und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden^{30 31}. Basierend auf Beobachtungsstudien wurde zur Bewertung der Schwere der pulmonalen Hypertonie der PVR mit einem Grenzwert von 5 WU für die schwere präkapilläre PH festgelegt^{1 32 33}. Die genaue Pathogenese der pulmonalen Hypertonie, die mit

chronisch obstruktiver Lungenerkrankung assoziiert ist (COPD-PH), ist bisweilen nicht restlos geklärt. Neben einer Assoziation mit dem Ausmaß der Beteiligung des Lungengewebes gibt es zumindest bei der COPD auch die Hypothese eines eigenständigen „pulmonalvaskulären“ Phänotypes, gekennzeichnet durch eine weitestgehend erhaltene Spirometrie, niedrige DLCO, Hypoxämie, interstitielle Beteiligung in der Bildgebung und eine zirkulatorische Limitation bei körperlicher Belastung³⁴⁻³⁶. In Anlehnung an die bereits oben erwähnten Phänotypen, weist der „Lungenphänotyp“ der IPAH eine ähnliche Prognose wie Gruppe 3 Patienten auf¹⁵. Möglicherweise spielt hierfür eine gemeinsame Exposition gegenüber Tabakrauch eine Rolle, die neben der emphysematösen Destruktion der Lunge auch zum Verlust der alveolokapillären Funktionseinheit und damit zum Untergang von Lungenkapillaren führt³⁷⁻³⁸. Ziel dieses Habilitationsprojekts ist es daher, die Assoziation von Parenchym- und Gefäßveränderungen im Verlauf der Zeit zu untersuchen und die Gruppe 3 der pulmonalen Hypertonie anhand der kürzlich geänderten Schweregradeinteilung dieser Entität näher zu charakterisieren. Die ersten Ergebnisse wurden am Patientenkollektiv mit end-stage COPD gewonnen.

Klassifikation und Verlauf der pulmonalen Hypertonie assoziiert mit end-stage COPD

Bei 340 Patienten wurden mindestens eine Rechtsherzkatheteruntersuchung sowie parallel dazu erhobene Ergebnisse aus Lungenfunktionstests, dem 6-Minuten-Gehtest, der Blutgasanalyse und Laborwerten analysiert. Es lagen insgesamt 615 Rechtsherzkatheter zur Auswertung vor. Gemäß der aktualisierten Schweregradeinteilung bei Gruppe 3 pulmonaler Hypertonie¹, wies die Mehrheit der Patienten keine (38%) oder nur eine nicht schwere (39%) pulmonale Hypertonie auf. Sowohl das Auftreten einer schweren PH (8%) als auch deren Neuentwicklung (8%) waren im FU nach 18 ± 12 Monaten selten (Abbildung 8).

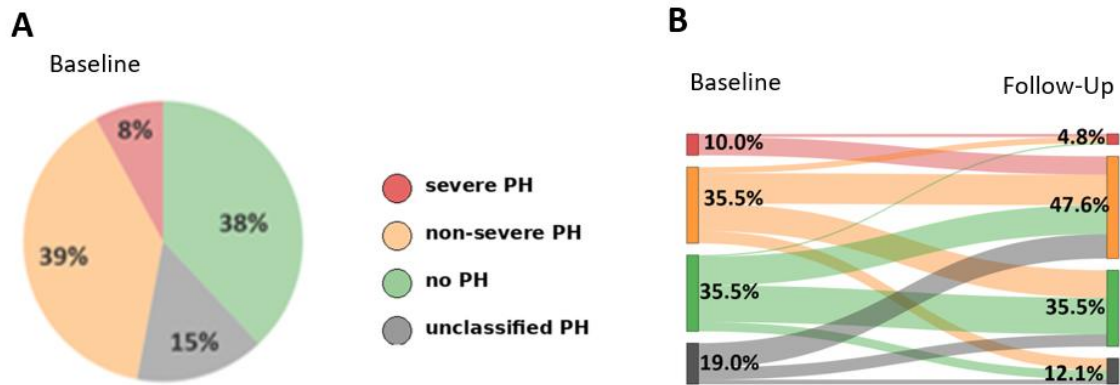
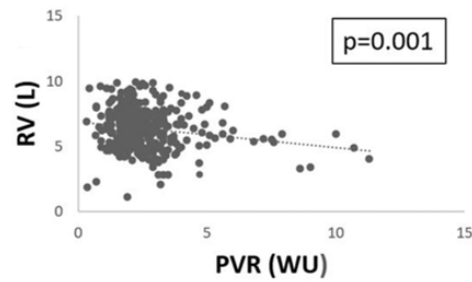


Abbildung 8: Klassifikation der COPD-PH. (A) Baseline (B) Sankey plot zur Baseline (links) und FU (rechts)

Trotz vergleichbarer Obstruktion, gemessen am Tiffenau- Index und dem forcierten expiratorischen Volumen in der einer Sekunde (FEV1), (waren ein niedrigeres Residualvolumen (RV) und eine niedrigere totale Lungenkapazität (TLC) bei Patienten mit schwerer COPD-PH auffällig. Die longitudinale Untersuchung der Lungenvolumina und Hämodynamik zeigte eine Assoziation zwischen einer Erhöhung des PVR und einer Abnahme der TLC (Abbildung 9). Das Auftreten von interstitielle Lungenanomalien wurde dabei insgesamt nur bei 11 Patienten (3 %) festgestellt und war über alle PH-Gruppen verteilt. Diese unbiased und longitudinale invasive Verlaufskontrolle von Patienten mit end-stage COPD sowie die Beurteilung der Lungenvolumina mittels Plethysmographie lieferte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Lungenvolumen und pulmonalem Gefäßwiderstand. Ob sich dahinter occulte interstitielle Lungenerkrankungen verbergen, die auf Grund des Emphysems im HRCT nicht detektiert werden ist Gegenstand weiterer Studien. In unserer Kohorte wiesen lediglich 11 Patienten (3%) interstitielle Lungenabnormalitäten in der Computertomographie des Thorax auf.

A



B

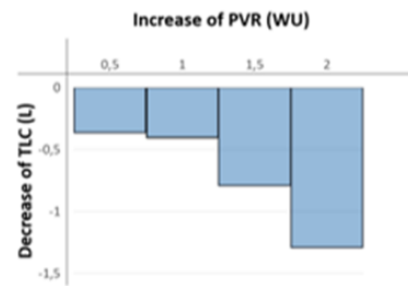


Abbildung 9: (A) Korrelation zwischen PVR und RV zur Baseline und (B) Assoziation zwischen einer Erhöhung des PVR und einer Abnahme der TLC in der longitudinalen Untersuchung

Publikation:

Classification and course of pulmonary hypertension associated with end-stage COPD.

Barnikel M, Milger K, Mertsch P, Arnold P, Leuschner G, Veit T, Gerckens M, Mümmeler C, Barton J, Ghiani A, Yildirim AÖ, Dinkel J, Neurohr C, Behr J, Kneidinger N. ERJ Open Res, Manuscript ID ERJOR-01141-2024.R2, accepted 14.01.2025, in press

Untersuchung von Bluteosinophilen als potenzieller Biomarker zur Identifizierung pulmonaler Hypertonie bei terminalen Lungenerkrankungen

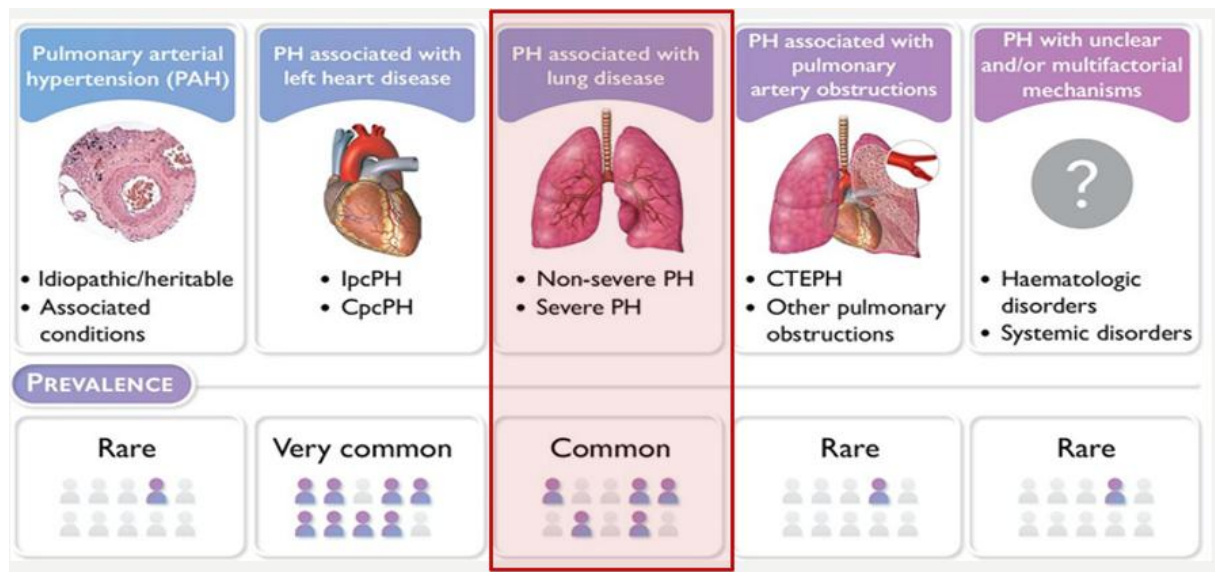


Abbildung 10: Klinische Klassifikation der PH ¹, der rot markierte Bereich (PH assoziiert mit Lungenerkrankungen) ist Gegenstand der folgenden Ausführungen

Bluteosinophile als diagnostische Biomarker

Um die Pathogenese der Gruppe 3 PH und deren Einflussfaktoren besser zu verstehen, kann es neben der genannten Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Parenchym- und Gefäßveränderungen im Krankheitsverlauf auch vielversprechend sein, potenzielle Biomarker zu erforschen. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine Typ-2 Inflammation auch bei COPD-Patienten von Bedeutung sein können und dass dies auch therapierelevant ist ³⁹⁻⁴¹. Bluteosinophile, als klassische Marker der Typ-2 Inflammation, könnten daher wertvolle Einblicke in die Entstehung der PH liefern und neue diagnostische sowie therapeutische Ansätze eröffnen. Sie sind multifunktionale Leukozyten, die an der Gewebemöostase, der Immunregulation und Entzündungsprozessen beteiligt sind ⁴². Ihre Rolle bei der PH ist jedoch bislang wenig erforscht. Experimentelle Modelle legen nahe, dass Eosinophile durch Mechanismen wie vaskuläre Entzündungen, die einen Gefäßumbau und die Entwicklung einer arteriellen Hypertrophie fördern, wesentlich zur Pathogenese von PH beitragen

können⁴³⁻⁴⁵. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eosinophile COPD mit höheren mittleren pulmonalarteriellen Drücken, erhöhtem PVR und einer höheren Wahrscheinlichkeit für PH assoziiert ist⁴⁶. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass Patienten mit PAH und Bluteosinophile eine weniger schwere hämodynamische aufweisen⁴⁷. Bislang haben diese Erkenntnisse keinen etablierten Stellenwert im klinischen Management von PAH und PH. Ziel dieses Habilitationsprojekts ist es, eine potenzielle Assoziation zwischen Bluteosinophilie und pulmonaler Hypertonie bei Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium wie Mukoviszidose, COPD und ILD zu untersuchen und zu klären, ob Bluteosinophilie als Biomarker für die Vorhersage einer PH dienen kann.

Untersuchung von Bluteosinophilen als potenzieller Biomarker zur Identifizierung pulmonaler Hypertonie bei terminalen Lungenerkrankungen

Eine Kohorte von 663 Patienten, die sich im Rahmen von Lungentransplantationsevaluierungen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung sowie Lungenfunktions- und Laboranalysen, einschließlich Blutbildern, unterzogen hatten, wurde retrospektiv analysiert. Die Kohorte umfasste Patienten mit terminaler Mukoviszidose (n=89), COPD (n=294) und ILD (n=280), wobei der Eosinophilen-Grenzwert auf 0,30 G/L festgelegt wurde. Schwere PH trat dabei signifikant häufiger bei ILD (16 %) auf als bei Mukoviszidose (4 %) und COPD (7 %) (p=0.0002). Es zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den Eosinophilenwerten und hämodynamischen Parametern wie PAPm, PVR und Cardiac Index (CI) in den Gruppen mit Mukoviszidose, COPD und ILD (PAPm: p=0.3974, p=0.4400 und p=0.2757; PVR: p=0.6966, p=0.1489 und p=0.1630; CI: p=0.9474, p=0.5705 und p=0.5945). Auch die lineare Regressionsanalyse erbrachte keinen Zusammenhang zwischen Bluteosinophilen und hämodynamischen Parametern (PAPm: 95%CI-13.98 to 4.890, p=0.3355, 95%CI-1.630 to 1.963, p=0.8552 und 95%CI-8.042 to 3.327, p=0.4146; PVR: 95%CI-1.614 to 1.083, p=0.6924, 95%CI-0.4287 to 0.3742, p=0.8935 und 95%CI-1.481 to 0.7852, p=0.5459; CI: 95%CI-1.055 to 2.445, p=0.4260, 95%CI 0.1907 to 0.2088, p=0.9289 und 95%CI-0.2839 to 0.5441, p=0.5364). Zudem ergab die ROC-Analyse, dass Eosinophile nicht zur Unterscheidung des PH-Schweregrades in diesen Krankheitsgruppen

geeignet waren (AUC 0.54, 0.51, 0.53). Die Eosinophilenwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den PH-Gruppen (Abbildung 11).

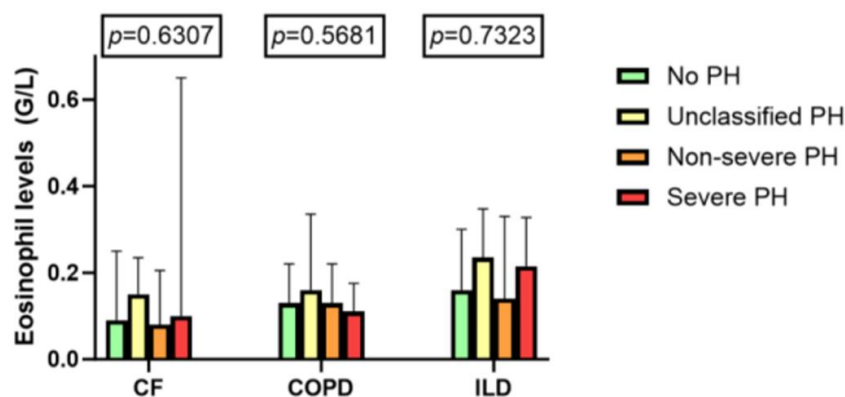


Abbildung 11: Eosinophilenwerte im Blut nach PH-Klassifikation; Median mit Interquartilbereich.

Bei COPD-Patienten mit eosinophiler Ausprägung traten jedoch häufiger nicht klassifizierbare PH, höheres Herzzeitvolumen und größere Lungenvolumina auf (Tabelle 3).

	Eosinophils < 0.3 G/L	Eosinophils ≥ 0.3 G/L	p-Value
Patients, n	249	45	
Male, n (%)	124 (50)	26 (58)	0.34
Age (years)	58 (53; 62)	56 (53; 59)	0.08
BMI (kg/m ²)	22 (19; 25)	22 (19; 26)	0.74
PH classification			
No PH	99 (40)	16 (36)	0.62
Unclassified PH	25 (10)	12 (27)	0.005
No-severe PH	107 (43)	14 (31)	0.14
Severe PH	18 (7)	3 (6)	0.99
PFT			
FVC (L)	1.8 (1.4; 2.3)	1.8 (1.5; 2.3)	0.78
FVC (%)	48 (40; 60)	49 (38; 58)	0.39
TLC (L)	7.8 (6.8; 9.3)	8.9 (7.9; 9.6)	0.01
TLC (%)	135 (121; 151)	143 (118; 165)	0.12
RV (L)	5.8 (4.9; 7.2)	6.7 (5.3; 7.9)	0.025
RV (%)	287 (243; 342)	318 (269; 376)	0.033
FEV1 (L)	0.6 (0.5; 0.8)	0.6 (0.5; 0.8)	0.45
FEV1 (%)	21 (17; 27)	22 (16; 25)	0.29
Tiffenau (%)	35 (30; 41)	35 (30; 38)	0.45
RHC			
mPAP (mmHg)	22 (19; 26)	23 (19; 26)	0.70
mRAP (mmHg)	6 (4; 8)	6 (4; 7)	0.74
PCWP (mmHg)	9 (7; 12)	9 (8; 12)	0.35
PVR (WU)	2.4 (1.9; 3.2)	2.1 (1.5; 3.2)	0.1399
CO (L/min)	5.3 (4.7; 6.0)	6.0 (5.2; 6.6)	0.003
CI (L/min/m ²)	3.0 (2.6; 3.4)	3.2 (2.8; 3.8)	0.042
SvO ₂ (%)	71 (67; 75)	72 (69; 77)	0.18
6MWD (m)	245 (180; 310)	245 (166; 325)	0.84
NT-proBNP (pg/mL)	75 (43; 140)	65 (33; 91)	0.13
pO ₂ (mmHg) *	63 (55; 71)	61 (51; 71)	0.33
pO ₂ (mmHg) #	56 (48; 63)	51 (45; 58)	0.026
pCO ₂ (mmHg)	43 (39; 49)	45 (40; 50)	0.21
Eosinophils (G/L)	0.11 (0.05; 0.17)	0.38 (0.34; 0.60)	0.0001

Tabelle 3: Nicht- eosinophile vs. eosinophile COPD

Bluteosinophile erwiesen sich somit in dieser Kohorte nicht als prädiktiver Marker für PH, zeigten aber bei COPD eine Assoziation mit hämodynamischen Parametern und Lungenvolumina. Dabei sollten die Limitationen dieser Studie berücksichtigt werden: Einerseits handelte es sich um eine Kohorte, die ausschließlich Patienten im Endstadium der Erkrankung in einem prä- Transplantations-Setting umfasst; andererseits ist die Gruppe aufgrund der unterschiedlichen zugrunde liegenden Krankheitsentitäten stark heterogen. Darüber hinaus stellt eine mögliche Veränderung der Bluteosinophilen unter immunsuppressiver Therapie eine zusätzliche Einschränkung dar.

Publikation:

Current Blood Eosinophilia Does Not Predict the Presence of Pulmonary Hypertension in Patients with End-Stage Lung Disease.

Barnikel M, Kneidinger N, Gerckens M, Mümmeler C, Lenoir A, Mertsch P, Veit T, Leuschner G, Waelde A, Neurohr C, Behr J, Milger K. J Clin Med. 2025 Feb 9;14(4):1120. doi: 10.3390/jcm14041120. PMID: 40004650

Flugreisen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie – Eine prospektive, multizentrische Studie

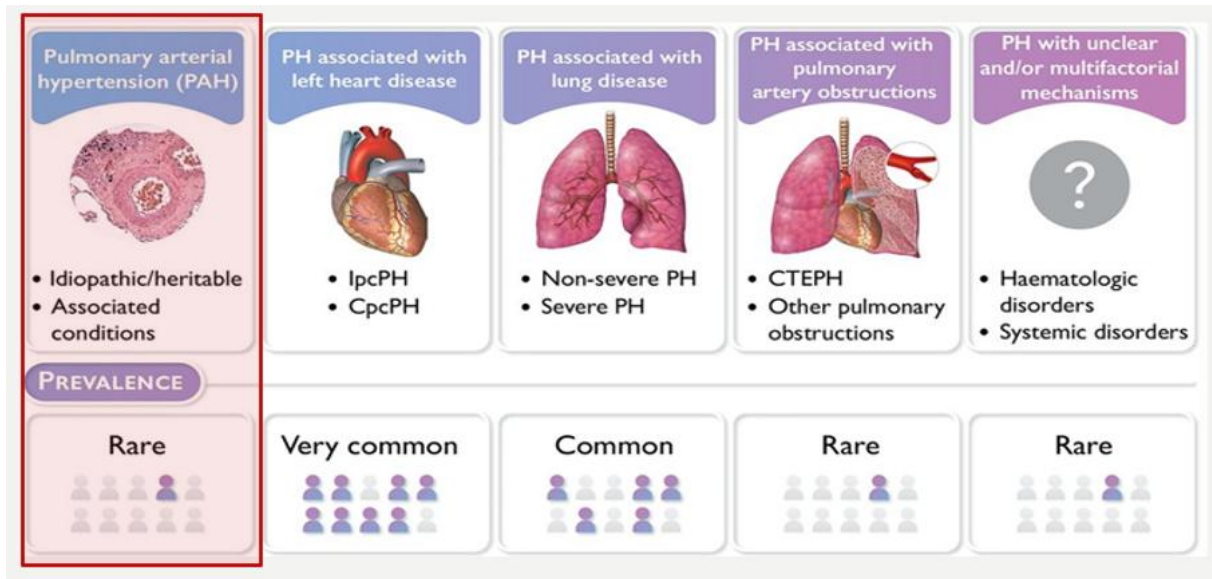


Abbildung 12: Klinische Klassifikation der PH¹, der rot markierte Bereich (PAH) ist Gegenstand der folgenden Ausführungen

Zirkulatorische Auswirkungen von Flugreisen

Die erheblichen Fortschritte der Therapiestrategien für Patienten mit PH in den letzten Jahrzehnten haben sich sehr positiv auf Prognose und Lebensqualität der Patienten ausgewirkt. Infolgedessen wächst auch der Mobilitätsanspruch von Patienten mit PH, einschließlich des Wunsches nach Flugreisen. Auf der anderen Seite stellen Flugreisen jedoch bereits für gesunde Menschen eine physiologische Belastung für das kardiopulmonale System dar. Infolge des reduzierten Sauerstoffpartialdrucks kommt es zur hypoxiebedingten pulmonalen Vasokonstriktion, einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und einer erhöhten Nachlast für das rechte Herz⁴⁸⁻⁵⁰. Flugreisen sind also insbesondere bei vorbestehender PH eine Herausforderung an das klinische Management dieser Patienten. Vor diesem Hintergrund war es Ziel dieser ersten multizentrischen, prospektiven Studie, die Sicherheit von Flugreisen für Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie systematisch zu bewerten.

Flugreisen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Für diese Studie wurden Patienten mit PH aus neun PH-Zentren in Deutschland und der Schweiz im Zeitraum von 2017 bis 2019 rekrutiert, die unabhängig von der Studienteilnahme eine Flugreise planten. Die Erhebung mittels Fragebögen erfolgte zu Beginn der Studienteilnahme, nach einem Jahr, nach zwei Jahren sowie unmittelbar vor und nach dem Flug. Erfasst wurden unter anderem die Dauer des Flugs, die Nutzung einer zusätzlichen Sauerstofftherapie (inklusive Dosis, falls zutreffend), das Auftreten von Symptomen während oder nach der Flugreise, sowie Puls- und Sauerstoffsättigungswerte zu verschiedenen Zeitpunkten der Reise. Zusätzlich wurden Basisdaten wie die WHO-Funktionsklasse, die 6MWD sowie hämodynamische Parameter dokumentiert. Daten zu Flugreisen lagen für 60 Patienten mit PH vor, die Baseline Charakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt.

PH flight patients (N = 60)		mPAP (mmHg)	
Age (years)		Mean (SD)	30.8 (17.5)
Mean (SD)	56.3 (15.7)	N	40
N	60	Cardiac index (l/min/m ²)	
Median [Q1, Q3]	56.5 [43.8, 66.5]	Mean (SD)	2.80 (1.02)
Gender (N, %)		N	41
Male	15 (25%)	Median [Q1, Q3]	2.79 [2.47, 3.40]
Female	45 (75%)	PVR (dyn)	
PH group (N, %)		Mean (SD)	397 (303)
1	42 (70%)	N	41
2	3 (5%)	Median [Q1, Q3]	347 [157, 568]
3	0 (0%)	BNP (pg/mL)	
4	14 (23%)	Mean (SD)	94 (221)
5	0 (0%)	N	37
NA	1 (2%)	Median [Q1, Q3]	34 [11, 91]
Oxygen therapy		6MWD, (m/6 min)	
No	50 (83.3%)	Mean (SD)	306 (267)
WHO functional class		N	40
I	6 (10%)	Median [Q1, Q3]	451 [31, 563]
II	25 (42%)	ESC/ERS score (N, %)	
III	14 (23%)	Low risk	17 (28%)
IV	1 (2%)	Intermediate risk	22 (37%)
NA	14 (23%)	High risk	0 (0%)
		NA	21 (35%)

Tabelle 4: Baseline Charakteristika

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Neun Patienten (13 %) berichteten über leichte Beschwerden während des Flugs, und zwölf Patienten (20 %) gaben Beschwerden nach der Landung an. Lediglich bei einem Patienten (2 %) führten die Symptome zu einer ärztlichen Konsultation. Bei Patienten mit PH in den WHO-Funktionsklassen II und III erwies sich das Fliegen als sicher.

Publikation:

Air travel in patients suffering from pulmonary hypertension-A prospective, multicentre study.

Yogeswaran A, Grimminger J, Tello K, Becker L, Seeger W, Grimminger F, Sommer N, Ghofrani HA, Lange TJ, Stadler S, Olsson K, Kamp JC, Rosenkranz S, Gerhardt F, Milger K, **Barnikel M**, Ulrich S, Saxer S, Grünig E, Harutynova S, Opitz C, Klose H, Wilkens H, Halank M, Heberling M, Gall H, Richter MJ. Pulm Circ. 2024 Aug 5;14(3):e12397. doi: 10.1002/pul2.12397. eCollection 2024 Jul.PMID: 39105131

Ausblick

Die Behandlung und das klinische Management von Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben in den letzten Jahrzehnten signifikante Fortschritte erzielt. Der Blick in die Zukunft zeigt, dass noch weitreichendere Entwicklungen zu erwarten sind. Ein aktuelles Beispiel hierfür ist die Zulassung von Sotatercept zur Behandlung der PAH. Der zugrunde liegende Therapieansatz des Reverse Remodeling eröffnet neue Perspektiven im Management der Erkrankung und stellt eine bedeutende Erweiterung des bisherigen therapeutischen Spektrums dar. Darüber hinaus widmen sich derzeit mehrere klinische Studien der Erforschung innovativer Therapieoptionen. Dazu zählen unter anderem Seralutinib zur Behandlung der PAH sowie inhalative Therapieansätze mit Moslicigat und Treprostinil bei Patienten mit PH-ILD (pulmonaler Hypertonie assoziiert mit interstitieller Lungenerkrankungen).

Im Bereich der PAH könnten insbesondere zwei zentrale Themen – die Identifikation eines Prodromalstadiums der PH und das Erreichen von Remissionskriterien – das klinische Management dieser Erkrankung grundlegend verändern.

Ein paradigmatischer Wandel könnte durch die Identifikation eines Prodromalstadiums der PH angestoßen werden. Schon vor dem klinischen Ausbruch der Erkrankung könnten potenzielle Risikopatienten erkannt werden, was neue Ansätze für Prävention und frühe Intervention ermöglichen würde. Biomarker spielen dabei eine entscheidende Rolle. Ihre Weiterentwicklung kann helfen, gefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren, den Krankheitsverlauf präziser zu überwachen und fundierte Therapieentscheidungen zu treffen. Darüber hinaus ermöglichen diagnostische Verfahren wie Multi-Omics-Methoden innovative Einblicke in eine potentiell neue Phänotypisierung mit spezifischen molekularen Profilen und ebenern möglicherweise den Weg für präzisionsmedizinische Therapien⁵¹. Derartige Methoden sind vielversprechend, um nicht nur bei der PAH, sondern auch bei der pulmonalen Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen (Gruppe 3) neue Erkenntnisse zu gewinnen und somit Diagnostik, Prognose sowie Therapie aller PH-Formen weiter zu optimieren. Ein mögliches Einsatzgebiet solcher Technologien liegt im Bereich der hereditären PAH, wo Multi-Omics-

Analysen als ergänzender diagnostischer Ansatz zur bislang etablierten genetischen Testung bei Risikopersonen in Erwägung gezogen werden könnten. Durch die Erfassung zusätzlicher molekularer Signaturen bestünde potenziell die Möglichkeit, bestehende Screeningstrategien zu erweitern und eine differenziertere Risikostratifizierung sowie frühzeitige therapeutische Interventionen zu ermöglichen.

Der Begriff der Remission gewinnt auch im Kontext der pulmonalen Hypertonie zunehmend an Bedeutung. Während PH bislang als chronisch-progressive Erkrankung mit limitierter Langzeitprognose galt, legen neue klinische und pathophysiologische Erkenntnisse nahe, dass unter bestimmten Bedingungen eine zumindest partielle oder funktionelle Remission möglich sein könnte. Mit der Zulassung von Sotatercept als erstem Vertreter eines neuen therapeutischen Pathways, dem TGF- β -Signalweg, wurde 2024 ein Meilenstein in der PH-Therapie gesetzt^{52,53}. Sotatercept ergänzt bestehende Ansätze wie Riociguat und Selexipag, die bereits wesentliche Fortschritte ermöglichten, und eröffnet neue Möglichkeiten zur Umkehr pathophysiologischer Veränderungen. Diese therapeutische Innovation markiert einen Übergang in die Ära zielgerichteter Ansätze und macht das Konzept des Reverse Remodelings greifbar. Gleichzeitig werden weitere derartige pharmakologische Ansätze erforscht¹⁹. Bei einer primär progressiven Erkrankung wie PH eröffnet dies erstmals die Perspektive auf eine Remission unter Therapie. Um den Remissionsbegriff in der PH jedoch adäquat zu definieren und klinisch nutzbar zu machen, sind weitere systematische Studien erforderlich.

Auch wenn die Umsetzung derartiger Ideen noch intensiver Forschung und Validierung bedarf, so eröffnen diese Ideen dennoch spannende Perspektiven in der Zukunft der PH.

Literaturverzeichnis

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43(38):3618-731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34(4):888-94. doi: 10.1183/09031936.00145608 [published Online First: 20090326]
3. Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, et al. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart Fail* 2017;5(5):337-46. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.012 [published Online First: 20161221]
4. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation* 2016;133(13):1240-8. doi: 10.1161/circulationaha.115.020207 [published Online First: 20160212]
5. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, et al. Mild Pulmonary Hypertension Is Associated With Increased Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7(18):e009729. doi: 10.1161/jaha.118.009729
6. Karia N, Howard L, Johnson M, et al. Predictors of outcomes in mild pulmonary hypertension according to 2022 ESC/ERS Guidelines: the EVIDENCE-PAH UK study. *Eur Heart J* 2023;44(44):4678-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehad532
7. Certain MC, Baron A, Turpin M, et al. Outcomes of cirrhotic patients with pre-capillary pulmonary hypertension and pulmonary vascular resistance between 2 and 3 Wood Units. *Eur Respir J* 2022;60(2) doi: 10.1183/13993003.00107-2022 [published Online First: 20220804]
8. Puigrenier S, Giovannelli J, Lamblin N, et al. Mild pulmonary hemodynamic alterations in patients with systemic sclerosis: relevance of the new 2022 ESC/ERS definition of pulmonary hypertension and impact on mortality. *Respir Res* 2022;23(1):284. doi: 10.1186/s12931-022-02205-4 [published Online First: 20221015]
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1) doi: 10.1183/13993003.01913-2018 [published Online First: 20190124]
10. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2024;64(4) doi: 10.1183/13993003.01324-2024 [published Online First: 20241031]
11. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):306-22. doi: 10.1016/s2213-2600(15)00543-3 [published Online First: 20160312]
12. Emmons-Bell S, Johnson C, Boon-Dooley A, et al. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension: A systematic review for the global burden of disease 2020 study. *Pulm Circ* 2022;12(1):e12020. doi: 10.1002/pul2.12020 [published Online First: 20220118]
13. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2020;171:106099. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106099 [published Online First: 20200819]
14. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023;42(1):102-14. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.003 [published Online First: 20221013]
15. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022;10(10):937-48. doi: 10.1016/s2213-2600(22)00097-2 [published Online First: 20220628]

16. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168(2):871-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026 [published Online First: 20121117]
17. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(12):1435-44. doi: 10.1016/j.healun.2020.09.011 [published Online First: 20200930]
18. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64(4) doi: 10.1183/13993003.01325-2024 [published Online First: 20241031]
19. Humbert M, Sitbon O, Guignabert C, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension: recent progress and a look to the future. *Lancet Respir Med* 2023;11(9):804-19. doi: 10.1016/s2213-2600(23)00264-3 [published Online First: 20230814]
20. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *Jama* 2022;327(14):1379-91. doi: 10.1001/jama.2022.4402
21. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(26):2522-33. doi: 10.1056/NEJMoa1503184
22. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(14):1393-403. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.057
23. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, et al. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017;50(2) doi: 10.1183/13993003.00354-2017 [published Online First: 20170803]
24. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(4):368-78. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.047
25. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;55(6) doi: 10.1183/13993003.00041-2020 [published Online First: 20200604]
26. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657
27. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655
28. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(6):573-84. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30532-4 [published Online First: 20210324]
29. Zhang Y, Yu X, Jin Q, et al. Advances in targeted therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2019;24(6):949-65. doi: 10.1007/s10741-019-09798-x
30. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019;53(1) doi: 10.1183/13993003.01914-2018 [published Online First: 20190124]
31. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35(1):105-11. doi: 10.1183/09031936.00038709 [published Online First: 20090730]
32. Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021;58(2) doi: 10.1183/13993003.01483-2021 [published Online First: 20210826]
33. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021;58(2) doi: 10.1183/13993003.00944-2021 [published Online First: 20210826]

34. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41(6):1292-301. doi: 10.1183/09031936.00079512 [published Online First: 20120927]
35. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021;40(9):1009-18. doi: 10.1016/j.healun.2021.04.021 [published Online First: 20210511]
36. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(8):1000-11. doi: 10.1164/rccm.201801-0095PP
37. Hoeper MM, Vonk-Noordegraaf A. Is there a vanishing pulmonary capillary syndrome? *Lancet Respir Med* 2017;5(9):676-78. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30291-6 [published Online First: 20170719]
38. Bunel V, Guyard A, Dauriat G, et al. Pulmonary Arterial Histologic Lesions in Patients With COPD With Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 2019;156(1):33-44. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.333 [published Online First: 20190311]
39. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 2024;390(24):2274-83. doi: 10.1056/NEJMoa2401304 [published Online First: 20240520]
40. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023;389(3):205-14. doi: 10.1056/NEJMoa2303951 [published Online First: 20230521]
41. Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med* 2025;392(17):1710-20. doi: 10.1056/NEJMoa2413181
42. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev* 2011;242(1):161-77. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01026.x
43. Ikutani M, Ogawa S, Yanagibashi T, et al. Elimination of eosinophils using anti-IL-5 receptor alpha antibodies effectively suppresses IL-33-mediated pulmonary arterial hypertrophy. *Immunobiology* 2018;223(6-7):486-92. doi: 10.1016/j.imbio.2017.12.002 [published Online First: 20171213]
44. Weng M, Baron DM, Bloch KD, et al. Eosinophils are necessary for pulmonary arterial remodeling in a mouse model of eosinophilic inflammation-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301(6):L927-36. doi: 10.1152/ajplung.00049.2011 [published Online First: 20110909]
45. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014;115(1):165-75. doi: 10.1161/circresaha.113.301141
46. Alzghoul BN, As Sayaideh M, Moreno BF, et al. Pulmonary hypertension in eosinophilic versus noneosinophilic COPD. *ERJ Open Res* 2021;7(1) doi: 10.1183/23120541.00772-2020 [published Online First: 20210308]
47. Harbaum L, Baaske KM, Simon M, et al. Exploratory analysis of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):72. doi: 10.1186/s12890-017-0407-5 [published Online First: 20170426]
48. Oliveira-Silva I, Leicht AS, Moraes MR, et al. Heart Rate and Cardiovascular Responses to Commercial Flights: Relationships with Physical Fitness. *Front Physiol* 2016;7:648. doi: 10.3389/fphys.2016.00648 [published Online First: 20161227]
49. Smith TG, Talbot NP, Chang RW, et al. Pulmonary artery pressure increases during commercial air travel in healthy passengers. *Aviat Space Environ Med* 2012;83(7):673-6. doi: 10.3357/ASEM.3235.2012

50. Turner BE, Hodkinson PD, Timperley AC, et al. Pulmonary Artery Pressure Response to Simulated Air Travel in a Hypobaric Chamber. *Aerosp Med Hum Perform* 2015;86(6):529-34. doi: 10.3357/amhp.4177.2015
51. Weatherald J, Hemnes AR, Maron BA, et al. Phenotypes in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2024;64(3) doi: 10.1183/13993003.01633-2023 [published Online First: 20240905]
52. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2021;384(13):1204-15. doi: 10.1056/NEJMoa2024277
53. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388(16):1478-90. doi: 10.1056/NEJMoa2213558 [published Online First: 20230306]

Abkürzungsverzeichnis

BMI- Body mass index

CI- Cardiac Index, Herzindex

COPD- Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstructive Lungenerkrankung

COPD-PH- Pulmonalen Hypertonie mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung assoziiert

CPFE- Combined pulmonary fibrosis and emphysema, kombinierter Lungenfibrose und Emphysem

CTEPH- Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

DLCO- Diffusionskapazität

ESC- European society of cardiology

ERA- Endothelin Rezeptor Antagonist

ERS- European respiratory society

FEV1- forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde

FU- Follow-Up

HFpEF- Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

ILD- Interstitial lung disease, interstitielle Lungenerkrankung

IPAH- Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie

mPAP- Mittlerer pulmonalerterieller Druck

Nt-proBNP- N-terminalen pro-Brain-natriuretischen Peptids

PAH- Pulmonalerterielle Hypertonie

PAWP- Pulmonary artery wedge pressure , Lungenkapillarverschlussdruck

PDE-5-Inhibitor- Phosphodiesterase-5- Hemmer

PEA- Pulmonalisendarteriektomie

PH- Pulmonale Hypertonie

PH-ILD- Pulmonale Hypertonie assoziiert mit interstitieller Lungenerkrankung

PVR- Pulmonalvaskulärer Widerstand

RHK- Rechtsherzkatheter

ROC- Receiver Operating Characteristic

RV- Residualvolumen

SD- Standardabweichung

S_vO₂- zentral venöse Sättigung

TLC- Totale Lungenkapazität

WHO- World Health Organisation

WHO-FC- Word Health Organisation- Funktionsklasse

WU- Wood units

6- MWD- 6 Minute Walk Distance, 6- Minutengehtest

Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich außer dem derzeitigen kein weiteres Habilitationsgesuch für das Fach Innere Medizin oder ein anderes Fach an der LMU München oder an einer anderen Hochschule eingereicht habe und mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde. Darüber hinaus erkläre ich an Eides statt, dass kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 23.06.2025

Dr. med. Michaela Barnikel

Schriftenverzeichnis

- **Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor/in**

1. Classification and course of pulmonary hypertension associated with end-stage COPD.

Barnikel M, Milger K, Mertsch P, Arnold P, Leuschner G, Veit T, Gerckens M, Mümmeler C, Barton J, Ghiani A, Yildirim AÖ, Dinkel J, Neurohr C, Behr J, Kneidinger N. ERJ Open Res, Manuscript ID ERJOR-01141-2024.R2, accepted 14.01.2025, in press

2. Current Blood Eosinophilia Does Not Predict the Presence of Pulmonary Hypertension in Patients with End-Stage Lung Disease.

Barnikel M, Kneidinger N, Gerckens M, Mümmeler C, Lenoir A, Mertsch P, Veit T, Leuschner G, Waelde A, Neurohr C, Behr J, Milger K. J Clin Med. 2025 Feb 9;14(4):1120. doi: 10.3390/jcm14041120. PMID: 40004650

IF 3.0 (2024)

3. Follow-up lung ultrasound to monitor lung failure in COVID-19 ICU patients.

Barnikel M, Alig AHS, Anton S, Arenz L, Bendz H, Fraccaroli A, Götschke J, Vornhülz M, Plohm P, Weiglein T, Stemmler HJ, Stecher SS. PLoS One. 2022 Jul 14;17(7):e0271411. doi: 10.1371/journal.pone.0271411. eCollection 2022.PMID: 35834575

IF 3.752 (2022)

4. The Feasibility of Percutaneous Dilatational Tracheostomy in Immunosuppressed ICU Patients with or without Thrombocytopenia.

Angelberger M*, **Barnikel M***, Fraccaroli A, Tischer J, Antón S, Pawlikowski A, Op den Winkel M, Stemmler HJ, Stecher SS. Crit Care Res Pract. 2022 May 26;2022:5356413. doi: 10.1155/2022/5356413. eCollection 2022.PMID: 35646396

IF 1.86 (2022)

*gleichwertiger Beitrag

5. Riociguat in Patients with CTEPH and Advanced Age and/or Comorbidities.

Barnikel M, Kneidinger N, Arnold P, Waelde A, Behr J, Milger K.J Clin Med. 2022 Feb 18;11(4):1084. doi: 10.3390/jcm11041084.PMID: 35207354

IF 3.9 (2022)

6. Lung ultrasound predicts clinical course but not outcome in COVID-19 ICU patients: a retrospective single-center analysis.

Stecher SS, Anton S, Fraccaroli A, Götschke J, Stemmler HJ, **Barnikel M**. BMC Anesthesiol. 2021 Jun 28;21(1):178. doi: 10.1186/s12871-021-01396-5.PMID: 34182946

IF 2.376 (2021)

7. The natural course of lung function decline in asbestos exposed subjects with pleural plaques and asbestosis.

Barnikel M, Million PM, Knoop H, Behr J. Respir Med. 2019 Jul-Aug;154:82-85. doi: 10.1016/j.rmed.2019.06.013. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31226624

IF 3.095 (2019)

8. Real-life data on Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension.

Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T, Behr J, Neurohr C, Milger K. Pulm Circ. 2019 Jan-Mar;9(1):2045894019832199. doi: 10.1177/2045894019832199.PMID: 30712458

IF 2.433 (2019, 2-year)

- **Originalarbeiten als Koautor/in**

1. Mucus Plug Score predicts clinical and pulmonary function response to biologic therapy in patients with severe Asthma.

Götschke J, Walter J, Leuschner G, Gerckens M, Götschke M, Mertsch P, Mümmeler C, Lenoir A, **Barnikel M**, Dinkel J, Behr J, Kneidinger N, Spiro J, Milger K. J Allergy Clin Immunol Pract.

2025 Jan 16:S2213-2198(25)00053-4. doi: 10.1016/j.jaip.2025.01.010. Online ahead of print. PMID: 39826645

IF 8.2 (2023)

2. Air travel in patients suffering from pulmonary hypertension-A prospective, multicentre study.

Yogeswaran A, Grimminger J, Tello K, Becker L, Seeger W, Grimminger F, Sommer N, Ghofrani HA, Lange TJ, Stadler S, Olsson K, Kamp JC, Rosenkranz S, Gerhardt F, Milger K, **Barnikel M**, Ulrich S, Saxer S, Grünig E, Harutynova S, Opitz C, Klose H, Wilkens H, Halank M, Heberling M, Gall H, Richter MJ. Pulm Circ. 2024 Aug 5;14(3):e12397. doi: 10.1002/pul2.12397. eCollection 2024 Jul. PMID: 39105131

IF 2.01 (2023)

3. Benralizumab Reduces Respiratory Exacerbations and Oral Glucocorticosteroid Dose in Patients with Severe Asthma and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.

Mümmeler C, Mertsch P, **Barnikel M**, Haubner F, Schönermarck U, Grabmaier U, Schulze-Koops H, Behr J, Kneidinger N, Milger K. J Asthma Allergy. 2024 Jun 6;17:557-572. doi: 10.2147/JAA.S461800. eCollection 2024. PMID: 38860030

IF 3.027 (2023)

4. Clinical Impact of Physical Activity and Cough on Disease Progression in Fibrotic Interstitial Lung Disease.

Veit T, **Barnikel M**, Kneidinger N, Munker D, Arnold P, Barton J, Crispin A, Milger K, Behr J, Neurohr C, Leuschner G. J Clin Med. 2023 May 31;12(11):3787. doi: 10.3390/jcm12113787. PMID: 37297982

IF 3.07 (2023)

5. Efficacy of pre-exposure prophylaxis to prevent SARS-CoV-2 infection after lung transplantation: a two center cohort study during the omicron era.

Gottlieb J, Simon S, Barton J, **Barnikel M**, Bachmann M, Klingenberg MS, Veit T, Kneidinger N. Infection. 2023 Oct;51(5):1481-1489. doi: 10.1007/s15010-023-02018-7. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36929650

IF 5.48 (2023)

6. The feasibility of electromagnetic sensing aided post pyloric feeding tube placement (CORTAK) in patients with thrombocytopenia with or without anticoagulation on the intensive care unit.

Stecher SS, **Barnikel M**, Drolle H, Pawlikowski A, Tischler J, Weiglein T, Alig A, Anton S, Stemmler HJ, Fraccaroli A. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022 Jul;46(5):1183-1190. doi: 10.1002/jpen.2271. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34606092

IF 3.896 (2021)

7. Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP.

Mümmeler C, Dünzelmann K, Kneidinger N, **Barnikel M**, Munker D, Gröger M, Canis M, Behr J, Koch A, Haubner F, Milger K. Clin Transl Allergy. 2021 Jul;11(5):e12049. doi: 10.1002/ct2.12049. PMID: 34331521

IF 3.63 (2021)

8. Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 months after COVID-19 according to disease severity.

Munker D, Veit T, Barton J, Mertsch P, Mümmeler C, Osterman A, Khatamzas E, **Barnikel M**, Hellmuth JC, Münchhoff M, Walter J, Ghiani A, Munker S, Dinkel J, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Infection. 2022 Feb;50(1):157-168. doi: 10.1007/s15010-021-01669-8. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34322859

IF 6.42 (2022)

9. Dynamics of SARS-CoV-2 shedding in the respiratory tract depends on the severity of disease in COVID-19 patients.

Munker D, Osterman A, Stubbe H, Muenchhoff M, Veit T, Weinberger T, **Barnikel M**, Mumm JN, Milger K, Khatamzas E, Klauss S, Scherer C, Hellmuth JC, Giessen-Jung C, Zoller M, Herold T, Stecher S, de Toni EN, Schulz C, Kneidinger N, Keppler OT, Behr J, Mayerle J, Munker S. Eur Respir J. 2021 Jul 20;58(1):2002724. doi: 10.1183/13993003.02724-2020. Print 2021 Jul. PMID: 33602859

IF 33.795 (2021)

10. Variability of forced vital capacity in progressive interstitial lung disease: a prospective observational study.

Veit T, **Barnikel M**, Crispin A, Kneidinger N, Ceelen F, Arnold P, Munker D, Schmitzer M, Barton J, Schiopu S, Schiller HB, Frankenberger M, Milger K, Behr J, Neurohr C, Leuschner G. Respir Res. 2020 Oct 19;21(1):270. doi: 10.1186/s12931-020-01524-8. PMID: 33076914

IF 5.631 (2020)

11. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy.

Mümmeler C, Munker D, **Barnikel M**, Veit T, Kayser MZ, Welte T, Behr J, Kneidinger N, Suhling H, Milger K. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar;9(3):1177-1185.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32980583

IF 3.69 (2020)

12. Safety and Efficacy of Steroid Pulse Therapy for Acute Loss of FEV₁ in Lung Transplant Recipients After Exclusion of Acute Cellular Rejection.

Munker D, Arnold P, Veit T, Leuschner G, Ceelen F, **Barnikel M**, Schmitzer M, Barton J, Sonneck T, Milger K, Matthes S, Schiopu S, Kauke T, Weig T, Kneidinger N, Behr J, Neurohr

C. Transplant Proc. 2020 Jan-Feb;52(1):309-314. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.10.013.

Epub 2020 Jan 8. PMID: 31926

IF 0.97 (2020)

- **Kasuistiken/Case Reports**

1. Stealthy Invader: Clinically Inapparent But Rapidly Progressive Multifocal Metastatic Melanoma Unveiled as Root Cause of Liver Failure.

Fraccaroli A, **Barnikel M**, Scheubeck G, Buchstab O, Kunz WG, Adolph L, Graf C, Lange CM, Stemmler HJ, Stecher SS. Anticancer Res. 2024 Sep;44(9):4127-4132. doi: 10.21873/anticancer.17242. PMID: 39197917

IF 1.61 (2023)

2. Domestic Parasitic Infections in Patients with Asthma and Eosinophilia in Germany - Three Cases with Learnings in the Era of Anti- IL5 Treatments.

Barnikel M, Grabmaier U, Mertsch P, Ceelen F, Janke C, Behr J, Kneidinger N, Milger K. J Asthma Allergy. 2023 Nov 9;16:1229-1232. doi: 10.2147/JAA.S428607. eCollection 2023. PMID: 37965273

IF 3.027 (2023)

- **Sonstige Veröffentlichungen (z.B. Letters to the Editor)**

1. Stroke in critically ill patients with respiratory failure due to COVID-19: Disparities between low-middle and high-income countries.

Battaglini D, Kelly TL, Griffiee M, Fanning J, Premraj L, Whitman G, Porto DB, Arora R, Thomson D, Pelosi P, White NM, Bassi GL, Suen J, Fraser JF, Robba C, Cho SM; **COVID-19 Critical Care Consortium Investigators**. Heart Lung. 2024 Nov-Dec;68:131-144. doi: 10.1016/j.hrtlng.2024.06.015. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38968643

IF 2.45 (2023)

2. At-admission prediction of mortality and pulmonary embolism in an international cohort of hospitalised patients with COVID-19 using statistical and machine learning methods.
Mesinovic M, Wong XC, Rajahram GS, Citarella BW, Peariasamy KM, van Someren Greve F, Olliaro P, Merson L, Clifton L, Kartsonaki C; **ISARIC Characterisation Group**. Sci Rep. 2024 Jul 16;14(1):16387. doi: 10.1038/s41598-024-63212-7.PMID: 39013928
IF 3.88 (2023)
3. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to hospital with and without respiratory symptoms.
Citarella BW, Kartsonaki C, Ibáñez-Prada ED, Gonçalves BP, Baruch J, Escher M, Pritchard MG, Wei J, Philippy F, Dagens A, Hall M, Lee J, Kutsogiannis DJ, Wils EJ, Fernandes MA, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Panda PK, Martin-Loeches I, Ohshimo S, Fatoni AZ, Horby P, Dunning J, Rello J, Merson L, Rojek A, Vaillant M, Olliaro P, Reyes LF; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. Heliyon. 2024 May 4;10(10):e29591. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29591. eCollection 2024 May 30. PMID: 38779000
IF 3.4 (2024)
4. Variability of oxygen requirements in critically ill COVID-19 patients.
Huth SF, Rothkopf A, Smith L, White N, Bassi GL, Suen JY, Fraser JF; **COVID-19 Critical Care Consortium**. J Glob Health. 2024 Feb 23;14:05012. doi: 10.7189/jogh.14.05012. PMID: 38390629
IF 4.5 (2024)
5. Implementation of Recommendations on the Use of Corticosteroids in Severe COVID-19.
Camirand-Lemyre F, Merson L, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Burrell AJC, Citarella BW, Domingue MP, Lévesque S, Usuf E, Wils EJ, Ohshimo S, Martin-Loeches I, Sandulescu O, Laake JH, Lamontagne F; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. JAMA Netw Open. 2023 Dec 1;6(12):e2346502. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46502. PMID: 38147336
IF 6.69 (2023)

6. A multi-country analysis of COVID-19 hospitalizations by vaccination status.

Gonçalves BP, Jassat W, Baruch J, Hashmi M, Rojek A, Dasgupta A, Martin-Loeches I, Reyes LF, Piubelli C, Citarella BW, Kartsonaki C, Lefèvre B, López Revilla JW, Lunn M, Harrison EM, Kraemer MUG, Shrapnel S, Horby P, Bisoffi Z, Olliaro PL, Merson L; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. Med. 2023 Sep 12:S2666-6340(23)00282-9. doi: 10.1016/j.medj.2023.08.005. Online ahead of print. PMID: 37738979

IF 5.48 (2023)

7. Thrombotic and hemorrhagic complications of COVID-19 in adults hospitalized in high-income countries compared with those in adults hospitalized in low- and middle-income countries in an international registry.

Griffie MJ, Bozza PT, Reyes LF, Eddington DP, Rosenberger D, Merson L, Citarella BW, Fanning JP, Alexander PMA, Fraser J, Dalton H, Cho SM; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. Res Pract Thromb Haemost. 2023 Jul 1;7(5):102142. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102142. eCollection 2023 Jul. PMID: 37601011

IF 2.70 (2023)

8. Association of Country Income Level With the Characteristics and Outcomes of Critically Ill Patients Hospitalized With Acute Kidney Injury and COVID-19.

Wainstein M, Spyrisson N, Dai D, Ghadimi M, Chávez-Iñiguez JS, Rizo-Topete L, Citarella BW, Merson L, Pole JD, Claire-Del Granado R, Johnson DW, Shrapnel S; **ISARIC Characterization Group**. Kidney Int Rep. 2023 May 27;8(8):1514-30. doi: 10.1016/j.ekir.2023.05.015. Online ahead of print. PMID: 37360820

IF 3.11 (2023)

9. Correction: Epidemiology and outcomes of early-onset AKI in COVID-19-related ARDS in comparison with non-COVID-19-related ARDS: insights from two prospective global cohort studies.

McNicholas BA, Rezoagli E, Simpkin AJ, Khanna S, Suen JY, Yeung P, Brodie D, Bassi GL, Pham T, Bellani G, Fraser JF, Laffey J; **CCCC Consortium**. Crit Care. 2023 May 26;27(1):202. doi: 10.1186/s13054-023-04487-6.PMID: 37237395

IF 6.62 (2023)

- 10.** Validation of extracorporeal membrane oxygenation mortality prediction and severity of illness scores in an international COVID-19 cohort.

Shah N, Xue B, Xu Z, Yang H, Marwali E, Dalton H, Payne PPR, Lu C, Said AS; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. Artif Organs. 2023 Sep;47(9):1490-1502. doi: 10.1111/aor.14542. Epub 2023 May 4. PMID: 37032544

IF 2.29 (2023)

- 11.** Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19.

Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG, Baruch J, Beane A, Blumberg L, Bozza F, Broadley T, Burrell A, Carson G, Citarella BW, Dagens A, Dankwa EA, Donnelly CA, Dunning J, Elotmani L, Escher M, Farshait N, Goffard JC, Gonçalves BP, Hall M, Hashmi M, Sim Lim Heng B, Ho A, Jassat W, Pedrera Jiménez M, Laouenan C, Lissauer S, Martin-Loeches I, Mentré F, Merson L, Morton B, Munblit D, Nekliudov NA, Nichol AD, Singh Oinam BC, Ong D, Panda PK, Petrovic M, Pritchard MG, Ramakrishnan N, Ramos GV, Roger C, Sandulescu O, Semple MG, Sharma P, Sigfrid L, Somers EC, Streinu-Cercel A, Taccone F, Vecham PK, Kumar Tirupakuzhi Vijayaraghavan B, Wei J, Wils EJ, Ci Wong X, Horby P, Rojek A, Olliaro PL; **ISARIC Clinical Characterisation Group**. Int J Epidemiol. 2023 Apr 19;52(2):355-376. doi: 10.1093/ije/dyad012.PMID: 36850054

IF 5.62 (2023)

- 12.** Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children.

Cho SM, White N, Premraj L, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Bassi GL, Fraser J, Robba C, Griffiee M, Singh B, Citarella BW, Merson L, Solomon T, Thomson D; **ISARIC Clinical**

Characterisation Group. Brain. 2023 Apr 19;146(4):1648-1661. doi: 10.1093/brain/awac332.PMID: 36087305

IF 8.29 (2023)

- 13.** An international observational study to assess the impact of the Omicron variant emergence on the clinical epidemiology of COVID-19 in hospitalised patients.

Gonçalves BP, Hall M, Jassat W, Balan V, Murthy S, Kartsonaki C, Semple MG, Rojek A, Baruch J, Reyes LF, Dasgupta A, Dunning J, Citarella BW, Pritchard M, Martín-Quiros A, Sili U, Baillie JK, Aryal D, Arabi Y, Rashan A, Angheben A, Caoili J, Carrier FM, Harrison EM, Gómez-Junyent J, Figueiredo-Mello C, Douglas JJ, Mat Nor MB, Chow YP, Wong XC, Bertagnolio S, Thwin SS, Streinu-Cercel A, Salazar L, Rishu A, Rangappa R, Ong DSY, Hashmi M, Carson G, Diaz J, Fowler R, Kraemer MUG, Wils EJ, Horby P, Merson L, Olliaro PL; **ISARIC**

Clinical Characterisation Group. Elife. 2022 Oct 5;11:e80556. doi: 10.7554/eLife.80556.PMID: 36197074

IF 7.7 (2022)

- 14.** Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective, multinational, observational study.

Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Merson L, Ibáñez-Prada ED, Rello J, Fuentes YV, Martin-Loeches I, Bozza F, Duque S, Taccone FS, Fowler RA, Kartsonaki C, Gonçalves BP, Citarella BW, Aryal D, Burhan E, Cummings MJ, Delmas C, Diaz R, Figueiredo-Mello C, Hashmi M, Panda PK, Jiménez MP, Rincon DFB, Thomson D, Nichol A, Marshall JC, Olliaro PL; **ISARIC**

Characterization Group. Crit Care. 2022 Sep 13;26(1):276. doi: 10.1186/s13054-022-04155-1.PMID: 36100904

IF 8.68 (2022)

- 15.** ISARIC-COVID-19 dataset: A Prospective, Standardized, Global Dataset of Patients Hospitalized with COVID-19.

ISARIC Clinical Characterization Group; Garcia-Gallo E, Merson L, Kennon K, Kelly S, Citarella BW, Fryer DV, Shrapnel S, Lee J, Duque S, Fuentes YV, Balan V, Smith S, Wei J, Gonçalves BP, Russell CD, Sigfrid L, Dagens A, Olliaro PL, Baruch J, Kartsonaki C, Dunning J, Rojek A, Rashan A, Beane A, Murthy S, Reyes LF. Sci Data. 2022 Jul 30;9(1):454. doi: 10.1038/s41597-022-01534-9.PMID: 35908040

IF 9.55 (2022)

- 16.** Early short course of neuromuscular blocking agents in patients with COVID-19 ARDS: a propensity score analysis.

Li Bassi G, Gibbons K, Suen JY, Dalton HJ, White N, Corley A, Shrapnel S, Hinton S, Forsyth S, Laffey JG, Fan E, Fanning JP, Panigada M, Bartlett R, Brodie D, Burrell A, Chiumello D, Elhazmi A, Esperatti M, Grasselli G, Hodgson C, Ichiba S, Luna C, Marwali E, Merson L, Murthy S, Nichol A, Ogino M, Pelosi P, Torres A, Ng PY, Fraser JF; **COVID-19 Critical Care Consortium.** Crit Care. 2022 May 17;26(1):141. doi: 10.1186/s13054-022-03983-5.PMID: 35581612

IF 8.68 (2022)

- 17.** Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute covid-19 associated respiratory failure: comparative effectiveness study.

Urner M, Barnett AG, Bassi GL, Brodie D, Dalton HJ, Ferguson ND, Heinsar S, Hodgson CL, Peek G, Shekar K, Suen JY, Fraser JF, Fan E; **COVID-19 Critical Care Consortium Investigators.** BMJ. 2022 May 4;377:e068723. doi: 10.1136/bmj-2021-068723.PMID: 35508314

IF 6.62 (2022)

- 18.** Ten months of temporal variation in the clinical journey of hospitalised patients with COVID-19: An observational cohort.

ISARIC Clinical Characterisation Group; Hall MD, Baruch J, Carson G, Citarella BW, Dagens A, Dankwa EA, Donnelly CA, Dunning J, Escher M, Kartsonaki C, Merson L, Pritchard M, Wei

J, Horby PW, Rojek A, Olliaro PL. *Elife*. 2021 Nov 23;10:e70970. doi: 10.7554/eLife.70970. PMID: 34812731

IF 8.140 (2021)

19. The value of open-source clinical science in pandemic response: lessons from ISARIC.

ISARIC Clinical Characterisation Group. *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):1623-1624. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00565-X. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34619109

IF 71.421 (2021)

20. COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study.

ISARIC Clinical Characterisation Group. *Infection*. 2021 Oct;49(5):889-905. doi: 10.1007/s15010-021-01599-5. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170486

IF 4.79 (2021)

21. An appraisal of respiratory system compliance in mechanically ventilated covid-19 patients.

Li Bassi G, Suen JY, Dalton HJ, White N, Shrapnel S, Fanning JP, Lique B, Hinton S, Vuorinen A, Booth G, Millar JE, Forsyth S, Panigada M, Laffey J, Brodie D, Fan E, Torres A, Chiumello D, Corley A, Elhazmi A, Hodgson C, Ichiba S, Luna C, Murthy S, Nichol A, Ng PY, Ogino M, Pesenti A, Trieu HT, Fraser JF; **COVID-19 Critical Care Consortium.** *Crit Care*. 2021 Jun 9;25(1):199. doi: 10.1186/s13054-021-03518-4. PMID: 34108029

IF 9.62 (2021)