

ONLINE ERSCHIENEN AM 25.06.2018

# Risikostratifizierung bei pulmonal arterieller Hypertonie (PAH)

*Prof. Dr. Marius M. Hoeper, Hannover*

## Zusammenfassung

Das in den europäischen Leitlinien im Jahr 2015 neu eingeführte Konzept zur Risikostratifizierung von PAH-Patienten war zunächst nicht evidenzbasiert. Im Rahmen großer Registerstudien wurden wesentliche Kenngrößen zur Risikoeinschätzung und Verlaufsprognose mittlerweile näher untersucht und deren Evidenz nun erstmals bestätigt.

Belastbare Vorhersagen der Überlebenswahrscheinlichkeit sind bereits anhand weniger, nicht invasiv messbarer Faktoren wie der 6-Minuten-Gehstrecke, der Funktionsklasse und des Biomarkers NT-proBNP möglich. Je mehr dieser Parameter insbesondere im Therapieverlauf in den Niedrigrisikobereich fallen, desto besser ist die Prognose der Patienten.

Umgekehrt ist jegliche Krankheitsprogression im Sinne der Verschlechterung der 6-Minuten-Gehstrecke, der Funktionsklasse, der Notwendigkeit einer Intensivierung der PAH-Therapie oder einer Hospitalisierung wegen PAH mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung assoziiert. Auch hierfür liegt die Evidenz seit Kurzem vor.

## Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- die jüngst publizierten großen Registerstudien zur PAH-Risikostratifizierung,

- die prognostische Bedeutung unterschiedlicher Risikovariablen,
- die validierten, vereinfachten Strategien zur Beurteilung des Risikoprofils von Patienten mit PAH,
- den Stellenwert einer proaktiven Kombinationstherapie zur Erreichung der Therapieziele,
- die Zusammenhänge zwischen Krankheitsprogression und Sterblichkeit.

## CME-Test

Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert. Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den nachfolgenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder klicken Sie den folgenden Link an: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



## Einleitung

Grundlage der Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie sind die europäischen Leitlinien aus dem Jahr 2015, die Anfang 2016 publiziert wurden [1].

Eine wesentliche Neuerung dieser ESC/ERS-Leitlinien war insbesondere der neue, jetzt allgemein eingesetzte Therapiealgorithmus. Er unterscheidet sich von vorangegangenen Algorithmen, indem er der medikamentösen Kombinationstherapie einen wesentlich größeren Stellenwert eingeräumt hat. Zudem wurde erstmalig auch die Risikostratifizierung der Patienten in der Therapie der PAH mit einbezogen, sowohl für die initiale Therapieentscheidung als auch für die Therapie im Verlauf [1].

## PAH-Risikostratifizierung

Eine zentrale Neuerung der europäischen Leitlinien 2015 war das in Tabelle 1 dargestellte Konzept zur PAH-Risikostratifizierung. Anhand eines Ampelschemas werden die Patienten entsprechend ihrer erwarteten 1-Jahres-Sterblichkeit eingeteilt in: Niedrigrisikopatienten (grün) mit einer erwarteten 1-Jahres-Sterblichkeit von weniger als 5 %, Intermediärrisikopatienten (gelb) mit einem 5%- bis 10%igen Sterblichkeitsrisiko und Hochrisikopatienten (rot), bei denen das Sterblichkeitsrisiko innerhalb eines Jahres auf mehr als 10 % eingeschätzt wird.

Determinants of prognosis* (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope <sup>b</sup>	Repeated syncope <sup>c</sup>
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO <sub>2</sub> >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope <36	Peak VO <sub>2</sub> 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> slope 36–44.9	Peak VO <sub>2</sub> <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO <sub>2</sub> ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm <sup>2</sup> No pericardial effusion	RA area 18–26 cm <sup>2</sup> No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm <sup>2</sup> Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

Tabelle 1: Risikoeinschätzung bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie.

Die individuelle Klassifikation der Patienten erfolgt anhand klinischer Zeichen, dem Fortschreiten der Erkrankung, dem Vorhandensein von Synkopen, der Funktionsklasse im 6-Minuten-Gehtest, der Spiroergometrie (also dem „Cardiopulmonary Exercise Testing“), Biomarkern, insbesondere den BNP- und NT-proBNP-Spiegeln, Bildgebung – hier vor allem im klinischen Alltag die Echokardiografie, aber auch die Kernspintomografie des Herzens – und der invasiv gemessenen Hämodynamik. Für alle vorgenannten Determinanten

wurden zudem konkrete Grenzwerte für jeden der drei Risikobereiche definiert.

In der Praxis stellen sich Patienten vor, bei denen nicht alle Werte in den gleichen Risikobereich fallen. Patienten können daher zu einem Zeitpunkt Werte haben, die im Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikobereich liegen. Dies kann eine therapeutische Herausforderung darstellen.

Welche Bedeutung die Leitlinienautoren der neuen Risikostratifizierung beigemessen haben, zeigt sich nicht zuletzt im Empfehlungsgrad: Das Ziel der Therapie ist das Erreichen des Niedrigrisikostatus. Ein Intermediärrisikostatus wird hingegen für die meisten Patienten als nicht akzeptabel angesehen.

## Neue Evidenz

Das in den europäischen Leitlinien von 2015 neu eingeführte Risikostratifizierungskonzept und die darin definierten Parameter zur Risikoeinschätzung und Verlaufsprognose wurden zunächst ohne vorhandene Evidenz aufgestellt.

Im Rahmen großer Registerstudien wurden wesentliche Kenngrößen näher untersucht und deren Relevanz und die Evidenz nun bestätigt. Hervorzuheben sind das schwedische Register zur Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die COMPERA-Studie, über-

wiegend aus dem deutschsprachigen Raum, und eine Registerstudie aus Frankreich. Insgesamt wurden über 3.000 Patienten ausgewertet [2–4]. Die aktuellen Publikationen hierzu werden nachfolgend näher vorgestellt.

Die Kohorten unterscheiden sich geringfügig hinsichtlich ihres Patientenkollektivs. Der überwiegende Teil der untersuchten Patienten war weiblich. Im französischen Register wurden ausschließlich Patienten mit idiopathischer PAH, familiärer PAH oder durch Drogen bzw. Substanz- und Toxin-induzierter PAH eingeschlossen. Andere assoziierte Formen der PAH wurden in dieser Analyse ausgeschlossen.

Zwei Drittel der Patienten in der COMPERA-Studie sind vergleichbar mit jenen im französischen Register. Allerdings waren in COMPERA auch Patienten mit Bindegeweberkrankung, mit angeborenen Herzfehlern (AHF) und assoziierter PAH eingeschlossen, ebenso wie Patienten mit portaler arterieller Hypertonie oder HIV-

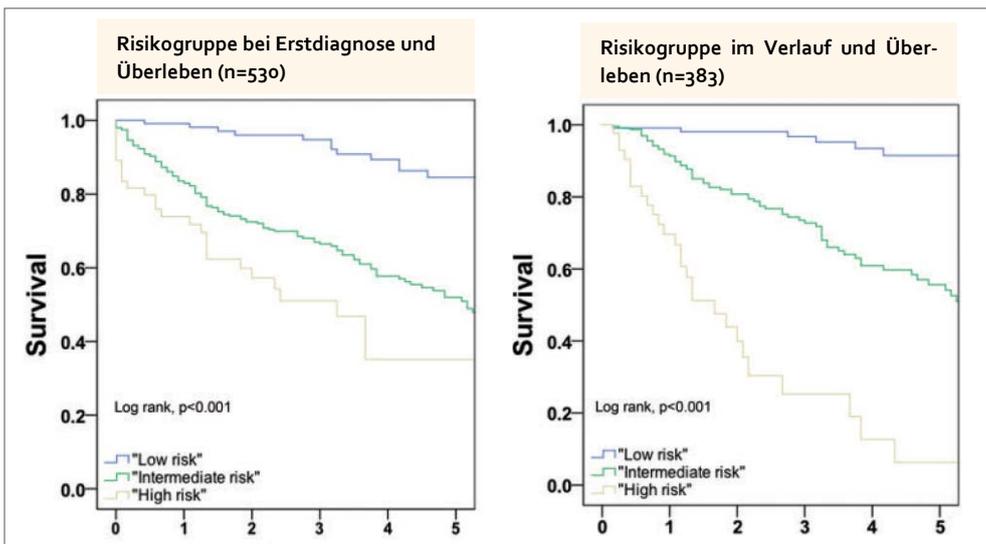


Abb. 1: Vorhersage der Überlebenschance zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und unter Therapie [2].

assoziierter PAH. Letzteres trifft auch für die schwedische Kohorte zu.

Klinische Variablen, die die Prognose dieser Patienten möglicherweise einschätzen lassen, wie zum Beispiel das Auftreten von Synkopen, wurden in keiner Kohorte ausgewertet. Zur Beurteilung des funktionellen Status wurde in allen drei Populationen die Funktionsklasse abgefragt und ausgewertet. Auch wurde jeweils ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Eine Spiroergometrie erfolgte in keiner der Registerstudien.

Die Einschätzung der Rechtsherzinsuffizienz wurde anhand von BNP und/oder NT-proBNP bei allen Patienten der COMPERA-Kohorte und bei den schwedischen Patienten durchgeführt und bei 603 Patienten der französischen Kohorte. Echokardiografische Untersuchungen wurden in der schwedischen Kohorte nur rudimentär durchgeführt. In der COMPERA-Kohorte und der französischen Kohorte wurden diese Daten nicht ausgewertet.

Hinsichtlich der hämodynamischen Parameter wurden zu Studienbeginn bei allen Teilnehmern der rechtsatriale Druck und der Herzindex bestimmt. Die gemischt venöse Sättigung wurde lediglich in der COMPERA-Kohorte und unter den schwedischen Patienten ermittelt.

Somit lagen bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hämodynamische Daten vor.

Im Follow-up wurden hämodynamische Daten bei allen französischen Patienten erhoben. Ebenso bei knapp einem Drittel

der Patienten in der COMPERA-Kohorte und dem schwedischen Register.

### Schwedisches Register

In der ersten der jüngst veröffentlichten Studien hat die Arbeitsgruppe um Kylhammar und Kollegen das schwedische Register ausgewertet [2]. Darin erfasst waren die nicht invasiven Variablen WHO-Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehtest und NT-proBNP-Werte. Ferner die echokardiografisch gemessene rechtsatriale Fläche (RA) und die hämodynamischen Variablen: rechter Vorhofdruck (RAP), Herzindex (HI, engl. Cardiac Index, CI),

gemischt venöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>), wie sie auch in den Leitlinien empfohlen werden, mit den entsprechenden Grenzwerten.

Für jeden Patienten wurde das durchschnittliche Risiko bei Erstdiagnose kalkuliert und dann im Verlauf, das Überleben beobachtet. Die aus den Daten erstellten Kaplan-Meier-Kurven zeigen anschaulich, dass die Kurvenverläufe der drei Risikogruppen sowohl zum Zeitpunkt der Ausgangsdiagnose als auch im Verlauf gut diskriminieren (Abbildung 1).

Patienten im Niedrigrisikobereich hatten ein wesentlich besseres Überleben als Patienten im Intermediärrisikobereich. Hingegen hatten die Patienten im Hochrisikobereich die mit Abstand schlechteste Prognose. Die Vorhersage der Überlebenschance war unter Therapie zuverlässiger als zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Kurvenverläufe diskriminieren entsprechend

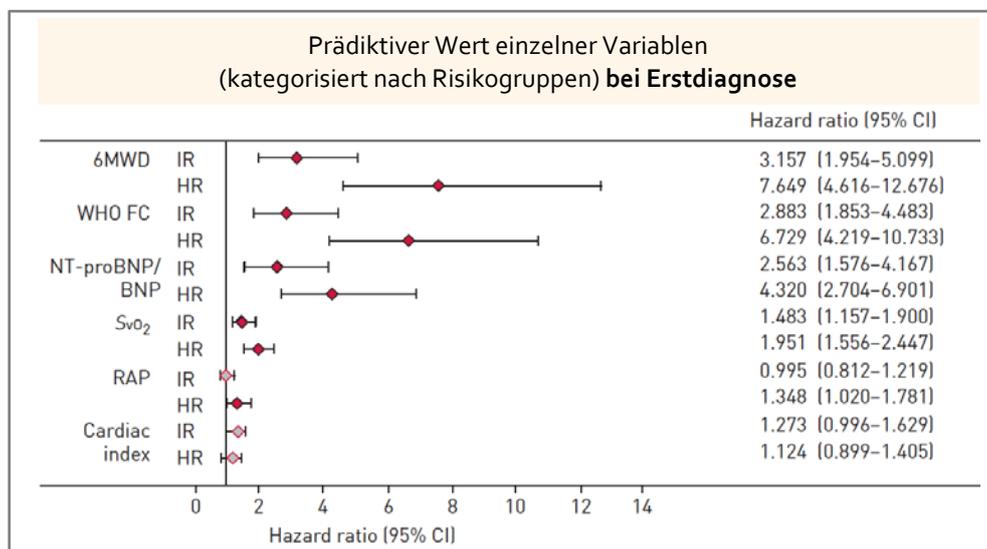


Abb. 2: Prognostische Relevanz unterschiedlicher Risikovariablen, kategorisiert nach Risikogruppe [3].

sehr deutlich.

Die Forscher konnten ebenfalls zeigen, dass eine Veränderung unter Therapie prognostisch relevant war. Das heißt, ein Patient, der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kein Niedrigrisikopatient war und sich unter Therapie in den Niedrigrisikobereich bewegte, hatte die gleiche Prognose wie Patienten, die durchgehend im Niedrigrisikobereich waren.

Diese Beobachtung bestätigt wiederum frühere Daten dahingehend, dass die Risikoabschätzung im Verlauf eine zuverlässigere Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit ermöglicht als die Risikostratifizierung bei Erstdiagnose.

### COMPERA-Studie

Im COMPERA-Register wurde ein sehr ähnlicher Ansatz verfolgt, jedoch mit wesentlich größeren Patientenzahlen [3]. Die erfassten Risikoparameter entsprachen im Wesentlichen denen der Skandinavien, bis auf die nicht erhobenen echokardiografischen Befunde.

Auch die COMPERA-Daten zeigen eine sehr gute Diskriminierung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Risikostrata. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit im Verlauf war ebenfalls besser als zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Vor allem aber zeigte sich, dass die beobachteten Überlebenszeiten sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch im späteren Verlauf genau innerhalb der in den europäischen Leitlinien definierten Bandbreiten für die 1-Jahres-Mortalität von <5 %, 5 bis 10 % und mehr als 10 % lagen.

Die COMPERA-Autoren haben sich zudem der Frage der prognostischen Relevanz unterschiedlicher Risikovariablen gewidmet und dabei durchaus Überraschendes festgestellt: Nicht die hämodynamischen Variablen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose prognostisch besonders relevant, sondern vor allem die 6-Minuten-Gehstrecke, die Funktionsklasse, die Biomarker und die gemischt venöse Sauerstoffsättigung. Hingegen hatten der rechtsatriale Druck und der Herzindex kaum Einfluss auf das Überleben der Patienten (Abbildung 2).

Noch deutlicher trennten sich prognostisch bedeutsame und weniger relevante Variablen im Therapieverlauf. Hier dominierten eindeutig die nicht invasiv messbaren Variablen, die 6-Minuten-Gehstrecke, die Funktionsklasse und die Biomarker. Die hämodynamischen Werte waren nicht mehr relevant. Allerdings sollten diese Ergebnisse mit einer gewissen Vorsicht bewertet werden, da die Datensätze des Therapieverlaufs mitunter unvollständig waren.

### Die französischen Daten

Die französische Arbeitsgruppe hat einen anderen Ansatz gewählt [4]. Hierbei wurde nicht mehr die durchschnittliche Berechnung des individuellen Risikos zugrunde gelegt, sondern die Anzahl der Variablen, die sich im Niedrigrisikobereich befanden.

Als prognostisch relevante Kenngrößen definierten Boucly und Kollegen

- die Funktionsklasse, die einem niedrigen Risiko zugeordnet wurde, wenn sie in der Klasse 1 oder 2 lag,
- einen 6-Minuten-Gehtest über 440 Meter,
- einen rechtsartialen Druck unter 8 mmHg und
- einen Herzindex von mindestens 2,5 l/min/m<sup>2</sup>.

Für 1017 der ursprünglich eingeschlossenen 1591 Teilnehmer lagen diese Variablen vollständig vor, sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch im Verlauf. Ferner wurden in einer Subgruppenanalyse 603 Patienten ausgewertet, für die ebenfalls die NT-proBNP-Werte vorlagen.

Patienten, die alle vier genannten Kriterien erreichen, werden in Abbildung 3 als grünes Säulensegment dargestellt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose trifft das lediglich auf 6 % der Patienten zu. Drei erfüllte Kriterien zeigt der hellblaue Balken an, zwei der genannten Kriterien werden als dunkelblaues Feld und ein Kriterium als gelber Balken dargestellt. Die rote Fläche stellt die Patienten dar, die keines der genannten Kriterien erreichen.

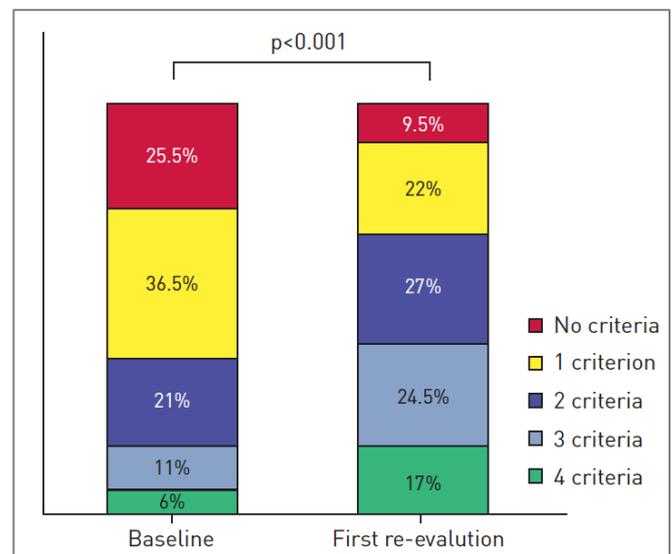


Abb. 3: Verteilung der Patienten mit 0 bis 4 erfüllten Kriterien bei Erstdiagnose und im Follow-up [4].

Vergleicht man die beiden Säulen, wird deutlich, wie sich unter der Therapie die Zusammensetzung der erreichten Kriterien verändert, denn die Risikoparameter unterliegen einer Dynamik und lassen sich beeinflussen. Zum Zeitpunkt der ersten Reevaluation hatten 17 % der Patienten alle Kriterien erreicht und jeder vierte Teilnehmer immerhin drei Kriterien.

## Risikostratifizierung in Frankreich

Die Arbeitsgruppe konnte zudem eindrucksvoll darstellen, dass die Anzahl der Niedrigrisikovariablen im Verlauf deutlich mit der Prognose der Patienten assoziiert war. Patienten, bei denen alle vier Variablen im Verlauf im Niedrigrisikobereich lagen, hatten ein sehr gutes Überleben, nicht nur nach einem Jahr, sondern auch nach bis zu 5 Jahren (Abbildung 4).

Wie zuvor in der COMPERA-Studie wurde auch in der französischen Arbeit die prognostische Aussagekraft der verwendeten Risikoparameter bewertet, und zwar mittels univariabler und multivariabler Analysen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war lediglich die 6-Minuten-Gehstrecke signifikant und unabhängig mit dem Überleben assoziiert. Hingegen waren im Follow-up wieder alle Variablen unabhängig prognostisch relevant. Für die Risikostratifizierung und Therapiesteuerung sind somit alle Kenngrößen bedeutsam.

## Bedeutung von BNP/NT-proBNP

In einer weiteren Auswertung bezogen die Forscher die erhobenen NT-proBNP-Biomarker-Daten mit in die Betrachtung ein. Im direkten Vergleich der fünf Prognosefaktoren fielen die hämodynamischen Variablen nun deutlich zurück, sodass sich nur noch die nicht invasiven Variablen, und zwar die WHO-Funktionsklasse, die 6-Minuten-Gehstrecke und die Biomarker, als unabhängige Prädiktoren des Überlebens erwiesen.

Auf der Grundlage dieses neuen Sets mit nur noch drei Niedrigrisikovariablen haben Boucly und Kollegen abermals die Überlebenskurven der Studienteilnehmer berechnet.

Es zeigte sich erneut eine deutliche Trennung aller drei Gruppen abhängig davon, ob kein Kriterium, eines, zwei oder alle drei im Niedrigrisikobereich lagen. Mit jedem einzelnen Faktor, der in den Niedrigrisikobereich fällt, steigt die Wahrscheinlichkeit eines guten Langzeitüberlebens.

Diejenigen Patienten, die unter Therapie alle drei Kriterien im Niedrigrisikobereich hatten, erreichten ein sehr gutes Langzeitüberleben mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 97 %. Unter Studienbedingungen gelang dies immerhin 115 Patienten, also etwa jedem fünften Teilnehmer. Ein solch hoher Wert

wird im Behandlungsalltag auch an exzellenten PAH-Zentren bisher nur selten erreicht.

## Vergleich der Studienstrategien

Vergleicht man die französische Arbeit mit den Ergebnissen der COMPERA-Studie, zeigt sich ein deutlicher Unterschied beim Langzeitüberleben der Patienten. Hier konnten die französischen Forscher ein hervorragendes Langzeitüberleben ihrer Patientenpopulation erreichen. Zwar hatten die Niedrigrisikopatienten mit der COMPERA-Strategie der Mittelwertbildung ebenfalls ein sehr gutes 1-Jahres-Überleben, fielen beim 5-Jahres-Überleben jedoch deutlich zurück mit Raten von nur noch 70 bis 75 %.

Dies wirft die Frage auf, ob die abweichenden Vorhersagewahrscheinlichkeiten des Langzeitüberlebens auf die unterschiedlichen Strategien oder auf ungleiche Patientenkollektive zurückzuführen sind.

Die COMPERA-Studiengruppe hat ihre Analyse daher noch einmal analog dem französischen Vorgehen wiederholt. Es zeigte sich ein nahezu identisches Ergebnis zur französischen Analyse. Auch die COMPERA-

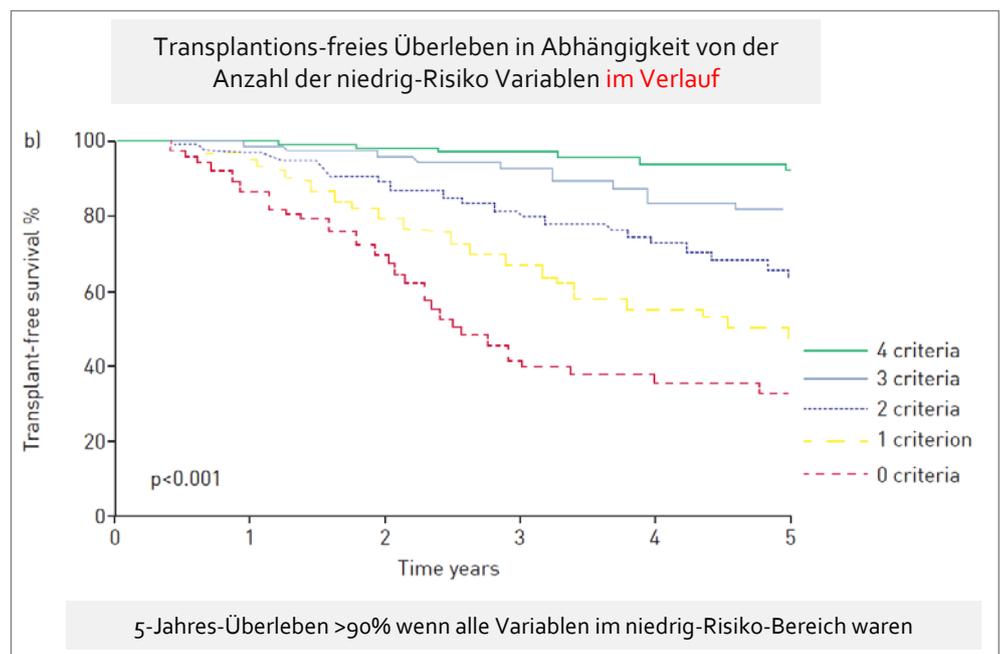


Abb. 4: Transplantationsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der niedrig-Risiko Variablen im Verlauf [4].

Patienten hatten ein exzellentes Langzeitüberleben mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 95 %, wenn alle drei nicht invasiven Kriterien im Niedrigrisikobereich lagen. Allerdings erreichten nur 9 % der Patienten der COMPERA-Population dieses Überleben [5].

Woher stammen diese Unterschiede, und warum gelingt es so selten, Patienten in den Niedrigrisikobereich zu bringen, der mit einer deutlich besseren Prognose einhergeht?

Einer der wichtigsten Faktoren scheint das Alter der Patienten zu sein. Die COMPERA-Daten liefern hierzu deutliche Hinweise. Patienten, die unter Therapie drei Niedrigrisikokriterien erreichen, waren wesentlich jünger als die Patienten, die weniger positive Ergebnisse unter Therapie hatten.

Eine kürzlich publizierte Arbeit, die ebenfalls das schwedische Register ausgewertet hat, zeigt den Zusammenhang von Alter und Erreichen von Niedrigrisikokriterien besonders deutlich [6]. Die Forscher haben hierzu altersabhängige Wahrscheinlichkeiten gebildet, einen Niedrigrisikostatus zu erreichen (Abbildung 5). Gut gelingt das offenbar bei jungen Patienten mit typischer idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie im Alter zwischen 18 und 45 Jahren, die bereits bei Erstdiagnose 30 % der Niedrigrisikokriterien erreichen und unter Therapie sogar 80 %.

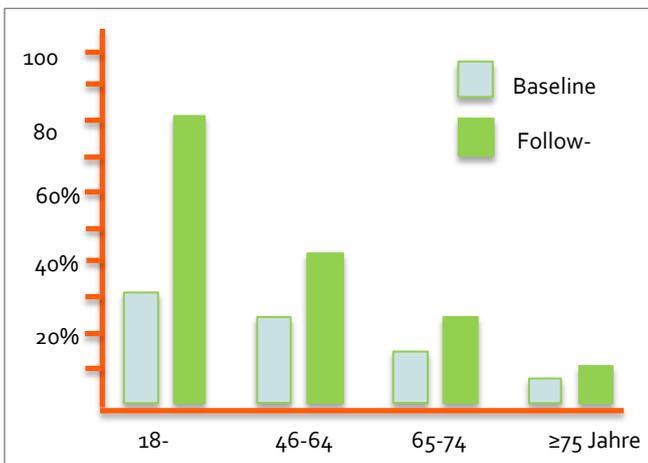


Abb. 5: Wahrscheinlichkeit, einen „low risk“-Status zu erreichen in unterschiedlichen Altersgruppen.

In der Altersgruppe zwischen 46 und 64 Jahren sinkt die Wahrscheinlichkeit, dieses Ziel unter Therapie zu erreichen um die Hälfte auf gerade einmal 40 %, und in der Altersgruppe ab 65 Jahren gelingt das nur noch in den seltensten Fällen.

Die Ursachen sind vielfältig. Zum einen ist es das Alter selbst, das dazu führt, dass bei prognostisch relevanten Kriterien wie 6-Minuten-Gehstrecke und der Funktionsklasse keine Bestwerte mehr erreicht werden. Andererseits könnte es auch daran liegen, dass ältere Patienten nicht immer ausreichend intensiv oder aggressiv behandelt werden, weil die Therapie gefühlt schlechter anschlägt oder mehr Nebenwirkungen zeigt.

Die oben vorgestellten, jüngst publizierten Daten wurden auf dem 6. Weltsymposium zur pulmonalen Hypertonie in Nizza intensiv diskutiert. Dort wurde vorgeschlagen, die Risikostratifizierung der Leitlinie aus dem Jahr 2015 zu vereinfachen und künftig nur noch die Variablen Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehstrecke, Biomarker und einige hämodynamische Variablen zur Ri-

skostratifizierung zu verwenden. Hierfür fand sich keine Mehrheit, aus nachvollziehbaren Gründen.

Zum einen wurden die oben vorgestellten Variablen nicht deshalb ausgewählt, weil die Autoren der Meinung waren, dass sie wichtiger oder besser geeignet seien als andere Variablen, sondern es waren die verfügbaren Messgrößen der ausgewerteten Datensammlungen.

Zum anderen wird in der Praxis kaum ein PH-Experte beispielsweise auf die echokardiografische Bildgebung des rechten Herzens verzichten wollen. Einige Zentren verwenden häufig die Kernspintomografie. „Cardiopulmonary Exercise Testing“, also die Spiroergometrie, ist ebenso wichtig und selbstverständlich wie eine gründliche Anamnese des Patienten zur Beurteilung, ob ein Patient im Verlauf stabil ist oder sich klinisch verschlechtert hat.

### Krankheitsprogression und Sterblichkeit

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von McLaughlin et al. wurden die Daten der zwei größten bis dato durchgeführten PAH-Therapiestudien, und zwar die der SERAPHIN-Studie mit Macitentan und die der Grifphon-Studie mit Selexipag, noch einmal ausgewertet [7].

Im Vordergrund stand dabei nicht die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikamente, sondern die Fragestellung, was das Auftreten einer Krankheitsverschlechterung für die weitere Prognose der Patienten bedeutet. In der Analyse waren daher alle Patienten eingeschlossen, unabhängig davon, ob sie in den Studien die aktive Substanz oder das Placebo erhalten hatten.

Beide Studien, SERAPHIN und GRIPHON, waren ereignisgetriebene Langzeitstudien von hoher Qualität, die sich im Design nur unwesentlich unterschieden haben. Relevante Ereignisse waren klinische Verschlechterung im Sinne der Verschlechterung der 6-Minuten-Gehstrecke, Funktionsklasse oder auch die Notwendigkeit einer Intensivierung der PAH-Therapie oder auch Krankenhausaufnahmen durch eine Verschlechterung der PAH. Letzteres war kein eigenständiger Endpunkt in SERAPHIN-Studie.

In ihrer Analyse haben die Autoren als primären Zeitpunkt die ersten drei Studienmonate gewählt und das Überleben der Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums ein definiertes Verschlechterungsereignis hatten, verglichen mit dem Überleben der Patienten, die ereignisfrei waren. Zur Kontrolle wurden die Analysen jeweils nach 6 und nach 12 Monaten wiederholt.

Die Landmark-Analyse konnte zeigen, dass das Auftreten einer definierten Krankheitsverschlechterung innerhalb der ersten 3 Monate mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit assoziiert war.

In der SERAPHIN-Studie war die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf zu sterben, bei den Patienten, die ein solches Ereignis hatten, um mehr als das Dreifache erhöht. Bei Patienten mit einem Ereignis in den ersten 3 Monaten lag die Sterblichkeit in den ersten 12 Monaten bei 30 %. Bei Patienten ohne ein solches Ereignis betrug sie deutlich unter 10 %.

30 % Sterblichkeitswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres ist als exzessiv hohes Risiko zu werten.

In der GRIPHON-Studie zeigte sich die Korrelation nochmals deutlicher. Hier lag die Sterblichkeit bei Patienten mit einem Ereignis viereinhalbfach höher als in der Kontrollgruppe. Die 1-Jahres-Sterblichkeit erreichte knapp die Marke von 40 %. Das ist das höchste Risiko, das man diesen Patienten zuordnen kann.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse dürfen klinische Verschlechterungen bei Patienten mit PAH auf keinen Fall ignoriert werden. Sie müssen immer als deutliches Zeichen eines sehr hohen Risikos gewertet werden und gegebenenfalls eine Intensivierung der Therapie nach sich ziehen.

Der zusätzliche Endpunkt „Krankenhausaufnahmen durch eine Verschlechterung der PAH“ erlaubte eine weitergehende Analyse der GRIPHON-Studiendaten. Hierbei wurden zwei Ereignisse durch Gruppierung gebildet, die wesentlich zum primären Endpunkt beigetragen haben. Eine Gruppe fasste die klinischen Verschlechterungen zusammen, also die Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke, die Verschlechterung der Funktionsklasse sowie die Notwendigkeit einer Intensivierung der PAH-Therapie. Diesen wurden die Krankenhausaufnahmen gegenübergestellt. Beide Ereignisse führten unabhängig voneinander eindeutig zu einer erhöhten Sterblichkeitswahrscheinlichkeit (Abbildung 6).

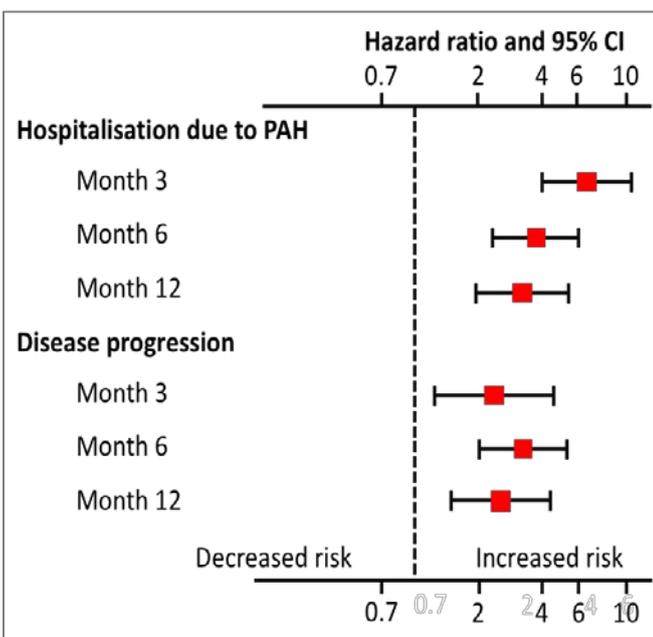


Abb. 6: Risikofaktoren Hospitalisierung und Krankheitsprogression.

Auch diese Untersuchung verdeutlicht noch einmal die klinische Relevanz einer Krankheitsprogression und/oder Hospitalisierung, die in aller Regel mit einer erheblich erhöhten Mortalität der Patienten vergesellschaftet ist. Daher sollte bei diesen Patienten – wenn möglich – eine Therapieintensivierung oder, sofern solche Patienten denn infrage kommen, eine Evaluation für eine Transplantation zeitnah erfolgen.

### Zusammenfassung

Ungeachtet der jüngsten Erkenntnisse zur prognostischen Bedeutung der unterschiedlichen Parameter zur Risikostratifikation von PAH-Patienten behält der in der Leitlinie aus dem Jahr 2015 festgeschriebene Therapiealgorithmus seinen Stellenwert und bleibt auch nach dem letzten Weltsymposium in Nizza im Grundsatz bestehen.

Die proaktive Kombinationstherapie gewinnt künftig weiter an Bedeutung. Entscheidend für die Wahl der Therapie wird die individuelle Risikostratifizierung. Hierzu liegen erstmals validierte, vereinfachte Strategien zur Beurteilung des Risikoprofils von Patienten mit PAH sowie zur Anpassung der Therapie bei Bedarf vor.

Dennoch sollte das Vorgehen insgesamt nicht zu stark vereinfacht werden. Das multidimensionale Risikomodell der Leitlinien, das die Gestalt des Patienten gut beschreibt, sollte für die klinische Gesamtbeurteilung erhalten bleiben.

### Literatur:

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015; 46: 903–975
- Kylhammar D et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2017 Jun 1. doi: 10.1093/eurheartj/ehx257.
- Hoeper MM et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J 2017; 50:1700740
- Boucly A et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017; 50: 1700889

5. Hoeper MM, Boucly A, Sitbon O. Age, risk and outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800629
6. Hjalmarsson C al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702310
7. McLaughlin VV et al. Prognostic Implications of Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity. *J Amer Coll Cardiol* 2018;71:752–763

#### **Bildnachweis:**

© Simon Steinberger – pixbay

#### **Autor:**

**Prof. Dr. Marius M. Hoeper**

Klinik für Pneumologie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

#### **Interessenkonflikte:**

Prof. Hoeper erhielt Forschungs- und / oder Kongress-teilnahmeunterstützung und / oder Honorare für Beratertätigkeiten und / oder Vorträge und / oder Konsultationen von folgenden Unternehmen: Actelion, Bayer, Gilead, GSK, Pfizer und MSD.

# Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

## ? Welche wesentliche Neuerung kennzeichnet die im Jahr 2015 verabschiedete ESC/ERS-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie aus dem Jahr 2015?

1. Der neue Therapiealgorithmus
  2. Die Einteilung von PAH-Patienten in drei Risikogruppen entsprechend der erwarteten 1-Jahres-Sterblichkeit
  3. Der Stellenwert der medikamentösen Kombinationstherapie
  4. Die Berücksichtigung der Risikostratifizierung der Patienten bei der Therapie der PAH
  5. Die Einführung der Rechtsherzkatheteruntersuchung.
- Alle Antworten sind richtig.  
 Nur die Antworten 3, 4 und 5 sind richtig.  
 Nur die Antworten 1 bis 4 sind richtig.  
 Nur Antwort 5 ist richtig.  
 Alle Antworten sind falsch.

## ? Welcher der folgenden Parameter dient bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) NICHT zur Risikostratifikation und Verlaufskontrolle?

- WHO-Funktionsklasse  
 Prothrombinzeit (PZ)  
 6-Minuten-Gehstrecke  
 Rechtatrialer Druck (RAP)  
 Herzindex (HI)

## ? Welche Aussage ist richtig?

- Die europäischen Leitlinien empfehlen als Ziel der Therapie von Patienten mit PAH das Erreichen des Niedrigrisikostatus.  
 Das Erreichen eines Intermediärrisikostatus wird für alle Patienten grundsätzlich als akzeptabel angesehen.  
 Auf dem 6. Weltsymposium zur pulmonalen Hypertonie in Nizza wurde ein neues, vereinfachtes Konzept zur Risikostratifizierung mit nun noch vier prognostischen Parametern beschlossen.  
 In einer kürzlich veröffentlichten sogenannten Landmark-Studie wurden die SERAPHIN- und GRIPHON-Studien erneut hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikamente ausgewertet.  
 Viele PH-Experten verzichten auf eine echokardiografische Bildgebung zugunsten von Biomarkern.

## ? Welche Aussage zu den vorgestellten drei Registerstudien zur PAH-Risikostratifizierung ist FALSCH?

- Im französischen Register wurden ausschließlich Patienten mit idiopathischer PAH, familiärer PAH oder durch Drogen bzw. Substanz- und Toxin-induzierter PAH eingeschlossen.  
 Der überwiegende Teil der untersuchten Patienten war männlich.  
 Im schwedischen Register und in der COMPERA-Studie waren auch Patienten mit assoziierten Formen der PAH eingeschlossen.  
 Klinische Variablen, wie zum Beispiel das Auftreten von Synkopen, wurden in keiner Kohorte ausgewertet.  
 Bei nahezu allen Teilnehmern wurde zu Studienbeginn der rechtatriale Druck und der Herzindex bestimmt.

## ? Welche Aussage zum schwedischen Register zur Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist richtig?

- Im schwedischen Register wurden nur die Variablen WHO-Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehstrecke und NT-proBNP-Werte erhoben.  
 Im schwedischen Register fehlte die WHO-Funktionsklasse.  
 Den schwedischen Forschern standen die Variablen WHO-Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehstrecke, NT-proBNP-Werte, rechtatriale Fläche (RA), rechter Vorhofdruck (RAP), Herzindex (HI, engl. Cardiac Index, CI) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) zur Auswertung zur Verfügung.  
 Die schwedischen Forscher konnten drei echokardiografische Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion (RV) analysieren: TAPSE, Tei-Index und LV-EI.  
 Das schwedische Register konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen bislang nicht ausgewertet werden.

## ? Welche Aussage zur COMPERA-Studie ist richtig?

- Die beobachteten Überlebenszeiten zum Ausgangszeitpunkt bzw. im späteren Verlauf konnten die in den europäischen Leitlinien definierten Bandbreiten für die 1-Jahres-Mortalität nicht bestätigen.  
 Die COMPERA-Autoren beschreiben in ihrer Arbeit, dass die hämodynamischen Variablen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose prognostisch besonders relevant waren.  
 Die Vorhersagewahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war besser als im späteren Verlauf.  
 Die Ergebnisse der COMPERA-Studie gaben letztendlich den Ausschlag für die bevorstehende Modifikation des Konzeptes zur Risikostratifizierung der ESC/ERS.  
 Die COMPERA-Daten zeigen eine sehr gute Diskriminierung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Risikostrata.

**? Welche prognostisch relevanten Kenngrößen definierte die französische Arbeitsgruppe um Boucly und Kollegen in ihrem Risikostratifizierungsmodell?**

1. Die Funktionsklasse
  2. Einen 6-Minuten-Gehtest über 440 Meter,
  3. Einen rechtsatrialen Druck (RA) unter 8 mmHg und
  4. Einen Herzindex (HI) von mindestens 2,5 l/min/m<sup>2</sup>.
  5. Das Auftreten von Synkopen
- Alle Antworten sind richtig.
  - Nur die Antworten 1 und 2 sind richtig.
  - Antworten 1 bis 4 sind richtig.
  - Nur Antwort 5 ist richtig.
  - Alle Antworten sind falsch.

**? Welche Aussage zur französischen Studie ist FALSCH?**

- Die französische Arbeitsgruppe hat einen anderen Studienansatz gewählt als die schwedischen und deutschen Forscher.
- Boucly und Kollegen klassifizierten die Studienteilnehmer nach der Anzahl der Variablen im Niedrigrisikobereich.
- Die Arbeitsgruppe konnte darstellen, dass die Anzahl der Niedrigrisikovariablen im Verlauf deutlich mit der Prognose der Patienten assoziiert war.
- Neben den Variablen WHO-Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehtest, rechtsatrialer Druck und Herzindex lagen für über 600 Probanden ebenfalls NT-proBNP-Werte vor.
- Die Berücksichtigung der NT-proBNP-Werte führte zu einem deutlichen Zugewinn an prognostischer Relevanz der hämodynamischen Variablen.

**? Welche Aussage ist FALSCH?**

- Das in den europäischen Leitlinien von 2015 neu eingeführte Risikostratifizierungskonzept wurde zunächst ohne hinreichende Evidenz aufgestellt.
- Ein Vergleich der französischen Studie mit der COMPERA-Studie offenbart einen deutlichen Unterschied beim Langzeitüberleben der Patienten.
- Das 5-Jahres-Überleben der ursprünglichen Auswertung der COMPERA-Teilnehmer lag bei annähernd 100 %.
- Die COMPERA-Studiengruppe hat ihre Registerdaten ein weiteres Mal auf der Grundlage des französischen Studienansatzes wiederholt.
- Das Erreichen von Niedrigrisikokriterien gelingt bei jüngeren Patienten offenbar leichter als bei älteren Menschen.

**? Welche Aussage zur Landmark-Analyse von McLaughlin et al. ist richtig?**

- Im Zentrum der Untersuchung stand die Neubewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Macitentan und Selexipag.
- McLaughlin und Kollegen haben untersucht, welche Auswirkungen eine Krankheitsverschlechterung auf die weitere Prognose der Patienten mit PAH hat.
- SERAPHIN und GRIPHON sind kleinere PAH-Registerstudien.
- Hospitalisierungen infolge einer Verschlechterung der PAH waren in GRIPHON nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert.
- Die 1-Jahressterblichkeit bei Krankheitsprogression lag in der GRIPHON-Studie bei ca. 15 %