



# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Invasive hämodynamische Diagnostik bei pulmonaler Hypertonie

Alberto Pagnamenta, Andrea Azzola, Maurice Beghetti und Frédéric Lador,  
im Namen der Schweizerischen Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie



### Editorial

Die Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (SGPH) feiert in diesem Jahr ihr 20-jähriges Bestehen. Dieses freudige Ereignis haben wir zum Anlass genommen, um den Newsletter unserer Gesellschaft, der seit nunmehr bald eineinhalb Jahrzehnten publiziert wird, sowohl äusserlich wie auch inhaltlich zu überarbeiten. So erscheint dieser erste Newsletter des Jubiläumsjahres in einem komplett neuen und modernen Layout, in dem natürlich auch das neue Logo der SGPH seinen festen Platz hat. Ausserdem finden Sie in diesem Newsletter zum ersten Mal ein ausführliches Interview mit ausgewiesenen Experten zur pulmonalen Hypertonie, dessen Publikation grosszügigerweise durch unsere Partnerfirma, die Actelion Pharma Schweiz AG, ermöglicht wurde. Für die langjährige Unterstützung bedanken wir uns an dieser Stelle ganz herzlich.

Wir wünschen Ihnen eine aufschlussreiche Lektüre und hoffen, dass Ihnen dieser moderne Newsletter genauso gut gefällt wie uns.

Pulmonale Hypertonie (PH) ist wahrscheinlich die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach systemischer Hypertonie und koronarer Herzerkrankung (1). Leider wird die Diagnose einer PH auch heutzutage oft erst spät gestellt, weil die Symptome meist unspezifisch sind und mit einer progredienten Insuffizienz des rechten Ventrikels einhergehen (2). Eine pulmonale Hypertonie sollte man bei jedem Patienten mit

Anstrengungsdyspnoe, Müdigkeit und eingeschränkter physischer Belastbarkeit vermuten, sofern es keine andere plausible Erklärung dafür gibt, sowie bei Thoraxschmerz, Synkopen und/oder Anzeichen einer rechtsventrikulären Insuffizienz. Zu den klinischen, auf eine PH hinweisenden Anzeichen gehört der parasternale «lift» oder «heave» (abnorme Pulsationen im Bereich der unteren Sternumhälfte links parasternal), ein betonter zweiter Herzton, ein dritter Herzton, ein pansystolisches Herzgeräusch aufgrund der Regurgitation an der Trikuspidalklappe sowie Tachypnoe ohne Giemen und Knistern. Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen PH und progredienter Rechtsherzinsuffizienz weisen einen erhöhten Jugularvenendruck (Stauung der Halsvenen) auf, sowie Hepatomegalie mit Aszites, periphere Ödeme und kalte Extremitäten.

### PH-Klassifikation und -Prävalenzen

Die aktuelle klinische Klassifikation unterscheidet im Wesentlichen fünf unterschiedliche PH-Gruppen:

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
2. Pulmonale Hypertonie aufgrund einer Linksherzerkrankung (LHD)
3. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer, multifaktorieller Pathomechanismen

Es gibt keine vergleichenden Prävalenzdaten für die verschiedenen Gruppen. Die häufigste Ursache der PH ist jedoch wahrscheinlich die LHD, einschliesslich der Formen mit erhaltener oder verminderter Ejektionsfraktion (3, 4). Je nach Patientenkohorte und Methodik der PH-Bestimmung (invasive Messung vs. Echokardiographie) können bis zu 80% der LHD-Patienten eine PH aufweisen (5, 6), welche, falls vorhanden, die Prognose negativ beeinflusst (5, 7).

Chronische Lungenerkrankungen gelten als zweithäufigste Ursache der PH (8). Die Schwere einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) scheint das PH-Risiko zu steigern, und eine PH vermindert die Lebenserwartung von COPD-Patienten (9). Bei Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) ist die Schwere einer PH jedoch nur schwach mit der Einschränkung der Lungenfunktion assoziiert (10). Eine besondere Entität mit hoher PH-Prädisposition ist das Syndrom der kombinierten pulmonalen Fibrose mit Emphysem (CPFE); die Prävalenz der PH wird bei diesen Patienten auf 30 bis 50% geschätzt (11). Aktuelle Daten legen nahe, dass die jährliche Inzidenz der CTEPH etwa 5 Fälle unter 1 Million Erwachsenen beträgt, mit einer akuten Lungenembolie in der Vorgeschichte bei zirka 75% der Patienten (12).

Verlässliche epidemiologische Daten zur PAH liefern nationale Register. Sie bestätigen, dass PAH eine seltene Krankheit mit einer Prävalenz von zirka 15 bis 60 Fällen auf 1 Million Erwachsene ist (13).

## Hämodynamische Grenzwerte

Pulmonale Hypertonie ist definiert als mittlerer pulmonal-arterieller Druck  $\geq 25$  mmHg in Ruhe (mPAP: mean pulmonary artery pressure), ermittelt mit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (14). In Ruhe beträgt der mPAP normalerweise  $14 \pm 3$  mmHg (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) mit einem oberen Grenzwert von zirka 20 mmHg (15).

Ein Ruhe-mPAP zwischen 21 und 24 mmHg liegt klar über dem normalen Grenzwert, ist jedoch nicht mit einer PH gleichzusetzen. Ein mPAP in dieser Grössenordnung wurde früher als «borderline PH» bezeichnet, ein Begriff, den man mittlerweile nicht mehr verwendet, weil seine klinische und prognostische Relevanz unklar ist (1, 14). Es gibt jedoch Anhaltspunkte dafür (16), dass Patienten mit einem Ruhe-mPAP zwischen 21 und 24 mmHg engmaschig kontrolliert werden sollten, insbesondere falls Risikofaktoren für eine PAH bestehen (Bindegewebserkrankungen, Familienmitglieder mit idiopathischer oder hereditärer PAH) (1, 14).

Hämodynamisch werden bei der PH präkapilläre und postkapilläre Formen unterschieden, je nach PAWP-Wert (pulmonal-arterieller Verschlussdruck). Die Kriterien für eine PAH umfassen einen mPAP  $\geq 25$  mmHg, PAWP  $\leq 15$  mmHg und PVR  $> 3$  WU (pulmonaler vaskulärer Widerstand in Wood-Einheiten) in Abwesenheit anderer präkapillärer Ätiologien (chronische Lungenerkrankungen, CTEPH und andere seltene Krankheiten) (1, 14). Der PVR ist als Verhältnis von Druckgradient zu Herzminutenvolumen (CO) definiert:  $PVR = (mPAP - PAWP)/CO$ .

Zurzeit werden zwei Formen postkapillärer PH auf der Grundlage des diastolischen Druckgradienten unterschieden (s. Tabelle) (3). Bei COPD, IPF und CPFE gelten folgende Grenzwerte:

- COPD, IPF, CPFE ohne PH (mPAP  $< 25$  mmHg)
- mit PH (mPAP  $\geq 25$  mmHg)
- mit schwerer PH (mPAP  $\geq 35$  mmHg oder mPAP  $\geq 25$  mmHg mit niedrigem Herzindex  $< 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>) (1).

## Diagnostisches Vorgehen

Zur Abklärung der PH-Ursachen wurde ein umfangreicher diagnostischer Algorithmus erarbeitet (1). Die transthorakale Echokardiografie (TTE) ist das erste und wichtigste nichtinvasive Screeninginstrument, um die Wahrscheinlichkeit einer PH abzuklären. Für eine definitive Diagnose und für therapeutische Entscheide ist jedoch die Rechtsherzkatheteruntersuchung unabdingbar (17).

Bei jeglichem Verdacht auf eine PH sollte immer eine TTE durchgeführt werden. Die Messung des Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz mithilfe der Continuous-wave-Dopplersonografie ist der wichtigste TTE-Parameter für die Wahrscheinlichkeit einer PH (1). Zusätzliche echokardiografische Hinweise auf eine PH liefern die Grösse und Drucküberlastung des rechten Ventrikels, die Beschleunigungszeit des Blutflusses aus dem rechten Ventrikel, der Durchmesser der Lungenarterie sowie der geschätzte rechtsatriale Druck. Zusammen mit dem erstgenannten Parameter erlauben es diese weiteren «PH-Anzeichen», die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH

als niedrig, mittel oder hoch einzustufen (17, 18).

Falls die Wahrscheinlichkeit für eine PH niedrig ist, sind keine weiteren hämodynamischen Untersuchungen notwendig, und es muss nach anderen Ursachen für die klinischen Symptome gesucht werden.

Falls ein klinischer Verdacht besteht und eine mittlere bis hohe echokardiografische Wahrscheinlichkeit für eine PH spricht, sollte man zunächst an die beiden häufigsten klinischen PH-Kategorien denken (Gruppe 2: pulmonale Hypertonie aufgrund Linksherzerkrankung [LHD]; Gruppe 3: pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie) und diese mit einer Reihe zusätzlicher Untersuchungen abklären (EKG, Thoraxröntgen, Lungenfunktionstest, arterielle Blutgasanalyse, hochaufgelöstes Thorax-CT). Falls tatsächlich eine LHD oder eine chronische Lungenerkrankung ohne Anzeichen einer schweren PH diagnostiziert wird, sollte eine angemessene Therapie unverzüglich begonnen werden, ohne weitere Abklärungen und insbesondere ohne Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Falls jedoch eine schwere PH und/oder eine Rechtsherzinsuffizienz vorliegen, wird empfohlen, den Patienten an ein PH-Zentrum zur Abklärung weiterer Ursachen zu überweisen.

Falls die PH-Gruppen 2 und 3 ausgeschlossen wurden, ist eine Ventilations-/Perfusions-Bildgebung notwendig, um zwischen CTEPH und PAH zu unterscheiden. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist für die definitive Diagnose und Therapieplanung sowohl bei CTEPH



Swiss Society for Pulmonary Hypertension SSPH  
Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie SGPH  
Société Suisse pour l'Hypertension Pulmonaire SSHP  
Societas Svizzera per l'Ipertensione Polmonare SSIP

## 7<sup>th</sup> International Congress of the Swiss Society for Pulmonary Hypertension

Celebrating 20 years of the SSPH

November 08 – 09, 2018

Palais de l'Athénée, Geneva, Switzerland



als auch bei PAH obligatorisch. Falls eine CTEPH mittels Ventilations-/Perfusions-Bildgebung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, können andere Tests nützlich sein, um individuelle Ausprägungen der PAH zu identifizieren (Blutchemie und -bild, Immunologie, Serologie und Ultraschall).

### Optimale Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung

Trotz aller Fortschritte bezüglich nichtinvasiver Techniken zur Bestimmung der relevanten Parameter im Herz-Lungen-Kreislauf (19, 20) bleibt die Rechtsherzkatheteruntersuchung der Standard, um den Verdacht auf eine PH zu bestätigen, Schwere und somit Prognose der Erkrankung und nicht zuletzt den Erfolg einer gezielten Therapie im Verlauf der Erkrankung zu bestimmen (1). Für die PH-Gruppen 2 und 3 wird diese Untersuchung nur dann empfohlen, wenn eine Organtransplantation in Betracht gezogen wird. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist anspruchsvoll, weil sie besondere Aufmerksamkeit und Expertise bei Datenerfassung und -interpretation erfordert. Invasive hämodynamische Parameter sollten nicht für sich alleine sondern immer im klinischen Kontext interpretiert werden, unter Berücksichtigung der nichtinvasiven Diagnostik, insbesondere der TTE.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist komplikationsarm. In der Literatur wird die damit verbundene Morbidität auf 1,1% und die Mortalität auf 0,055% beziffert, wenn sie in spezialisierten Zentren durchgeführt wird (21). Der bevorzugte Katheterzugang erfolgt über die Vena subclavia oder Vena jugularis. Der Katheter wird mit aufgepumptem Ballon durch die obere Vena cava und das rechte Atrium vorangeschoben, bis er die Wedge-Position erreicht (s. Abbildung).

Um intrinsische Schwankungen der Messwerte auszugleichen, wird empfohlen, die Messungen mehrfach durchzuführen und zu mitteln (3- bis 5-mal messen mit weniger als 10% Abweichung der Messwerte voneinander) (20). Ein Rechtsherzkatheter erlaubt die direkte Messung der folgenden hämody-

### Take home messages

- Die transthorakale Echokardiografie ist die erste und wichtigste Screeninguntersuchung, um die Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie abzuschätzen.
- Die endgültige Diagnose und Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie erfordert die invasiv gemessene Bestätigung eines erhöhten mittleren pulmonal-arteriellen Drucks  $\geq 25$  mmHg in einer Rechtsherzkatheteruntersuchung in Ruhe. Diese Untersuchung soll an spezialisierten Zentren erfolgen.
- Anhand der Höhe des PAWP wird zwischen prä- und postkapillären Formen der PH unterschieden.
- Das korrekte Erfassen und Interpretieren der invasiven pulmonalen hämodynamischen Parameter ist von zentraler Bedeutung, nicht nur zur Bestätigung der Diagnose sondern auch für die Beurteilung der Prognose und therapeutische Entscheidungen.
- Bezüglich Früherkennung sowie der Beurteilung von Therapieerfolg und Prognose legen aktuelle Daten nahe, dass die invasive Messung pulmonal-hämodynamischer Parameter unter Belastung sensitiver sein könnte als in Ruhe.

namischen Parameter (22):

- pulmonal-arterieller Druck (PAP: systolisch, diastolisch, Mittelwert)
- mittlerer pulmonaler Verschlussdruck (PAWP; mean pulmonary artery wedge pressure)
- rechtsatrialer Druck (RAP)
- Herzminutenvolumen (CO; cardiac output)
- gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $SvO_2$ )

Daraus lassen sich weitere Parameter errechnen:

- diastolischer Druckgradient (= diastolischer PAP - PAWP)
- pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR =  $[mPAP-PAWP]/CO$ )
- Herzindex (Herzminutenvolumen/ Körperoberfläche)

Der PAWP wird häufig als Surrogatwert für den linksatrialen Druck (LAP) verwendet, weil der LAP nicht direkt mit einem Rechtsherzkatheter gemessen werden kann. Um den PAWP korrekt und exakt zu bestimmen müssen die Druckablesungen am Ende des Ausatmens erfolgen, wenn sich der intrathorakale Druck dem Luftdruck der Umgebung annähert.

Adipöse und COPD-Patienten erfordern besondere Aufmerksamkeit, weil bei ihnen häufig spontane intrathorakale Druckanstiege am Ende des Ausatmens beobachtet werden. Um respiratorische Schwankungen bei diesen Patienten aus-

zugleichen, ist es eine gute Alternative, den PAWP über mehrere Atemzyklen hinweg zu mitteln, statt die Werte am Ende des Ausatmens abzulesen (23).

PH-Patienten mit LHD, die mit Diuretika behandelt werden, können einen PAWP  $< 15$  mmHg aufweisen, was zu einer Fehlklassifizierung ihrer PH führen kann (24).

Während der Rechtsherzkatheteruntersuchung wird ein pulmonaler Vasoreaktivitätstest durchgeführt, um diejenigen zu identifizieren, die mit Kalziumkanalblockern behandelt werden können. Zurzeit ist dieser Test nur bei Patienten mit idiopathischer, hereditärer oder medikamenten-induzierter PAH indiziert (1). Der Test gilt als positiv, falls eine Reduktion des mPAP um  $\geq 10$  mmHg gegenüber dem Ausgangswert eintritt, bis zu einem absoluten Wert von  $\leq 40$  mmHg, und zwar ohne Veränderung bzw. allenfalls einer Zunahme des Herzminutenvolumens (14). Der Vasoreaktivitätstest wird in der Regel mit inhaliertem Stickstoffoxid durchgeführt (NO 10 bis 20 ppm). Als Alternative kommen inhaliertes Iloprost, intravenöses Epoprostenol oder Adenosin infrage (1).

Falls ein kardialer Links-rechts-Shunt vermutet wird und die Sauerstoffsättigung in der Lungenarterie  $> 75\%$  beträgt, wird die schrittweise Messung der Sauerstoffsättigung in der oberen und unteren Vena cava, im rechten Ventrikel und in der Lungenarterie empfohlen (1, 22). Eine Differenz von  $> 7\%$  zwischen der gemischtvenösen Sättigung und dem

rechten Ventrikel deutet auf einen atrialen Links-rechts-Shunt, eine Differenz >5% zwischen dem rechten Atrium und der Pulmonalarterie auf einen ventrikulären Links-rechts-Shunt hin (22).

In den aktuellen Guidelines wird für PAH-Patienten eine Rechtsherzkatheteruntersuchung nicht nur bei klinischer Verschlechterung sondern in regelmäßigen Abständen empfohlen, das heisst 3 bis 6 Monate nach Änderung der PAH-spezifischen Therapie (1). Ein hoher RAP, ein niedriger Herzindex und niedrige SvO<sub>2</sub> sind robuste, unabhängige, negative prognostische Faktoren (25, 26). Allerdings sollte die Risikoevaluation bei PAH nicht nur auf invasive hämodynamische Parameter gestützt werden. Ein multidimensionaler Ansatz wurde vorgeschlagen, in welchem gleichermassen klinische Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, Symptomverschlechterung, WHO-Funktionsklasse, ein Belastbarkeitstest (6-Minuten Gehstest oder kardiopulmonaler Belastungstest), BNP-Spiegel und TTE-Befunde berücksichtigt werden (1).

Überdies spricht mehr und mehr dafür, dass invasive pulmonal-hämodynamische Messungen unter Belastung sensitiver sein könnten als Ruhe-Messungen, um den Erfolg einer gezielten PAH-Therapie zu evaluieren (27, 28) und die langfristige Prognose vorherzusagen (29).

Für die routinemässige Beurteilung der pulmonalen Hypertonie wird die gleichzeitige Linksherzkatheteruntersuchung zurzeit nicht empfohlen. Sie sollte jedoch ernsthaft in Betracht gezogen werden für Patienten mit klinischen Risikofaktoren für KHK oder HFpEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion), für Patienten mit echokardiografischen Anzeichen einer systolischen und/oder diastolischen Insuffizienz und falls die PAWP-Messung nicht verlässlich ist (1).

Dieser Artikel ist eine überarbeitete und gekürzte Übersetzung der englischsprachigen Publikation in Swiss Med Wkly 2017;147:w14445.

**Autoren:**

**PD Dr. med. Alberto Pagnamenta**, Intensivmedizin, Regionalspital Mendrisio, und Dept. Pneumologie, HUG, Genf

**Dr. med. Andrea Azzola**, Intensivmedizin und Dept. Innere Medizin, Pneumologie, Regionalspital Lugano

**Prof. Dr. med. Maurice Beghetti**, Pulmonales Hypertonie Programm, Universität Genf, und Pädiatrische Kardiologie, Universitätskinderspital, HUG, Genf

**PD Dr. med. phil. Frédéric Lador**, Dept. Pneumologie, HUG, Genf, und Pulmonales Hypertonie Programm, Universität Genf

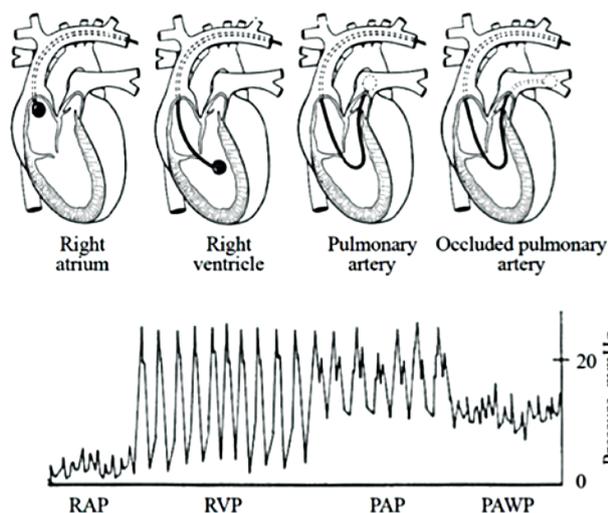


Abbildung: Hämodynamische Druckkurven während des Einführens eines pulmonal-arteriellen Katheters. Rechtsatrialer Druck (RAP) und pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP) haben einen ähnlichen Verlauf. Der Übergang vom rechten Ventrikel in die Lungenarterie ist durch eine Zunahme des diastolischen Drucks gekennzeichnet sowie durch das Erscheinen eines «dicrotic notch», welcher den Verschluss der Pulmonalklappe widerspiegelt; RVP = rechtsventrikulärer Druck.

Tabelle

**Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie**

Definition	hämodynamische Werte	klinische Kategorie*
PH	mPAP ≥25 mmHg	alle
präkapilläre PH	mPAP ≥25 mmHg PAWP ≤15 mmHg	1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) 3. PH aufgrund von Lungenerkrankungen 4. CTEPH 5. PH unklarer und/oder multifaktorieller Ursache
postkapilläre PH	mPAP ≥25 mmHg PAWP >15 mmHg	2. PH aufgrund einer Linksherzerkrankung 5. PH unklarer und/oder multifaktorieller Ursache
isolierte postkapilläre PH	DPG <7 mmHg und/oder PVR ≤3 WU	
kombinierte prä- und postkapilläre PH	DPG ≥7 mmHg und/oder PVR >3 WU	

CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; DPG = diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP – PAWP); mPAP = mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PAWP = mittlerer pulmonal-arterieller Verschlussdruck; PH = pulmonale Hypertonie; PVR = pulmonaler Gefässwiderstand; WU = Wood-Einheiten (1 WU = 80 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>) \*siehe Text auf Seite 1

## Die Relevanz einer Risikostratifizierung im Hinblick auf die Therapie und Prognose von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie

**In den europäischen Leitlinien wird für Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie eine periodische Risikoabschätzung empfohlen. Wir baten Prof. Olivier Sitbon und Prof. Stephan Rosenkranz, zwei anerkannte Experten für pulmonale Hypertonie und Autoren von kürzlich veröffentlichten Studien, mit denen die Relevanz der Risikoabschätzung bei PAH überprüft wurde, zu deren Bedeutung für Therapieentscheidungen Stellung zu nehmen.**

Bestimmte Gruppen von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie sind definitionsgemäss mit einem niedrigen, intermediären oder hohen Risiko behaftet. Wie sind diese Risikoklassen definiert?

*Prof. Olivier Sitbon:*

Wir kennen verschiedene Parameter, die bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie mit dem Behandlungserfolg assoziiert sind. Hierbei handelt es sich um klinische Variablen, beispielsweise die Funktionsklasse nach NYHA-Kriterien und das Vorliegen von Symptomen einer Rechtsherzinsuffizienz, die anhand der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest beurteilte körperlichen Leistungsfähigkeit, biologische Marker wie BNP oder NT-proBNP, echokardiografisch beurteilte Variablen wie die Grösse des rechten Vorhofs und natürlich hämodynamische Parameter wie der rechtsatriale Druck, der Herzindex oder die gemischte venöse Sauerstoffsättigung. Es ist schwer zu sagen, welche dieser Variablen am wichtigsten ist, da sie alle separat analysiert wurden. Für jeden dieser Parameter sind bestimmte Grenzwerte nachweislich mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko assoziiert. Die Funktionsklasse ist ein gutes Beispiel: Klasse I und II bedeutet niedriges Risiko, Klasse III intermediäres Risiko und Klasse IV hohes Risiko. Entsprechend der Zahl bestimmter Parameter in den Klassen für niedriges, intermediäres oder hohes Risiko wird von einem niedrigen, intermediären oder hohen Risiko des Patienten für die Ein-Jahres-Mortalität ausgegangen. Im Rahmen von drei gross angelegten eu-

ropäischen Registerstudien wurde vor Kurzem nachgewiesen, dass diese Risikostratifizierung tatsächlich sinnvoll ist.

**Was bedeutet ein niedriges Risiko für den Patienten?**

*Prof. Stephan Rosenkranz:*

Wenn ein Patient in der Ausgangssituation (zum Zeitpunkt der Diagnose) ein Niedrigrisikoprofil aufweist oder während der Nachbeobachtung frühzeitig (nach Einleitung einer zielgerichteten Therapie) den Status „niedriges Risiko“ erreicht, ist das Mortalitätsrisiko recht gering. Wir müssen aber darauf hinweisen, dass die geschätzte Ein-Jahres-Mortalität für Patienten mit „niedrigem Risiko“ bis zu 5 Prozent beträgt, für Patienten mit „intermediärem Risiko“ zwischen 5 und 10 Prozent liegt und bei Patienten mit „hohem Risiko“ höher als 10 Prozent ist. Diese Zahlen spiegeln den Schweregrad der Erkrankung wider und verdeutlichen auch die nach wie vor begrenzten Behandlungsoptionen.

**Worin besteht der Nutzen einer Risikostratifizierung?**

*Rosenkranz:* Die ESC/ERS-Leitlinien empfehlen, zum Zeitpunkt der Diagnose und im Rahmen regelmässiger Nachsorgetermine eine Reihe diagnostischer Tests durchzuführen und bestimmte Parameter für die Risikostratifizierung zu nutzen. Es ist sehr wichtig, Patienten mit PAH engmaschig nachzubeobachten. In den drei von Olivier Sitbon erwähnten Registerstudien (in Schweden und in Frankreich durchgeführte Registerstudien, Register-



Prof. Dr. med. Olivier Sitbon ist Professor für Lungenheilkunde an der Universität Paris-Süd und Berater am französischen Referenzzentrum für pulmonale Hypertonie, Abteilung für Lungenerkrankungen und Intensivmedizin der Universitätsklinik Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Frankreich.



Prof. Dr. med. Stephan Rosenkranz ist Professor an der Universität Köln und leitet das Zentrum für pulmonale Hypertonie, Klinik III für Innere Medizin, Universität Köln, Deutschland.

studie COMPERA) wurde die Risikobewertungsstrategie der ESC/ERS nun in umfangreichen und unabhängigen Kohorten validiert und hat sich für die Vorhersage der Mortalität als sinnvoll erwiesen. Tatsächlich liess sich durchgängig feststellen, dass Patienten, die ein Niedrigrisikoprofil erreichten, eine Ein-Jahres-Mortalität von unter 5 Prozent aufwiesen, während die Ein-Jahres-Mortalität von Patienten, die in den Hochrisikobereich eingestuft

wurden, über 10 Prozent betrug. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die drei Auswertungen nicht nach derselben Methodik erfolgten und für die Analyse der Daten und die Einordnung der Patienten in Gruppen mit niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko unterschiedliche Ansätze verfolgt wurden. Unabhängig von den genauen Methoden lieferten diese drei Studien jedoch im Grunde dieselben Ergebnisse, was höchst interessant ist.

Die vielleicht robusteste Methodik wurde für die Auswertung der französischen Registerstudie angewendet, in der die Autoren untersuchten, wie viele der beurteilten Faktoren in der Niedrigrisikokategorie lagen. Lagen alle diese Variablen in der Niedrigrisikokategorie, hatte dies erstaunlicherweise ein hervorragendes Langzeitüberleben der Patienten zur Folge.

**Welche Parameter wurden in der französischen Studie verwendet und wie viele davon müssen in der Niedrigrisikokategorie liegen?**

*Sitbon:* In der französischen Studie untersuchten wir die vier meistverfügbaren Variablen in unserer grossen Kohorte: die NYHA-Funktionsklasse, die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und die beiden hämodynamischen Variablen, den Herzindex und den rechtsatrialen Druck. Wir analysierten den prozentualen Anteil der Patienten, die zu Beginn der Studie bzw. bis zum ersten Nachbeobachtungstermin (innerhalb eines Jahres nach der Diagnose) keines, eines, zwei, drei oder vier der Kriterien für niedriges Risiko erfüllten. Wie Stephan Rosenkranz bereits sagte, war das Überleben von Patienten, die diese vier Kriterien erreichten, hervorragend.

*Rosenkranz:* Für mich war der nächste Schritt in eurer Analyse sogar noch bemerkenswerter. Wenn die BNP- oder NT-proBNP-Werte in die Risikostratifizierung einbezogen wurden, erwiesen sich die invasiven hämodynamischen Parameter (Herzindex und rechtsatrialer Druck) während der frühen Nachbeobachtung in der multivariaten Analyse nicht mehr länger als prädiktiv für das Überleben. Wenn man also bei einem Patienten mit neu diagnostizierter pulmonaler arteri-

eller Hypertonie mit einer zielgerichteten Therapie beginnt und die drei einfach zu bestimmenden Parameter (NYHA-Funktionsklasse, Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und BNP oder NT-proBNP) zum Zeitpunkt der frühen Nachbeobachtung alle im „grünen Bereich“ liegen (niedriges Risiko), ist das 5-Jahres-Überleben ausgezeichnet (etwa 97%), sodass eine wiederholte Rechtsherzkatheter-Untersuchung unter Umständen überflüssig wird.

**Würden Sie in diesem Fall tatsächlich auf die Rechtsherzkatheter-Untersuchung verzichten?**

*Rosenkranz:* Tatsächlich haben diese Daten zu einigen Diskussionen und auch Kontroversen über den Stellenwert einer wiederholten Rechtsherzkatheter-Untersuchung geführt. Es muss betont werden, dass das geschätzte Langzeit-Mortalitätsrisiko der Patienten nur dann niedrig ist, wenn alle drei genannten Parameter im „grünen Bereich“ liegen (Status „niedriges Risiko“). Sollte dies – wie bei den meisten Patienten – nicht der Fall sein, ist die Wiederholung der Rechtsherzkatheter-Untersuchung im Zuge der Nachbeobachtung unbedingt zu erwägen. Dies gilt insbesondere angesichts der sehr überzeugenden, unlängst veröffentlichten Daten aus der französischen Registerstudie, wonach der Schlagvolumenindex und der rechtsatriale Druck bei der Nachbeobachtung stark prädiktive hämodynamische Parameter für das Überleben darstellen, wenn die wiederholte Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt wird. Deshalb sei nochmals darauf hingewiesen, dass wir bei allen Patienten, die nicht in Bezug auf alle drei zuvor erwähnten leicht bestimmbar Parameter ein Niedrigrisikoprofil erreichen, eine wiederholte Rechtsherzkatheter-Untersuchung in Betracht ziehen sollten.

**Welche Grenzwerte dieser drei Parameter gelten für den „grünen“ Niedrigrisikobereich?**

*Rosenkranz:* Die Patienten sollten die Funktionsklasse I oder II nach den NYHA-

Kriterien, eine Gehstrecke von mindestens 440 Metern im 6-Minuten-Gehtest und normale oder annähernd normale BNP- oder NT-proBNP-Werte erreichen. Gleichwohl sind einige Einschränkungen zu beachten. Weder in der französischen noch in anderen Registerstudien wurden Daten zur Echokardiografie erhoben, und auch zu kardiopulmonalen Belastungstests stehen keine Daten zur Verfügung, sodass durchaus noch Verbesserungspotenzial für die Zukunft besteht. Doch selbst wenn uns diese Daten nicht vorliegen, sondern nur die drei einfach zu bestimmenden Variablen, die im grünen Bereich liegen, können wir auf Basis der jüngsten Erkenntnisse ein hervorragendes Überleben vorhersagen.

Aus meiner Sicht stellt der pauschale Grenzwert von 440 Metern im 6-Minuten-Gehtest eine weitere potenzielle Einschränkung dar. In bestimmten Fällen, beispielsweise bei einem sehr jungen Patienten, der eine Behandlung erhält und dessen Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei der Nachbeobachtung 442 Meter beträgt, wäre ich mit diesem Therapieansprechen in diesem speziellen Fall nicht zufrieden ...

*Sitbon:* ... aber wenn er Funktionsklasse I oder II und einen normalen NT-proBNP-Wert aufweist, klappt das!

*Rosenkranz:* Gut, aber ich denke, dass derartige Dinge dennoch im Einzelfall berücksichtigt werden sollten. Die Risikostratifizierung hilft ganz eindeutig, aber nach wie vor müssen Therapieentscheidungen auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden.

**Heisst das, dass Sie sich am Ende doch mehr auf Ihr Gefühl verlassen als auf Punktwerte?**

*Sitbon:* In erster Linie sind wir Kliniker. Wenn wir Zweifel hegen oder etwas nicht so ist wie erwartet, stehen uns verschiedene Möglichkeiten offen, um die Genauigkeit unserer Risikoabschätzung zu verbessern. Beispielsweise können wir eine Echokardiografie, einen kardiopulmonalen Belastungstest oder eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchführen.

## SGPH Veranstaltungen 2018/2019

08.-09. November 2018,  
Palais de l'Athénée, Genf

7th International Congress of the Swiss Society for Pulmonary Hypertension  
Information: [sgph2018.congress-imk.ch](http://sgph2018.congress-imk.ch)

09.–10. Mai 2019,  
2m2c Montreux Music & Convention Centre, Montreux

Gemeinsame Jahrestagung 2019  
der Schweizerischen Gesellschaften für Pneumologie (SGP) und  
Pulmonale Hypertonie (SGPH) sowie weiterer Gesellschaften

*Rosenkranz:* Fairerweise muss man sagen, dass die vorgeschlagene Risikostratifizierung in der Regel gut zu funktionieren scheint, in Einzelfällen jedoch unter Umständen weitere Informationen benötigt werden, damit am Ende eine Therapieentscheidung getroffen werden kann.

**Wie häufig nehmen Sie die Risikoabschätzung bei einem Patienten vor?**

*Rosenkranz:* Eine Risikoabschätzung sollte an jedem Besuchstermin erfolgen, zumindest was die leicht zu bestimmenden Parameter angeht – und genau dies findet auch tatsächlich statt. Die Häufigkeit der Besuchstermine hängt vom Einzelfall, dem Gesundheitssystem und dem Zentrum ab, doch grundsätzlich sollte ein neu diagnostizierter Patient, bei dem eine Behandlung erfolgt, spätestens nach 3 Monaten und dann wieder nach 6 Monaten erneut beurteilt werden. Danach können die Nachuntersuchungen dem Ansprechen auf die Behandlung und dem Risikoprofil entsprechend individuell geplant werden, doch in der Frühphase sollten wir sehr stringent vorgehen. Engmaschige Nachbeobachtungen und Risikoabschätzungen sind auch notwendig, wenn bei dem Patienten eine Verschlechterung eintritt oder wenn Veränderungen der zielgerichteten Therapie erwogen werden.

*Sitbon:* Wenn wir die Behandlung

der PAH verändern, meist weil wir die Therapie eskalieren, wird der Patient nach 3–4 Monaten erneut beurteilt. In diesem Fall bedeutet dies eine vollständige Neubewertung unter anderem der Funktionsklasse, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der pulmonalen Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung. Sehr stabile Patienten, denen es gut geht und bei denen alle Parameter im grünen Bereich liegen, werden von uns alle 6 Monate im Hinblick auf die NYHA-Funktionsklasse, die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest und die Echokardiografie nachbeobachtet. Bei Patienten, die eine parenterale Prostacyclin-Therapie erhalten, wiederholen wir die Rechtsherzkatheter-Untersuchung normalerweise einmal jährlich, unabhängig von der Risikoklasse.

**Die Leitlinien besagen, dass die Therapie bei unzureichendem Behandlungsansprechen verändert werden sollte. Was bedeutet „unzureichend“ eigentlich?**

*Sitbon:* Unzureichend bedeutet, dass man nicht im grünen Bereich bleibt. Bei Patienten, die in der Niedrigrisikoklasse bleiben, wird selbstverständlich keine Veränderung der zielgerichteten Therapie vorgenommen. Wenn bei den Patienten jedoch eine Verschlechterung oder eine Stabilisierung im intermediären Bereich eintritt, handelt es sich um un-

zureichendes Therapieansprechen. Dann besteht Verbesserungsbedarf und wir eskalieren die Therapie. Führt die Verschlechterung letztendlich dazu, dass der Patient in den roten Hochrisikobereich gerät, leiten wir eine parenterale Prostacyclin-Therapie ein.

*Rosenkranz:* Man muss jedoch auch feststellen, dass der natürliche Krankheitsverlauf von Patient zu Patient recht unterschiedlich ausfallen kann. Einerseits ist bei manchen Patienten ein rasches Fortschreiten der Krankheit zu beobachten, andererseits gibt es Patienten, die potenziell über lange Zeit sogar ohne Behandlung stabil bleiben. Wir wissen, dass es Langzeit-Überlebende gibt – aus welchem Grund auch immer. Die Risikoabschätzung ist sinnvoll und wichtig, doch müssen wir auch einsehen, dass wir nicht jeden Patienten in den grünen Bereich führen können, selbst wenn wir sämtliche Therapien anwenden. Laut unseren Daten aus den Registerstudien bleiben die meisten Patienten in der Gruppe mit intermediärem Risiko, wie wir zugeben müssen. Wie Olivier bereits erwähnte, reicht eine Stabilisierung nicht aus, ausser im grünen Bereich. Doch selbst wenn wir die Patienten einer Dreifach-Kombinationstherapie unterziehen, können wir nicht erwarten, dass alle Patienten in den grünen Bereich gelangen. Ich glaube, man kann zu Recht sagen, dass es sich um eine sehr schwere Krankheit handelt. Wir sollten so aggressiv vorgehen wie nötig und wirklich alle Optionen ausschöpfen, die uns zur Verfügung stehen – auch wenn wir uns darüber im Klaren sind, dass wir nicht bei jedem einzelnen Patienten erfolgreich sein werden.

*Sitbon:* Zudem müssen wir Begleiterkrankungen, das Lebensalter, den Krankheitsausbruch und weitere Faktoren berücksichtigen. Deshalb wählen wir für die neu diagnostizierten Patienten möglicherweise einen aggressiveren Therapieansatz als für Patienten, die wir seit vielen Jahren kennen.

**Wären die Parameter für den grünen Bereich dazu geeignet, im Rahmen einer Studie eine Therapie mit einer anderen zu vergleichen?**

*Sitbon:* Es wird diskutiert, ob die Zeit für eine Studie mit der Risikoabschätzung als einem Endpunkt für das Behandlungsergebnis gekommen ist. Ich glaube, es ist für eine Studie dieser Art zu früh, da wir noch keine Vorstellung von der Anzahl der Patienten haben, die nach 6 Monaten oder einem Jahr von intermediärem zu niedrigem Risiko gelangen können. Dadurch wird jegliche Berechnung der Studienparameter sehr schwierig oder sogar unmöglich. Wir möchten die Risikoabschätzung als Outcome-Parameter testen, vielleicht in einer Phase-II-Studie, aber für eine Studie der Phase III ist es wahrscheinlich zu früh.

*Rosenkranz:* In den letzten Jahren fand eine Entwicklung des Studiendesigns von der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest als dem primären Endpunkt in Kurzzeitstudien hin zu den ereignisgetriebenen Langzeitstudien statt, für die eine Kombination aus Morbidität und Mortalität als Endpunkt gewählt wird. In diesem Zusammenhang führte die aktuelle Veröffentlichung der „Meilensteinanalysen“ der Studien SERAPHIN und GRIPHON meiner Meinung nach sehr überzeugend vor Augen, dass Morbiditätsereignisse stark prädiktiv für die Mortalität sind. Dies gilt für PAH, und dasselbe wurde auch für andere Krankheiten nachgewiesen, wie beispielsweise Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Dabei handelt es sich um eine wichtige Information, die zeigt, dass kombinierte Endpunkte aus Morbidität und Mortalität anscheinend höchst relevant sind. Die Erfassung von PAH-assoziierten Hospitalisierungen scheint für die Mortalität prognostisch zu sein. Hinsichtlich des Studiendesigns bin ich der Meinung, dass Veränderungen der Risikoabschätzung gegenwärtig potenziell als exploratorische sekundäre Endpunkte sowohl in Studien der Phase II als auch der Phase III beurteilt bzw. untersucht werden könnten.

*Sitbon:* Die Risikoabschätzung ist als Endpunkt sehr interessant, da auch eine Verbesserung erfasst werden könnte. Wählt man die Morbidität und Mortalität als Endpunkt, so werden nur Verschlechterungen erfasst. Sicherlich sind die Morbidität und Mortalität prädiktiv für das Langzeitergebnis, doch wissen wir nicht, ob es den Patienten besser geht oder nicht. Letztendlich bedeuten eine klinische Stabilisierung oder das Ausbleiben von Ereignissen zwar, dass der Patient überlebt, aber unter Umständen mit einer schlechteren Lebensqualität.

*Rosenkranz:* In einer randomisierten kontrollierten Studie gibt es primäre und sekundäre Endpunkte. Um einen hohen Evidenzgrad zu erzielen, ist es sehr wichtig, robuste Endpunkte wie die Kombination aus Morbidität und Mortalität zu verwenden. Daneben können sekundäre Endpunkte dazu dienen, eine klinische Besserung zu erfassen.

#### **Könnten Sie bitte Ihre Kernbotschaften in Bezug auf die bewertungsgeleitete Therapie zusammenfassen?**

*Sitbon:* Die wichtigste Botschaft an die Ärzte ist meiner Meinung nach etwas, das wir bereits seit langer Zeit empfehlen: Wir müssen die Patienten regelmäßig neu bewerten, um das Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen. Heutzutage sind die Behandlungsziele möglicherweise ehrgeiziger als in der Vergangenheit, und mit dem Werkzeug der Risikoabschätzung können wir diesen Zielsetzungen nachkommen. Wenn man in Bezug auf das Outcome sehr ambitioniert ist, muss man alles in der Macht stehende tun, um die Symptome, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Funktion des rechten Ventrikels zu verbessern, und genau das wird im Zuge der Risikoabschätzung erfasst.

*Rosenkranz:* Ich bin voll und ganz einverstanden, möchte jedoch nochmals auf

die Einschränkungen zurückkommen. Ich weise darauf hin, dass es unrealistisch ist zu glauben, wir könnten alle Patienten in den grünen Bereich führen, indem wir eine durch die Risikoabschätzung geleitete therapeutische Strategie verfolgen. Nach wie vor sollten wir uns der bestehenden Einschränkungen bewusst sein. In jedem Einzelfall müssen wir Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage der Informationen zu dem fraglichen Fall treffen. Dies schließt die Risikostratifizierung ein, aber auch den Krankheitsverlauf, Begleiterkrankungen, das Lebensalter und vieles andere mehr.

*Sitbon:* Und die Erwartungen des Patienten!

*Rosenkranz:* Unbedingt. Wir sollten so aggressiv vorgehen, wie es sinnvoll erscheint, doch bedeutet dies nicht, dass jeder Patienten mit PAH eine Dreifach-Kombinationstherapie erhalten sollte, und auch nicht, dass jeder Patient ein parenterales Prostanoid erhalten sollte, wenn die Krankheit fortschreitet. Die Werkzeuge, die uns zur Verfügung stehen, sind jedoch wirklich hilfreich und die vorhandenen Daten bieten eine solide Grundlage für individuell abgestimmte Behandlungsentscheidungen.

**Redaktion:** Prof. Dr. O. Schoch, Prof. Dr. L. Nicod, Prof. Dr. M. Schwerzmann, **verantwortlicher Redaktor:** Luca Lavina  
**Verlag:** **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG • Münsterberg 1, 4001 Basel • Tel. +41 61 271 35 51, Fax +41 61 271 33 38 • sgph@imk.ch  
 Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte.  
 Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch Actelion. Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

ISSN 1661-9226

