

Risikoadaptiertes Management der Pulmonalarteriellen Hypertonie

Prof. Dr. med. Hanno H. Leuchte, München

Zusammenfassung

Die Lungenhochdruckerkrankung ist definiert über einen Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Druckes auf 25 mmHg oder darüber. Sie kann in der Folge oder assoziiert mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen auftreten.

Für Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH) empfehlen die europäischen Leitlinien ein risikoadaptiertes Management. Hierbei wird das individuelle jährige Mortalitätsrisiko zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und bei Nachuntersuchungen abgeschätzt.

Bei Erstdiagnose wird eine Kombination aus invasiven und nicht invasiven Parametern sowie klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz empfohlen. Zu den Folgezeitpunkten wird ein primär nicht invasives Vorgehen präferiert, indem WHO FC, ein 6 MWD und BNP oder NT-proBNP erhoben werden.

Im Rahmen dieser Fortbildung wird das konkrete Vorgehen anhand eines klinischen Falles dargestellt.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ kennen Sie die hämodynamischen Grundlagen und die klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie,
- ✓ kennen Sie den Algorithmus für ein risikoadaptives Vorgehen bei IPAH,
- ✓ wissen Sie um die prognostische Bedeutung unterschiedlicher Risikovariablen,
- ✓ können Sie die validierten, vereinfachten Strategien zur Beurteilung des Risikos insbesondere im Therapieverlauf anwenden,
- ✓ kennen Sie geeignete Konzepte einer Therapieeskalation zur Verbesserung der Prognose von IPAH-Patienten.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei.

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH



DEFINITION UND HÄMODYNAMISCHES KONZEPT DER PULMONALEN HYPERTONIE

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert über einen Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Druckes auf 25 mmHg oder darüber. Unter diesen Umständen sind bereits über 50 % der Zirkulationsfläche in der Lunge reduziert, bis es überhaupt zu einem Druckanstieg in der Lunge kommt [1].

Im weiteren Verlauf der Erkrankung fällt das Herzzeitvolumen (HZV) über eine kontinuierlich zunehmende Rechtsherzbelastung immer weiter ab. Es kommt zu Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. In der Folge können die pulmonalen Drücke – nachdem sie initial sehr stark erhöht waren – auch wieder sinken. Dieser pulmonal arterielle Druckabfall ist dann nicht von prognostischem Vorteil, da er sich im Rahmen einer zunehmenden Rechtsherzinsuffizienz einstellt.

Der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) ist eine abgeleitete Größe aus dem pulmonalen Druckgefälle über der Lunge und dem Herzzeitvolumen. Wenn das Herzzeitvolumen im Verlauf der Erkrankung abnimmt und dieser Widerstand ansteigt, ist dies mit einer weiter abnehmenden körperlichen Leistungsfähigkeit verbunden. Abbildung 1 veranschaulicht diesen Zusammenhang farblich in Rot, Gelb und Grün ● **Abb. 1.**

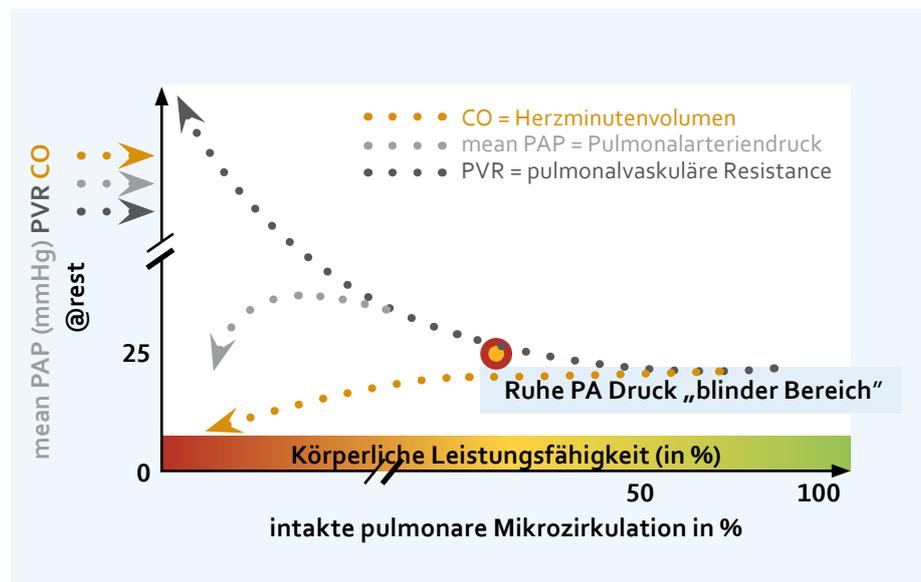


Abbildung 1
Hämodynamisches Konzept der PH

KLINISCHE KLASSIFIKATION

Die Lungenhochdruckerkrankung kann in der Folge oder assoziiert mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen auftreten. Die klinische Klassifikation der PH kategorisiert daher multiple klinische Krankheitsbilder mit ähnlichem klinischen Erscheinungsbild, pathologischen Befunden, hämodynamischen Charakteristika, aber unterschiedlichen Behandlungsstrategien in fünf Gruppen.

Die häufigsten Formen sind die Lungenhochdruckerkrankung auf dem Boden von Linksherzerkrankungen und auf dem Boden von Lungenerkrankungen, in den Gruppen 2 und 3.

Weiterhin wird differenziert zwischen der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) und Lungenhochdruckerkrankungen auf dem Boden von unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen. Zu letzteren gehören zum Beispiel die Sarkoidose, die chronisch hämolytische Anämie oder die Lymphangioliomyomatose.

Der Fokus dieser CME-Fortbildung liegt auf der Gruppe 1, der pulmonal arteriellen Hypertonie mit der Diagnose der idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie (IPAH). Während die pulmonal arterielle Hypertonie auch in Assoziation mit einer Drogen- und/oder Toxineinnahme auftreten kann, zum Beispiel Appetitzügler, die eine PAH auslösen können, kann die Erkrankung auch infolge oder assoziiert mit Bindegewebserkrankungen, aber auch im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion oder portaler Hypertonie auftreten. Angeborene Herzfehler können selbst nach ihrer Korrektur ebenfalls zu einer PAH führen. Die Schistosomiasis ist hierzulande eher von nachgeordneter Bedeutung.

Um die Diagnose IPAH zuverlässig stellen zu können, müssen zunächst alle anderen Formen des Lungenhochdruckes ausgeschlossen werden. Im Hinblick auf die klinische Bedeutung und Therapieentscheidungen sind sowohl die rechtzeitige Diagnosestellung als auch die korrekte Zuordnung anhand der oben beschriebenen Klassifikation von erheblicher Bedeutung, da sich die gezielte Therapie der PAH grundlegend von der anderer PH-Formen unterscheidet. Für die Gruppe 1 stehen mittlerweile zehn zugelassene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Für die CTEPH, solange sie nicht operabel ist, gibt es aktuell immerhin ein zugelassenes Arzneimittel. Für alle anderen Erkrankungen mit Lungenhochdruck gibt es derzeit noch keine speziellen pulmonal vasoaktiven Substanzen, die zur Behandlung des Lungenhochdruckes zugelassen sind.

FALLBEISPIEL

Eine junge Patientin, 20 Jahre alt, berichtet über Kurzatmigkeit, Schwindel und gelegentlich Synkopen während des Hustens im Rahmen eines stattgehabten respiratorischen Infektes. Zwar ist Husten kein typisches Symptom einer pulmonal arteriellen Hypertonie, die Synkopen unter Belastung hingegen schon.

Im Rahmen der nicht invasiven Diagnostik, inklusive Elektrokardiografie, Lungenfunktionsuntersuchung, laborchemischer Analytik, inklusive Bestimmung des Brain Natriuretic Peptide (BNP), und vor allem der transthorakalen Echokardiografie wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie gestellt. Mittels radiologischer Diagnostik, inklusive Computertomografie des Thorax, wurden eine strukturelle Lungenerkrankung sowie eine akute Lungenembolie ausgeschlossen.

In der Folge wurde zudem ausgeschlossen, dass die Patientin unter einer oder unter rezidivierenden, nicht vollständig rekanalisierten Lungenembolien im Sinne einer möglichen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie leidet.

Auf der Grundlage der Voruntersuchungen und der getroffenen Ausschlussdiagnosen wurde schließlich eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, die eine schwere präkapilläre pulmonale Hypertonie bestätigen konnte. Die Besonderheit bei dieser Patientin in der Rechtsherzkatheteruntersuchung war ein Vasoreagibilitätsnachweis während der Akuttestung im Rechtsherzkatheter.



PROGNOSE DER IPAH

Bereits 1991 konnten D'Alonzo und Kollegen zeigen, dass Patienten mit einer idiopathischen Lungenhochdruckerkrankung (IPAH), unbehandelt, mit einem mittleren Überleben von weniger als drei Jahren zu rechnen haben [2].

Die hier vorgestellte Patientin kann durchaus als klassische IPAH-Patientin bezeichnet werden. Sie zeigt Patientencharakteristika, die vergleichbar sind mit denen der oben zitierten Studie, die ebenfalls junge Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 36 Jahren enthielt, die an der idiopathischen PAH litten.

ALGORITHMUS FÜR EIN RISIKOADAPTIVES VORGEHEN BEI PAH

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche neue diagnostische Vorgehensweisen und therapeutische Optionen entwickelt, die Einzug in die europäischen Leitlinien der ESC/ERS 2015 gefunden haben. Deren Umsetzung im deutschsprachigen Raum widmete sich die Kölner Konsensus-Konferenz im Jahr 2016. Ein Novum der europäischen Leitlinien war unter anderem die Einführung der Risikostratifizierung, die im Folgenden ausführlicher dargestellt wird.

Abbildung 2 veranschaulicht den Therapiealgorithmus und das risikoadaptierte Vorgehen bei PAH. Sobald die Diagnose PAH in einem Expertenzentrum bestätigt wurde, sind generelle Maßnahmen sowie eine supportive Therapie einzuleiten. Die Leitlinien empfehlen, bei einem ausgewählten Patientenkollektiv mit IPAH, hereditärer PAH und medikamentös/toxisch induzierter PAH eine Vasoreagibilitätstestung durchzuführen. **Abb. 2.** Bei anderen Formen der PAH hat die Testung keinen Wert für die Therapieentscheidung und kann unter Umständen sogar irreführend sein. Patienten, die eine Vasoreaktivität im Rechtsherzkatheter nachweisen, werden mit hohen Kalziumantagonisten-Dosen behandelt und haben einen Überlebensvorteil gegenüber nicht vasoreagiblen Patienten. Allerdings sprechen nur weniger als 10 % der idiopathischen PAH-Patienten auf den Test an [1].

Linktipp:
www.bit.ly/ESC-ERS-Guidelines

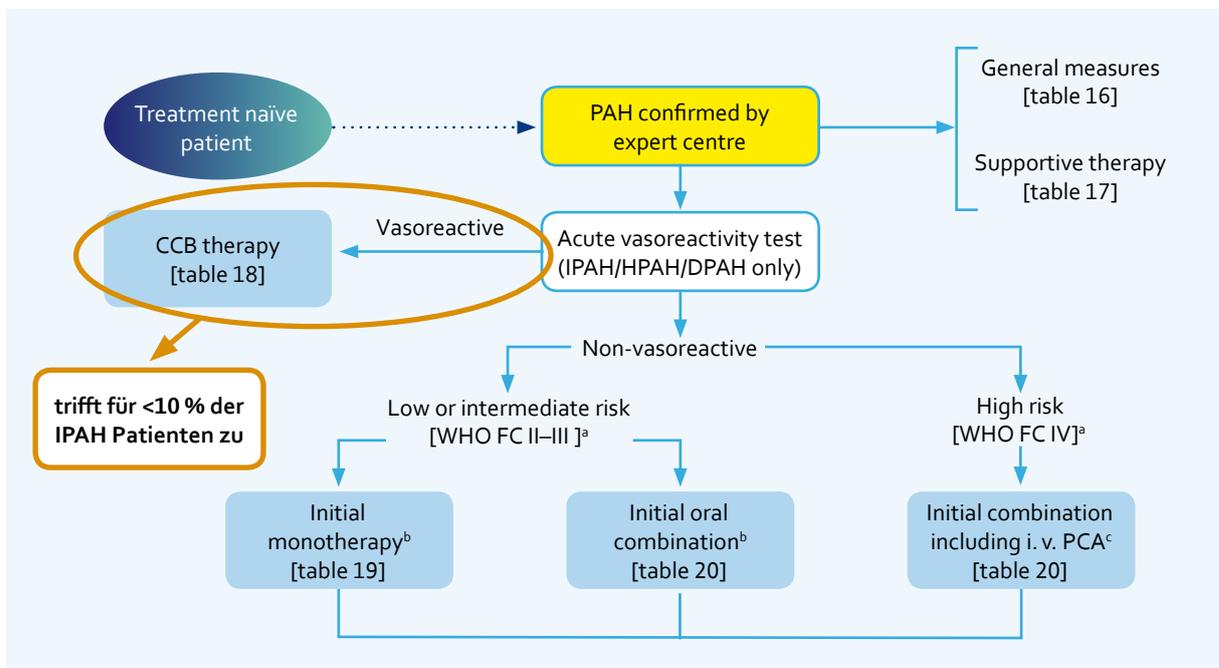


Abbildung 2

Therapiealgorithmus und das risikoadaptierte Vorgehen bei PAH; mod. nach [1]

Erfolgt im klinischen Alltag im Rahmen der Erstdiagnostik eine Vasoreagibilitätstestung, so sollte diese nur dann zu einer Kalziumantagonisten-Therapie führen, wenn die Diagnose idiopathische, hereditäre oder durch Medikamente assoziierte PAH am Ende auch bestätigt wird [3]. Die Testung sollte ausschließlich an erfahrenen PH-Zentren entweder inhalativ mit Stickstoffmonoxid (NO) bzw. Iloprost oder intravenös mit Epoprostenol bzw. (in Deutschland kaum praktiziert) Adenosin durchgeführt werden. Den inhalativen Substanzen wird dabei der Vorzug gegeben.

Responder-Kriterium bleibt unabhängig von der gewählten Testsubstanz ein Abfall des mittleren pulmonal arteriellen Druckes um mehr als 10 mmHg vom Ausgangswert auf einen Absolutwert unter 40 mmHg, bei unverändertem oder angelegtem Herzzeitvolumen [3].



FALLBEISPIEL (Fortsetzung)

Tabelle 1 zeigt die hämodynamischen Daten aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit dem Herzzeitvolumen (HZV, engl.: cardiac output, CO) und dem Herzindex (HI, engl.: cardiac index, CI), der bei dieser Patientin bereits deutlich reduziert ist, bei einem sehr stark erhöhten pulmonal arteriellen Druck (mPAP), der in Ruhe nicht über 20 mmHg liegen sollte. Ab 25 mmHg beginnt bekanntlich das Definitionskriterium für den Lungenhochdruck **Tab. 1**.

	Erstdiagnose	
	Baseline	VR-Test
CO (l/min)	3,4	4,2
CI (l/min/m ²)	1,9	2,3
mPAP (mmHg)	53	38
mPAWP (mmHg)	6	6
TPG (mmHg)	47	32
PVR (WU)	13,82	7,62
mRAP (mmHg)	11	8
NYHA	III	
Therapie	keine	
BNP (pg/ml)	480*	
6 MWD	470	
Peak VO ₂	12,7	

Tabelle 1

20-jährige Patientin mit IPAH. Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung einschließlich Vasoreaktivitätstestung

Mit einem pulmonal arteriellen Verschlussdruck (mPAWP) von nur 6 mmHg erfüllt die Patientin eindeutig die Kriterien einer präkapillären pulmonalen Hypertonie, für die dieser Wert nicht über 15 mmHg liegen darf. Berechnet man nun den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR), so zeigt sich, dass dieser fast 14 Wood-Units erreicht. Diese Druck- und Widerstandserhöhung bestätigt die schwere pulmonale Hypertonie eindeutig. Darüber hinaus zeigt der rechtsatriale Druck (mRAP) von 11 mmHg, dass sich diese Patientin bereits in einer dekompensierenden Rechtsherzinsuffizienz befindet und den Normwert hier deutlich überschreitet.

Wie bereits aus der Anamnese bekannt, liegt die Patientin in der NYHA-Funktionsklasse 3. Sie ist bislang therapienaiv, hat einen deutlich erhöhtes BNP, erreicht im 6-Minuten-Gehtest 470 m und erzielt eine maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂) in der Spiroergometrie von 12,7 ml/min/kg.

Im Vasoreaktivitätstest mit 5 µg Iloprost am Mundstück reagierte die Patientin positiv. Der pulmonale Druck fiel von 53 mmHg auf 38 mmHg ab, wobei das Herzzeitvolumen um nahezu einen Liter angestiegen ist von 3,4 auf 4,2 l. Dementsprechend reduzierte sich der pulmonal vaskulärer Widerstand von zunächst 13,8 auf nun 7,6 Wood-Einheiten.

THERAPIEINLEITUNG MIT HOCHDOSIERTEM KALZIUMKANAL-BLOCKER

Patienten, die eine Vasoreaktivität zeigen, dürfen mit hochdosierten Kalziumantagonisten behandelt werden. Untersuchungen aus Frankreich zeigen, dass diese Patienten ein deutlich besseres Überleben haben als die Patienten, die nicht erfolgreich mit hochdosierten Kalziumantagonisten behandelt werden können [4].

VERLAUFKONTROLLE UND RISIKOADAPTIERTE ANPASSUNG DER THERAPIE

Die ESC/ERS-Leitlinien aus dem Jahr 2015 empfehlen, dass sich Patienten mit PAH regelmäßig in einem PH-Expertenzentrum vorstellen, um abzuklären, ob die Therapieziele erreicht wurden oder eine Anpassung der Therapie erforderlich ist. Ausgehend von der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität werden Patienten initial in eine von drei Risikogruppen stratifiziert. Insbesondere bei jungen, typischen Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie sollte durch die Behandlung ein niedriges Risikoprofil erreicht werden [1].

Bei der Bewertung des Schweregrades, der Progression der Erkrankung und des individuellen Risikos kommen unterschiedliche invasive und nicht invasive Parameter zur Anwendung.

Eine zentrale Neuerung der europäischen Leitlinien 2015 war das in Tabelle 2 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 [1] ● **Tab. 2.**

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	Ocasional syncope	Repeated syncope
WHO functional class	I, II	III	IV
6 MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65 % pred.) VE/VO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65 % pred.) VE/VO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35 % pred.) VE/VO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/ml	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/ml
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65 %	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65 %	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60 %

Tabelle 2
Risikoeinschätzung bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie; mod. nach [1]

CI = Cardiac Index,
RAP = right atrial pressure
SvO₂ = mixed venous oxygen saturation
RA = right atrial area
BNP = Brain natriuretic peptide
6 MWD = 6 Minute Walking Distance
CMR = cardiac MRI

Zu den nicht invasiven Beurteilungskriterien gehören klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz wie etwa Ödeme. Im Rahmen der Therapiekontrolle sollte zudem ein mögliches Voranschreiten von Symptomen, wie etwa das Auftreten von Synkopen, erfasst werden. Es sollte die WHO-Funktionsklasse festgelegt und in regelmäßigen Abständen ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt werden. Auch eine Spiroergometrie kann ergänzende Daten liefern, um zu unterscheiden, ob ein Patient sich in einem niedrigen Risikobereich befindet oder nicht. NT-proBNP- oder BNP-Level sind ebenfalls prognostisch relevant. Definierte Cut-off-Werte zeigen an, wann mit einem günstigen Verlauf zu rechnen ist und wann mit einer erhöhten Sterblichkeit. Weitere Techniken, die im Wesentlichen die rechtsventrikuläre Funktion bestimmen sollen, wie die Echokardiografie oder die kardiale Kernspintomografie, können in der Gesamtschau ebenfalls hilfreich sein. Wegen ihrer Invasivi-

tät ganz unten dargestellt sind hämodynamische Parameter, wie der rechtsatriale Druck, Herzindex und gemischtvenöser Sättigung.

Die Leitlinien weisen ausdrücklich darauf hin, dass eine umfassende Bewertung erforderlich ist, da es keine einzelne Variable gibt, die, isoliert angewendet, ausreichend Informationen zu Krankheitsschwere und Prognose liefern kann.

FALLBEISPIEL (Fortsetzung)

Bei der erneuten Vorstellung der Patientin nach drei Monaten zeigte sich, dass sich unter hochdosierter Kalziumantagonisten-Therapie die Funktionsklasse von 3 auf 2 und der 6-Minuten-Gehtest von initial 470 m auf nunmehr 536 m verbessert hatten. Damit lag die Patientin nun mit zwei prognoserelevanten Kriterien im „low risk“-Bereich. Der BNP-Wert hatte sich im Behandlungsverlauf ebenfalls stark verbessert, lag jedoch mit 281 pg/ml immer noch deutlich über dem individuellen Grenzwert.

Zur weiteren Beurteilung wurde die Patientin erneut rechtsherzkathetert. Dabei zeigte sich, dass sich die Hämodynamik sehr wohl verbessert hatte. Herzindex und rechtsatrialer Druck hatten sich positiv entwickelt, nach wie vor aber nicht im Niedrigrisikobereich. Daher wurde die Therapie ergänzt **Tab. 3**.

	Erstdiagnose (ED)		ED + 3 Monate	Low risk
	Baseline	Testung		
CO (l/min)	3,4	4,2	4,0	
CI (l/min/m ²)	1,9	2,3	2,2	>2,5
mPAP (mmHg)	53	38	56	
mPAWP (mmHg)	6	6	7	
TPG (mmHg)	47	32	49	
PVR (WU)	13,82	7,62	12,25	
mRAP (mmHg)	11	8	9	<8
NYHA		III	II	I oder II
Therapie	keine		HD CCB	
BNP (pg/ml)	480*		281	<50
6 MWD	470		536	≥440



Tabelle 3
20-jährige Patientin mit IPAH
im Follow-up nach 3 Monaten

DAS PATHOPHYSIOLOGISCHE KONZEPT DER PULMONAL ARTERIELLEN HYPERTONIE

Wie bereits eingangs beschrieben ist die pulmonale Hypertonie definiert über einen hämodynamischen Wert, den Mitteldruck von 25 mmHg. In der Folge der pulmonalen Hypertonie kommt es zu einer Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion, zur Einschränkung der Funktion und Leistungsfähigkeit dieser Patienten und dann möglicherweise auch zu klinischen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz.

Um die rechtsventrikuläre Funktion einzuschätzen, wird empfohlen, bildgebende Diagnostik durchzuführen, wie zum Beispiel die Echokardiografie. Die Bestimmung von BNP-/NT-proBNP-Spiegeln, die Marker der Rechtsherzinsuffizienz in der Folge von pulmonaler Hypertonie sind, ist ebenfalls zielführend. Um die Funktionalität der Patienten zu beurteilen, sollte die WHO-Funktionsklasse (adaptiert an die NYHA-Funktionsklasse) bestimmt werden; ein 6-Minuten-Gehtest und/oder eine Spiroergometrie liefern zur Objektivierung der sub- oder maximalen Leistungsfähigkeit ebenfalls ihren Beitrag. Die klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz sind ebenfalls bei jeder Visite zu evaluieren. Das Auftreten von Synkopen, die Pro-

gression der Symptome und auch ein unrhythmischer Pulsschlag, der hinweisend sein kann auf ein Vorhofflimmern, sind abzufragen.

Die in den Leitlinien empfohlenen diagnostischen Modalitäten werden zentrumsspezifisch eingesetzt. Neben der klinischen Beurteilung und der Erhebung der Funktionsklasse sind die Durchführung zumindest eines Leistungstests sowie die Beurteilung der Rechtsherzfunktion mittels Bildgebung und/oder Bestimmung der natriuretischen Peptide erforderlich. Allerdings gibt es für diese Parameter unterschiedliche Evidenzen. Hierauf wird im Folgenden näher eingegangen.

EVIDENZ FÜR EINE RISIKOSTRATIFIZIERUNG BEI PAH

Das in den europäischen Leitlinien von 2015 neu eingeführte Risikostratifizierungskonzept und die darin definierten Parameter zur Risikoeinschätzung und Verlaufsprognose waren zunächst nicht evidenzbasiert. 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, Daten des COMPERA-Registers, überwiegend aus dem deutschsprachigen Raum, und eine Registerstudie aus Frankreich [5–7]. Insgesamt wurden über 3000 Patienten ausgewertet. Die aktuellen Publikationen hierzu werden nachfolgend näher vorgestellt.

Die Kohorten unterscheiden sich hinsichtlich der eingeschlossenen PAH-Formen im Patientenkollektiv. Registerübergreifend war der überwiegende Teil der eingeschlossenen Patienten 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 aus COMPERA sind vergleichbar mit jenen im französischen Register. Allerdings waren in COMPERA auch Patienten mit Bindegewebserkrankung, mit angeborenen Herzfehlern (AHF) und assoziierter PAH eingeschlossen, ebenso wie Patienten mit portopulmonaler Hypertonie oder HIV-assoziiierter PAH. Dies trifft auch für die schwedische Kohorte zu.

Klinische Variablen, die die Prognose dieser Patienten möglicherweise einschätzen lassen, wie 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 liegen die Daten zum 6-Minuten-Gehtest vor.

Die Einschätzung der Rechtsherzinsuffizienz anhand von BNP und/oder NT-pro-BNP sind aus der COMPERA- und der schwedischen Kohorte und von einer Subgruppe von 603 Patienten der französischen Kohorte verfügbar. Daten zur Echokardiografie liegen aus der schwedischen Kohorte nur rudimentär und aus den anderen beiden Registern gar nicht vor.

Eine komplette invasive Hämodynamik war Einschluss- und Krankheitsdefinienskriterium bei allen Registern. Hinsichtlich der prognoserelevanten hämodynamischen Parameter wurden initial der rechtsatriale Druck und der Herzindex angegeben. Die gemischtvenöse Sättigung wurde lediglich in der COMPERA-Kohorte und unter den schwedischen Patienten ermittelt.

Im Follow-up wurden hämodynamische Daten bei allen französischen Patienten erhoben, ebenso bei nur knapp einem Drittel der Patienten in der COMPERA-Kohorte und dem schwedischen Register.

DAS FRANZÖSISCHE REGISTER

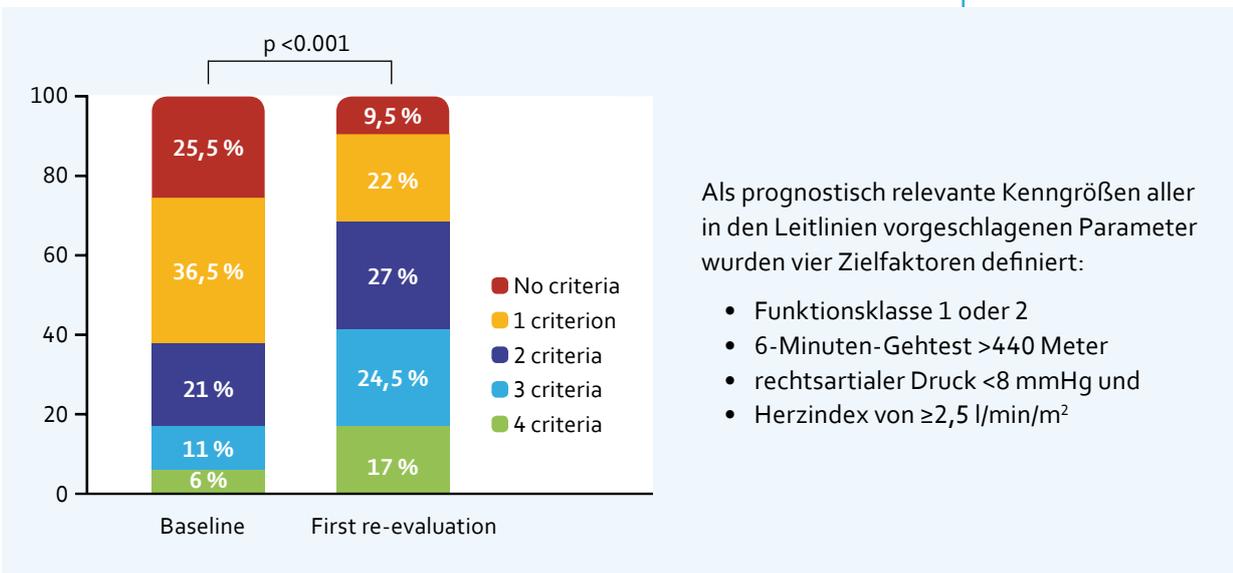
Ein besonderer Stellenwert gebührt der französischen Arbeit, da hierin sehr umfassend die für die Risikostratifizierung notwendigen Prognoseparameter angelegt wurden [6].

Als prognostisch relevante Kenngrößen aller in den Leitlinien vorgeschlagenen Parameter definierten Boucly und Kollegen vier Zielfaktoren für ein niedriges Risiko:

- die Funktionsklasse 1 oder 2,
- einen 6-Minuten-Gehtest über 440 m,
- einen rechtsartialen Druck unter 8 mmHg und
- einen Herzindex von mindestens 2,5 l/min/m².

Abbildung 3 zeigt, dass alle diese Ziele (also vier von vier) nur bei 6 % der PAH-Patienten bei Erstdiagnose und bei 17 % in der Folgeuntersuchung erreicht wurden. Diese werden im Diagramm als grüne Fläche dargestellt. Der Anteil der Patienten, der drei Kriterien erfüllte (initial 11 % und in der Folgeuntersuchung 24,5 %) kennzeichnet der hellblaue Balken. Zwei Kriterien erfüllten 21 und 27 % (hier als dunkelblaue Fläche). Nur ein oder gar kein Kriterium, als gelber bzw. roter Balken dargestellt, erreichten bei der Erstdiagnose 36,5 bzw. 25,5 % der Patienten und in der Folge noch 22 bzw. 9,5 %.

Vergleicht man die beiden Säulen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, wird deutlich, wie sich unter der Therapie die Zusammensetzung der erreichten Kriterien verändert. Dass die Risikoparameter einer Dynamik unterliegen und durch therapeutische Maßnahmen beeinflussbar sind, ist eine entscheidende Erkenntnis aller drei Registerstudien ■ **Abb. 3**.



Betrachtet man diese Patienten im Langzeitüberleben, dann zeigt sich, dass bereits bei der Ersteinschätzung das Überleben für Patienten mit einem Niedrigrisikoprofil – das heißt, es werden im besten Fall vier von vier Kriterien erfüllt – besser ist als für die übrigen Patientengruppen.

Noch deutlicher trennen sich die Überlebenskurven, wenn man die Daten zum Zeitpunkt der ersten Reevaluation analysiert. Hier zeigt sich, dass die Schere zwischen den einzelnen Risikogruppen noch deutlicher auseinandergeht. Dies trifft nicht nur für die Extreme, also niedrigste und höchste Risikogruppe, zu. Jedes erreichte Zielkriterium scheint in dieser Darstellung mit einem längeren Überleben verbunden zu sein [6].

Abbildung 3

Prognostisch relevante Kenngrößen zur Risikostratifizierung der PAH; mod. nach [6]

Somit stellen die Risikoparameter dieser Patienten mit Lungenhochdruck tatsächlich auch ein adressierbares, weil modifizierbares Therapieziel dar. Die Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie sollte daher auf die Beeinflussung dieser Therapieziele ausgerichtet sein.

Zusammenfassend liefert die von der französischen Arbeitsgruppe vorgenommene Risikostratifizierung zu Studienbeginn und im Verlauf die Evidenz dafür, dass eine Risikoreduktion, gemessen an den beschriebenen Parametern, möglich ist und zu einem längeren Überleben führen kann, und bildet damit die Grundlage für ein risikoadaptiertes therapeutisches Vorgehen [6].

BEDEUTUNG VON BNP/NT-PROBNP

Einen besonderen Stellenwert räumten die französischen Forscher dem natriuretischen Peptid BNP und seinem Spaltprodukt NT-proBNP ein. Die Auswertung eines Subkollektivs, für das BNP- und Rechtsherzkatheterdaten vorlagen, zeigte, dass bei Patienten, die BNP-Werte <50 ng/l oder ein NT-proBNP von <300 ng/l erreichen, die invasiv gemessenen Parameter rechtsatrialer Druck und Cardiac Index in der multivariablen Analyse keinen prognostischen Mehrwert besaßen.

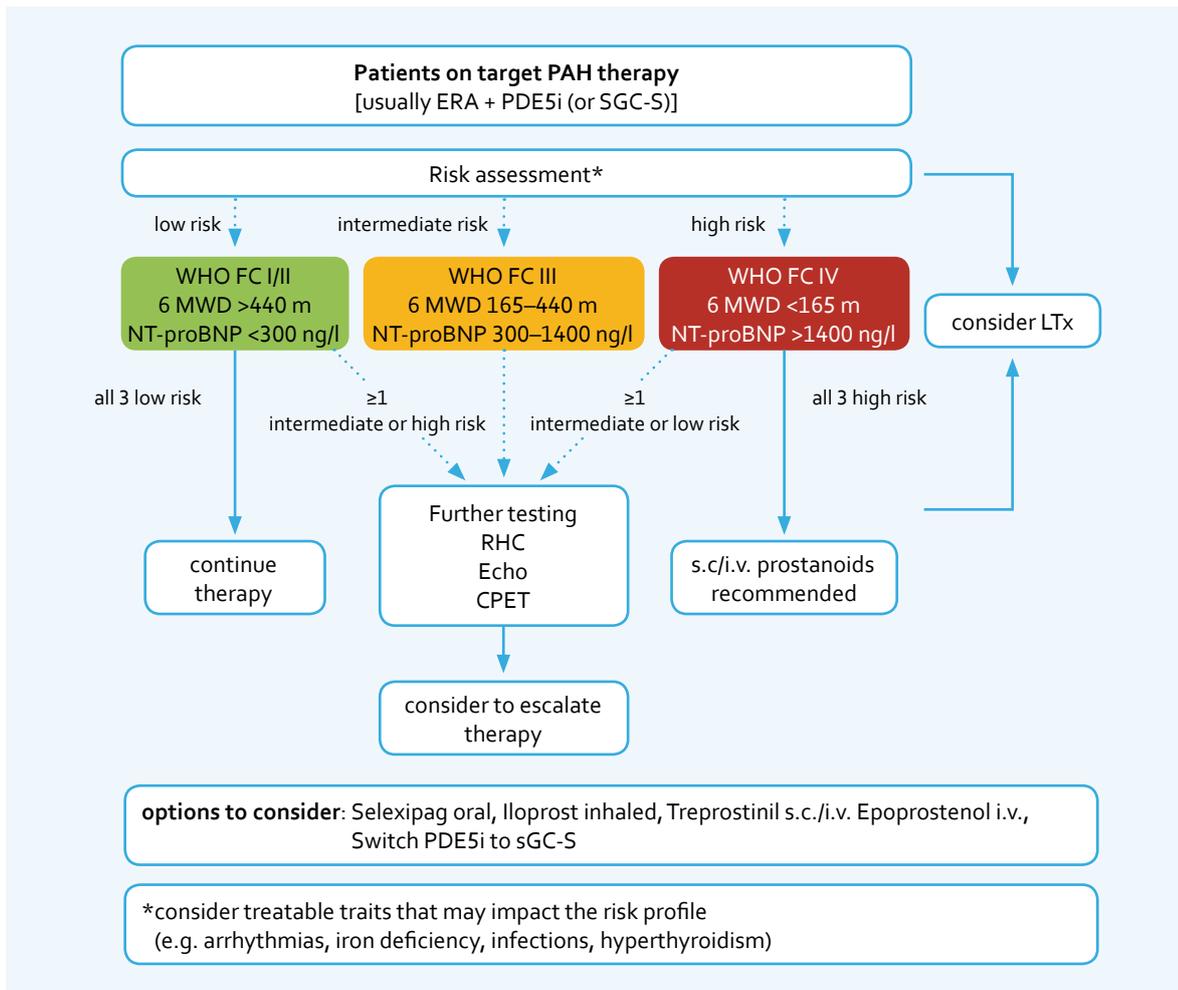
Die Autoren schließen daraus, dass Patienten, die im Verlauf der pulmonalen Hypertonietherapie ein normales BNP entwickeln, nicht zwangsläufig erneut rechtsherzkathetert werden müssen, sofern auch andere klinische Parameter in dieselbe Richtung deuten.

DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN DER PAH-RISIKOBEWERTUNG

Die nun vorliegende Evidenz aus drei unabhängigen nationalen Registern bestätigt das in den europäischen Leitlinien vorgeschlagene Vorgehen zur Risikoevaluation bei Patienten mit klassischer pulmonal arterieller Hypertonie. Die Risikoeinschätzung scheint bedeutsam sowohl bei der initialen Einschätzung als auch während der Nachfolgeuntersuchungen am PH-Zentrum. Die genannten Parameter sind beeinflussbar und stellen damit ein geeignetes Therapieziel dar.

In diesem Sinne wurde im Rahmen der Kölner Konsensus-Konferenz 2018 folgender Algorithmus für Patienten mit klassischer PAH entwickelt, der die Empfehlungen aus den ESC/ERS-Leitlinien aufnimmt und insbesondere die mittlerweile vorliegende Evidenz aus den genannten Registerstudien inkludiert (● **Abb. 4.**) [8]:

- Patienten werden reevaluiert, wenn sie bereits auf eine spezifische pulmonal vasoaktive Therapie eingestellt sind. Die Behandlung erfolgt dabei in der Regel mit einem Endothelinrezeptorantagonisten (ERA) plus einem PDE5-Inhibitor oder dem SGC-Stimulator Riociguat.
- Die so vorbehandelten Patienten werden risikostratifiziert.
- Als im „niedrigen Risiko“ werden Patienten klassifiziert, die in der WHO-Funktionsklasse 1 oder 2 sind, die einen 6-Minuten-Gehtest von über 440 m und einen NT-proBNP-Wert unter 300 ng/l erreichen. Bei diesen Patienten kann die Therapie in der Regel unverändert fortgesetzt werden.
- Im „intermediären Risiko“ werden Patienten eingestuft bei Funktionsklasse 3, einem Gehtest von unter 440 m, aber über 165 m, und einem NT-proBNP-Spiegel von 300 bis 1400 ng/l.
- Als „Hochrisikopatienten“ sind solche zu bewerten, die in einer Funktionsklasse 4 liegen, die weniger als 165 m im 6-Minuten-Gehtest erreichen und deren NT-proBNP-Wert 1400 ng/l übersteigen. Bei diesen Patienten sollte eine i.v. oder subkutane Prostanoid-Therapie evaluiert und eingeleitet werden.



Patienten, bei denen eine Risikoklassifikation in niedrig oder hoch anhand dieser Kriterien nicht möglich ist, und solche mit von vornherein intermediärem Risiko sollten einer weiteren Diagnostik unterzogen werden. Hier hat die invasive Hämodynamik gemessen im Rechtsherzkatheter einen besonderen Stellenwert für die weitere Risikostratifizierung und Therapieentscheidung. Auch die Echokardiografie und die Spiroergometrie zur weiteren Differenzierung eines klinisch nicht ausreichenden Ansprechens sind wertvolle Instrumente.

Nur in der Zusammenschau aller Befunde kann dann entschieden werden, ob und durch welche therapeutischen Maßnahmen eine weitere Risikoreduktion möglich ist.

FALLBEISPIEL (Fortsetzung)

Ausgelöst durch das weiter erhöhte BNP war bei unserer Patientin eine weitere Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt worden, die zwar ein Ansprechen auf die Kalziumantagonisten-Therapie gezeigt hatte, aber auch offenbarte, dass wesentliche Risikoparameter nicht erreicht wurden. Deshalb wurde die Behandlung weiter eskaliert.

Nach sechs Monaten unter Therapie mit einem Hochdosis-Kalziumantagonisten und dem zusätzlich gegebenen Endothelinrezeptorantagonisten hatte sich diese Patientin nochmals erheblich verbessert, sowohl hinsichtlich der Funktionsklasse als auch beim 6-Minuten-Gehtest. Allerdings hatte sich der BNP-Wert noch immer nicht normalisiert und lag nach wie vor oberhalb des Cut-off-Wertes von 50 ng/l. Der daraufhin erneut durchgeführte Rechtsherzkatheter zeigte ein zusätzliches deutliches hämodynamisches Anspre-



Abbildung 4
Diagnostische und therapeutische Konsequenzen der PAH-Risikobewertung

chen dieser Patientin mit einer Normalisierung der Herzleistung bei allerdings immer noch erhöhten Druckverhältnissen in der pulmonalen Strombahn.

Somit wurde die Patientin in ihrer Therapie weiter eskaliert und ein PDE5-Inhibitor ergänzt. Insgesamt drei Jahre nach der Erstdiagnose zeigt sich mittlerweile eine im Alltag nahezu beschwerdefreie Patientin mit normalisiertem BNP und 6-Minuten-Gehstrecke. Das hämodynamische Ansprechen mit normalisiertem HZV, weiterhin aber deutlich erhöhtem Druck in der Pulmonalarterie und Halbierung der PVR im Vergleich zum Ausgangsniveau, konnte im Rechtsherzkatheter ebenfalls gemessen werden ■ **Tab. 4.**

	Erstdiagnose (ED) Baseline	Testung	ED + 3 Monate	+ 6 Monate	+ 36 Monate
CO (l/min)	3,4	4,2	4,0	5,8	6,3
CI (l/min/m ²)	1,9	2,3	2,2	3,2	3,5
mPAP (mmHg)	53	38	56	48	46
mPAWP (mmHg)	6	6	7	8	6
TPG (mmHg)	47	32	49	40	40
PVR (WU)	13,82	7,62	12,25	6,90	6,35
mRAP (mmHg)	11	8	9	1	2
NYHA		III	II	I	I
Therapie	keine		HD CCB	HD CCB + ERA	HD CCB + ERA + PDE + V-1
BNP (pg/ml)	480*		281	63	<10
6 MWD	470		536	650	660

Tabelle 4

Entwicklung relevanter Risiko-
parameter bei einer IPAH-Patien-
tin im Therapieverlauf
(Anmerkung: Diese Evaluation
erfolgte in kürzeren Abständen,
als hier dargestellt.)

Abbildung 5 stellt den Therapieverlauf grafisch dar. Zunächst wurde die Patientin mit einem hochdosierten Kalziumantagonisten behandelt. Im Zuge der Therapieeskalation wurde dieser mit einem Endothelinrezeptorantagonisten kombiniert. Bei der letzten Therapieanpassung wurde als dritter Partner ein PDE5-Inhibitor hinzugefügt, um schließlich die momentane Verbesserung des Gesundheitszustandes zu erreichen ■ **Abb. 5.**

ZUSAMMENFASSUNG

Nach der Kölner Konsensus-Konferenz zur Umsetzung der europäischen Leitlinie im deutschsprachigen Raum wird, insbesondere durch die nun vorliegende Evidenz, das risikoadaptierte Management für klassische PAH-Patienten empfohlen. Dafür sollte das individuelle Risiko für klassische PAH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und bei Nachuntersuchungen bestimmt werden.

Eine Kombination aus invasiven (RAP, CI und SvO₂) und nicht invasiven Parametern (WHO FC, 6 MWD) sowie klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (BNP oder NT-proBNP) wird bei Erstdiagnose empfohlen.

Zu den Folgezeitpunkten wird ein primär nicht invasives Vorgehen präferiert. Die individuelle Risikoeinschätzung sollte dann primär über die mittlerweile gut evaluierten nicht invasiven Parameter Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehstrecke und BNP bzw. NT-proBNP erfolgen. Falls diese für eine eindeutige Risikogruppen-einteilung keine eindeutigen Ergebnisse liefern, so sollten alle verfügbaren Parameter, insbesondere die invasive Hämodynamik, in die weiteren Therapieentscheidungen einbezogen werden.

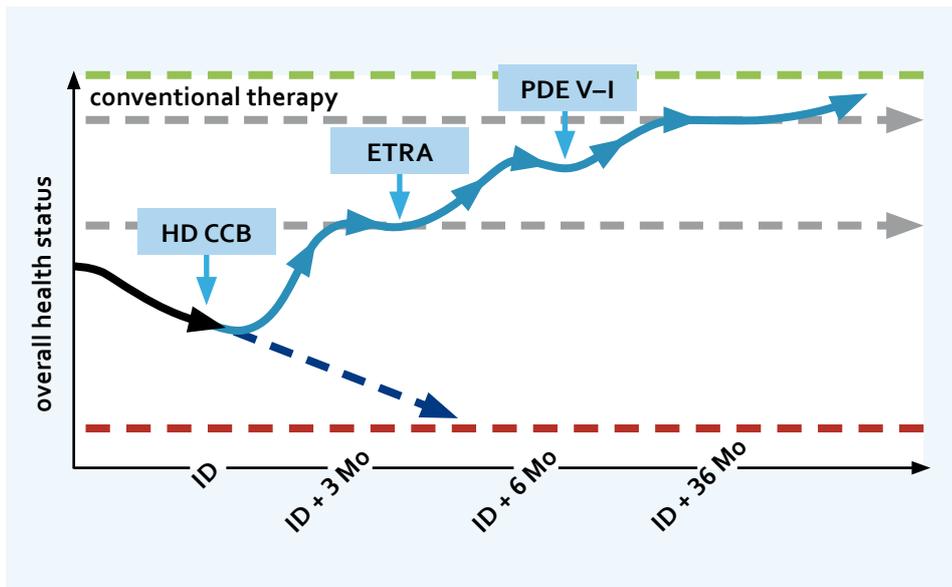


Abbildung 5
Verbesserung des Gesundheitszustandes nach Therapieeskalation im Zeitverlauf

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
- D'Alonzo DE et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991 Sep 1;115(5):343–349
- Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:S33–S41
- Sitbon et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005 Jun 14;111(23):3105–3111
- Kylhammer 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
- Boucly et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *ERJ* (2017) 2017;50:1700889 <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
- Hoepfer et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *ERJ* 2017;50:1700740 <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
- Leuchte HH et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.084>

Autor

Prof. Dr. med. Hanno H. Leuchte
Chefarzt 2. Medizinische Abteilung
Krankenhaus Neuwittelsbach
Fachklinik für Innere Medizin, Rheuma-Tagklinik
Renatastraße 71 a
80639 München

Interessenkonflikte

Prof. Leuchte erhielt Forschungs- und / oder Kongressteilnahmeunterstützung und / oder Honorare für Beratertätigkeiten und / oder Vorträge und / oder Konsultationen von folgenden Unternehmen: Actelion, Bayer, GSK, Pfizer und MSD.

Bildnachweis

© beeboys – Adobe Stock Photo

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die website:

www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

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

? Welche Aussage zur hämodynamischen Definition der pulmonalen Hypertonie (PH) ist richtig?

- Die PH ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (PAPm) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe.
- Eine Zunahme des pulmonal arteriellen Druckes (PAPm) ist mit einer Vergrößerung der Zirkulationsfläche in der Lunge assoziiert.
- Die PH ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (PAPm) auf ≤ 15 mmHg in Ruhe.
- Ein pulmonal arterieller Druckabfall ist zwangsweise von prognostischem Vorteil.
- Der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) dient der Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie.

? Welche Aussage zur Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH) ist falsch?

- Die klinische Klassifikation der PH sieht eine Einteilung in fünf Subgruppen vor.
- Für die Behandlung der nicht operablen CTEPH gibt es aktuell eine zugelassene medikamentöse Therapieoption.
- Die häufigsten Formen der pulmonalen Hypertonie sind die Lungenhochdruckerkrankung auf dem Boden von Linksherzkrankungen sowie auf dem Boden von Lungenerkrankungen.
- Um die Diagnose idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH) zuverlässig stellen zu können, müssen zunächst alle anderen Formen des Lungenhochdruckes ausgeschlossen werden.
- Zur Behandlung der IPAH gibt es derzeit noch keine speziellen pulmonal vasoaktiven Substanzen.

? Welches der nachfolgenden diagnostischen Verfahren findet im Allgemeinen keine Anwendung bei der Sicherung der Diagnose bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie (PH)?

- Röntgenthorax
- Rechtsherzkatheter
- Lungenfunktionsuntersuchung
- IgE-Bestimmung
- Echokardiografie

? Einer Studie von D'Alonzo und Kollegen aus dem Jahr 1991 zufolge liegt das mittlere Überleben von nicht behandelten IPAH-Patienten bei ...

- 10 Monaten.
- 1,5 Jahren.
- 3 Jahren.
- 5,6 Jahren.
- 7 bis 10 Jahren.

? Welche Aussage zur Durchführung einer Vasoreagibilitätstestung ist falsch?

- Die neuen Leitlinien empfehlen, ausschließlich Patienten mit IPAH, HPAH und durch Medikamente induzierter PAH einer Vasoreagibilitätstestung zu unterziehen.
- Die Vasoreagibilitätstestung sollte ausschließlich an erfahrenen PH-Zentren durchgeführt werden.
- Die neuen Leitlinien empfehlen, grundsätzlich bei allen Patienten mit bestätigter pulmonaler Hypertonie vor Therapieeinleitung eine Vasoreagibilitätstestung durchzuführen.
- Eine Vasoreagibilitätstestung kann sowohl inhalativ mit Stickstoffmonoxid (NO) bzw. Iloprost als auch intravenös mit Epoprostenol bzw. Adenosin durchgeführt werden.
- Die inhalativen Substanzen sollten bevorzugt eingesetzt werden.

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

- Quick-Wert
- WHO-Funktionsklasse
- Herzindex (HI)
- 6-Minuten-Gehstrecke
- Rechtsatrialer Druck (RAP)

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage ist richtig?

- Annähernd jeder zweite Patient mit idiopathischer PAH zeigt eine Vasoreaktivität im Rechtsherzkatheter.
- Patienten, die eine Vasoreaktivität zeigen, sollten hochdosiert Diuretika erhalten.
- Alle Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH) profitieren von einer Hochdosis-Kalziumantagonisten-Therapie.
- Die ESC/ERS-Leitlinien von 2015 empfehlen, dass sich Patienten mit PAH regelmäßig in einem PH-Expertenzentrum vorstellen, um abzuklären, ob die Therapieziele erreicht wurden oder eine Anpassung der Therapie erforderlich ist.
- Die WHO-Funktionsklasse hat keinen prädiktiven Wert und kann unter Umständen sogar irreführend sein.

? Welche Aussage ist falsch?

- Das in den europäischen Leitlinien von 2015 neu eingeführte Risikostratifizierungskonzept wurde zunächst ohne vorhandene Evidenz aufgestellt.
- Zur Bewertung des Schweregrades, der Progression der Erkrankung und des individuellen Risikos bei Patienten mit PAH sollte invasiven diagnostischen Verfahren mehr Bedeutung zugemessen werden als nicht invasiv erhobenen Parametern.
- Leitlinien weisen darauf hin, dass es keine einzelne Variable gibt, die, isoliert angewendet, ausreichend Informationen zu Krankheitsschwere und Prognose liefern kann.
- Das Auftreten von Synkopen kann hinweisend sein für das Voranschreiten der PAH.
- Insbesondere bei jungen, typischen Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie sollte durch die Behandlung ein niedriges Risikoprofil erreicht werden.

? Welche prognostisch relevanten Kenngrößen definierten die französischen Forscher Boucly und Kollegen in ihrem Risikostratifizierungsmodell?

1. Die WHO-Funktionsklasse
 2. Einen 6-Minuten-Gehtest über 440 m
 3. Einen rechtsartialen Druck unter 8 mmHg
 4. Einen Herzindex von mindestens 2,5 l/min/m²
 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 Aussagen zur diagnostischen und therapeutischen Konsequenz der PAH-Risikobewertung sind richtig?

1. Patienten, die bereits mit einem Endothelinrezeptorantagonisten (ERA) plus einem PDE5-Inhibitor oder dem SGC-Stimulator Riociguat behandelt werden, müssen nicht mehr zusätzlich risikostratifiziert werden.
 2. Patienten werden reevaluiert, wenn sie bereits auf eine spezifische pulmonal vasoaktive Therapie eingestellt sind.
 3. Abhängig von der erreichten WHO-Funktionsklasse, den absolvierten Strecken im 6-Minuten-Gehtest und den gemessenen NT-proBNP-Werten werden die Patienten stratifiziert in „niedriges, intermediäres oder hohes Risiko“.
 4. Patienten, die ein Kriterium für das intermediäre oder hohe Risiko aufweisen, sollten einer weiteren Diagnostik unterzogen werden.
 5. Patienten, die ein oder mehrere Prognoseparameter im Intermediär- oder Niedrigrisikobereich haben, sollten sofort eine Therapieeskalation erfahren, ohne weitere Tests durchzuführen.
- Alle Antworten sind richtig.
 - Nur die Antworten 1 und 4 sind richtig.
 - Antworten 2, 3 und 4 sind richtig.
 - Nur die Antworten 1 und 2 sind richtig.
 - Nur die Antworten 1 und 5 sind richtig.