

# Význam rizikové stratifikace u plicní arteriální hypertenze

**Pavel Jansa**

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi

Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením tlaku v plicnici. Plicní arteriální hypertenze (PAH) je onemocnění malých plicních cév vedoucí k prekapilární plicní hypertenzi, bez léčby k progresi a posléze k pravostrannému srdečnímu selhání. K hodnocení prognózy a rizikového profilu nemocných s PAH se užívá řada parametrů, které korespondují se symptomy, zátěžovou kapacitou a funkcí pravé komory nejen iniciálně v době stanovení diagnózy, ale rovněž v průběhu sledování při léčbě. V oblasti testování nových léčiv pro PAH se dnes klade velký důraz právě na ovlivnění prognózy pacientů. Je proto snaha i u tohoto vzácného onemocnění koncipovat dlouhodobé studie s relativně vysokým počtem pacientů, jejichž cílem není pouze průkaz ovlivnění zátěžové kapacity, hemodynamiky a funkční třídy, ale především morbidita a mortality.

**Klíčová slova:** plicní arteriální hypertenze, prognóza nemocných, progresse onemocnění.

## The significance of risk stratification in pulmonary arterial hypertension

Pulmonary hypertension is a syndrome characterized by increased pressure in the pulmonary artery. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease of small pulmonary vessels leading to precapillary pulmonary hypertension, to progression when left untreated, and eventually to right heart failure. To assess the prognosis and risk profile of patients with PAH, a number of parameters are used which correspond with the symptoms, exercise capacity, and right ventricular function not only initially at the time of diagnosis, but also during follow-up. In testing novel drugs for the treatment of PAH, major emphasis is currently placed on affecting patient prognosis. Therefore, even in this rare disease, there are efforts to design long-term studies with relatively high numbers of patients the goal of which is not only to show an effect on exercise capacity, haemodynamics, and functional class, but particularly on morbidity and mortality.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, patient prognosis, disease progression.

## Úvod

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením krevního tlaku v plicnici. Provází široké spektrum stavů od běžných onemocnění srdce a plic až po relativně vzácně se vyskytující primární postižení plicních cév.

Klinický zájem o onemocnění plicní cirkulace byl až do druhé poloviny 20. století nevelký a nedostupnost účinné terapie napomohla další marginalizaci této problematiky. Za určitým probuzením zájmu stál až zvýšený výskyt primární plicní hypertenze (dnes označovaná jako plicní

arteriální hypertenze) v 60. a 70. letech 20. století v souvislosti s užíváním některých anorektik. Tato situace byla popudem k pořádání prvního světového sympozia o plicní cirkulaci pod záštitou Světové zdravotnické organizace v roce 1973 v Ženevě. V následujících desetiletích byly zaznamenány významné pokroky v poznání patofyziologie plicní hypertenze, včetně genetiky.

Plicní arteriální hypertenze (PAH) představuje nejméně častou skupinu plicní hypertenze. Do této skupiny je řazena především idiopatická PAH, u níž dosud neznáme vyvolávající faktor.

U hereditární formy rovněž vyvolávající faktor není znám. Onemocnění se však dává do souvislosti s mutací genů pro receptory některých růstových faktorů. Dále patří do skupiny PAH řada stavů, kde je vyvolávajícím faktorem systémové onemocnění pojiva, vrozená zkratová srdeční vada, portální hypertenze, abúzus anorektik nebo HIV infekce. Ze skupiny PAH jsou v poslední době vyčleňovány stavy spojené s postižením venul nebo plicních kapilár (plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza) a perzistující plicní hypertenze novorozenců (1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D., pavel.jansa@vfn.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK

Centrum pro plicní hypertenzi, U nemocnice 2, 128 02 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(3, Suppl. A): 26–29

V léčbě PAH se stala standardním přístupem specifická farmakoterapie, která nyní zahrnuje léčbu blokátory kalciových kanálů u pacientů se zachovalou vazoreaktivitou, u ostatních prostanoidy a agonisty prostacyklinových receptorů, antagonisty endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulatory solubilní guanylátcyklázy a nefarmakologickou léčbu (balonková atriální septostomie, transplantace plic).

Podle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské respirační společnosti je horní hranicí normy středního tlaku v plicnici 20 mmHg. Plicní hypertenze je hemodynamicky definována zvýšením středního tlaku v plicnici  $\geq 25$  mmHg. Hodnoty 21–24 mmHg se označují za hraniční a pravděpodobně v některých situacích jejich nález představuje významný rizikový faktor progresu do plicní hypertenze. Právě tato skutečnost je příčinou diskuzí, které se v poslední době o definici plicní hypertenze vedou a zřejmě směřují k označení plicní hypertenze jako zvýšení středního tlaku v plicnici  $> 20$  mmHg, a prekapilární plicní hypertenze jako zvýšení středního tlaku v plicnici  $> 20$  mmHg a současně zvýšení plicní cévní rezistence  $\geq 3$  Woodovy jednotky při normálním tlaku v zaklínění ( $\leq 15$  mmHg).

## Ukazatelé prognózy u plicní arteriální hypertenze

Neléčená PAH je progredující onemocněním s velmi nepříznivou prognózou. Medián přežití neléčené idiopatické PAH je kolem tří let, u PAH asociované se systémovými onemocněními pojiiva může být prognóza ještě závažnější. Naopak lepší prognózu pozorujeme u nemocných s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou, zejména u Eisenmengerova syndromu.

K neovlivnitelným parametrům spojeným s prognózou patří pohlaví (horší prognózu mají muži, zejména starší než 60 let), dále etiologie PAH (vyšší mortalita je široce dokumentována u nemocných s PAH asociovanou se systémovou sklerodermií ve srovnání s idiopatickou PAH, u pacientů s mutací v genu pro BMPR2, kteří ve srovnání s pacienty s idiopatickou PAH mají typicky vyšší tlak v plicnici, nižší srdeční index, vyšší plicní cévní rezistenci a horší prognózu).

V klinickém stavu jsou s horší prognózou spojeny známky pravostranného srdečního selhání a synkopy, zejména vyskytují-li se již při malé námaze.

Hodnocení funkční třídy podle NYHA nebo WHO (modifikovaná NYHA klasifikace pro nemocné s plicní hypertenzí) představuje sice hrubý, ale významný nástroj určující prognózu u nemocných s kardiálním postižením. NYHA/WHO funkční klasifikace je však zatížena skutečností, že se opírá o symptomy popsané pacientem. Subjektivní vnímání symptomů může být u různých pacientů odlišné a zkreslující. Navíc významná část pacientů je stále diagnostikována ve funkční třídě III. Pak se šíře již tak hrubé klasifikace z hlediska hodnocení dopadu terapie významně zužuje.

Vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí rovněž koresponduje s prognózou. Různé práce ukazují, že vzdálenost vyšší než 380–440 m je spojena s lepším přežíváním. Naopak vzdálenost pod 165 je spojena jednoznačně s výrazně zhoršeným přežíváním. Tento jednoduchý zátěžový test je pro svou jednoduchost dobrým nástrojem pro rutinní klinickou praxi, jeho výsledek však kolísá při opakovaném provádění v nevelkém časovém odstupu, navíc se vyznačuje stropovým efektem u méně symptomatických pacientů (dobrá výchozí hodnota se vlivem terapie obtížně významně dále zlepšuje) a především jeho zlepšení nekoresponduje s ovlivněním prognózy. Naopak zhoršení vzdálenosti o 15 % a více předurčuje horší prognózu.

Parametry stanovované při spiroergometrii (maximální minutová spotřeba kyslíku –  $\text{VO}_2\text{max}$ , anaerobní práh) jsou rovněž spojeny s prognózou nemocných s PAH. Maximální minutová spotřeba kyslíku  $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  ukazuje na horší prognózu. Velká pozornost se věnuje také ventilačnímu ekvivalentu pro oxid uhličitý. Nadměrná ventilace vyjádřená poměrem  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  (poměr ventilace a výdeje oxidu uhličitého) je negativním prognostickým ukazatelem.

K jednoduchým echokardiografickým parametrům ukazujícím na prognózu patří TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), hodnoty pod 18 mm jsou prognosticky závažné, dále plocha pravé síně (s horší prognózou je spojena plocha nad  $18 \text{ cm}^2$ ) a přítomnost perikardiálního výpotku.

Z parametrů zjišťovaných při magnetické rezonanci je nejčastěji jako prognostický ukazatel používána ejekční frakce pravé komory. Hodnoty pod 35 % jsou spojeny s nepříznivou prognózou.

Pravostranná srdeční katetrizace představuje u PAH zlatý diagnostický standard. Z parametrů

stanovovaných při tomto vyšetření je s nepříznivou prognózou spojena vysoká hodnota tlaku v pravé síni, nízká saturace smíšené žilní krve kyslíkem a nízký srdeční index iniciálně, případně zhoršení těchto ukazatelů v průběhu sledování.

## Riziková stratifikace nemocných s PAH v době stanovení diagnózy

V současnosti existuje rozsáhlá evidence o reálných populacích nemocných s PAH díky řadě publikovaných dat z registrů. Umožňují na základě sledování vývoje onemocnění vytvářet modely k určení rizikového skóre. Prvním takovým registrem je NIH registr, který zařazoval pacienty od roku 1981, tedy v době, kdy nebyla dostupná současná specifická léčba. Riziková stratifikace v době dostupnosti specifické léčby PAH vychází především ze dvou velkých registrů, z francouzského národního registru, který zařazoval pacienty od roku 2002, a z registru REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management), kam byli zařazováni pacienti od roku 2006.

Francouzský registr identifikoval jako nezávislé prognostické ukazatele v době stanovení diagnózy především pohlaví, vzdálenost dosaženou v testu šestiminutovou chůzí a srdeční výdej (2). Parametry byly validovány s cílem určit prognózu v době stanovení diagnózy, nikoli během jednotlivých následných kontrol.

Prediktivní model na základě dat z registru REVEAL identifikuje řadu parametrů, které jsou spojeny s rizikem mortality (funkční třída, hemodynamické parametry, echokardiografické parametry a další). Komplexní prediktivní model byl zjednodušen do jednoduchého REVEAL kalkulátoru (zahrnuje funkční třídu podle NYHA, typ PAH, renální funkce, věk, systémový tlak, tepovou frekvenci, vzdálenost v testu šestiminutovou chůzí, hladinu BNP, přítomnost perikardiálního výpotku, difúzní kapacitu plic pro CO, tlak v pravé síni a plicní cévní rezistenci), který v běžné klinické praxi umožňuje stratifikovat nemocné podle rizika v době stanovení diagnózy (3).

Současné ESC/ERS doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze ukazují, jak odhadnout riziko nemocných s PAH v době stanovení diagnózy na základě třech skupin parametrů, které zahrnují symptomy (funkční třída, rychlost progresu symptomů, přítomnost synkop), zátěžové parametry (test šestiminutovou

**Tab. 1.** Riziková stratifikace u plicní arteriální hypertenze na základě iniciálních parametrů

Prognostické parametry	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Klinické známky pravostranného srdečního selhání	Nepřítomny	Nepřítomny	Přítomny
Progrese symptomů	Ne	Pomalá	Rychlá
Synkopa	Ne	Občasná	Opakovaná
Funkční třída (NYHA)	I, II	III	IV
Vzdálenost při 6MWT	> 440 m	165–440 m	< 165 m
Spiroergometrie	VO <sub>2</sub> max > 15 ml/min/kg (> 65 % norm.) VE/VCO <sub>2</sub> < 36	VO <sub>2</sub> max 11–15 ml/min/kg (35–65 % norm.) VE/VCO <sub>2</sub> 36–44,9	VO <sub>2</sub> max < 11 ml/min/kg (< 35 % norm.) VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
Koncentrace natriuretických peptidů v plazmě	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1 400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1 400 ng/l
Zobrazovací metody (ECHO, CMR)	Plocha PS < 18 cm <sup>2</sup> Bez perikardiálního výpotku	Plocha PS < 18–26 cm <sup>2</sup> Žádný nebo minimální perikardiální výpotek	Plocha PS > 26 cm <sup>2</sup> Perikardiální výpotek
Hemodynamika	Tlak v PS < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	Tlak v PS 8–14 mmHg CI 2–2,4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65 %	Tlak v PS > 14 mmHg CI < 2 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60 %

6MWT – test šestiminutovou chůzí; BNP – natriuretický peptid typu B; CI (cardiac index) – srdeční index; CMR (Cardiac Magnetic Resonance) – vyšetření srdce magnetickou rezonancí; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; PS – pravá síň; SvO<sub>2</sub> (mixed venous oxygen saturation) – saturace smíšené žilní krve kyslíkem; VE/VCO<sub>2</sub> – ventilační ekvivalenty pro oxid uhličitý; VO<sub>2</sub> – spotřeba kyslíku; WHO (World Health Organization) – Světová zdravotnická organizace

chůzí, spiroergometrie) a funkce pravé komory (natriuretické peptidy, echokardiografické a hemodynamické parametry). Tak lze nemocné rozdělit na pacienty s nízkým rizikem (odhadované roční riziko úmrtí < 5 %), středním (odhadované roční riziko úmrtí 5–10 %) a vysokým rizikem (odhadované roční riziko úmrtí > 10 %) (tabulka 1).

## Riziková stratifikace nemocných s PAH v průběhu léčby

Dosud užívané modely ke stratifikaci rizika vycházely z hodnocení v době stanovení diagnózy, nebyly validovány pro odhad rizika během léčby, navíc vyžadují parametry z invazivního hemodynamického vyšetření.

Na souboru 530 incidentních pacientů s PAH ze švédského registru autoři dokumentovali, že vstupně užitý model pro stratifikaci rizika nemocných lze také využít pro odhad prognózy během následných kontrol (4).

Na základě hodnocení pěti ukazatelů (funkční třída, vzdálenost dosažená při testu šestiminutovou chůzí, natriuretické peptidy, echokardiografické a katetrizační parametry) byli nemocní rozděleni do skupiny s nízkým, středním a vysokým rizikem. Jednoleté, tříleté a pětileté přežití činilo v první skupině 99 %, 95 %, 85 %, ve druhé skupině 83 %, 67 %, 52 % a ve třetí skupině 74 %, 51 %, 35 %. Při použití stejných parametrů k rizikové stratifikaci během časné kontroly bylo dosaženo přesnější

predikce prognózy než při stratifikaci rizika v době diagnózy. Jednoleté, tříleté a pětileté přežití činilo v první skupině 99 %, 97 %, 92 %, ve druhé skupině 91 %, 73 %, 56 % a ve třetí skupině 70 %, 25 %, 6 %. U nemocných, kteří dosáhli zlepšení do nízkorizikové skupiny, bylo přežití srovnatelné jako u těch, kteří byli jako nízkoriziková stratifikováni iniciálně. Naopak v případě nemocných zhoršených do skupiny se středním a vysokým rizikem byla prognóza horší ve srovnání s těmi, kteří byli do těchto skupin kategorizováni v době stanovení léčby a dále zůstali stabilní.

## Simplifikovaný model pro stratifikaci rizika PAH

Jedním z významných limitů prediktivního modelu vycházejícího z registru REVEAL je vysoký počet parametrů, z nichž některé nejsou vždy k dispozici, zejména při sledování v průběhu léčby.

Na základě analýzy dat nemocných s nově diagnostikovanou idiopatickou PAH, kteří byli zařazeni do francouzského registru, byl navržen model zahrnující čtyři kritéria nízkého rizika v době stanovení diagnózy (WHO/NYHA třída I nebo II, vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí > 440 m, tlak v pravé síni < 8 mmHg a srdeční index ≥ 2,5 L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>). Invazivně získané parametry (tlak v pravé síni a srdeční index) lze nahradit hladinou na-

**Tab. 2.** Parametry simplifikovaného neinvazivního modelu pro stratifikaci rizika plicní arteriální hypertenze při stanovení diagnózy a během sledování

Parametr	Nízké riziko	Vysoké riziko
Funkční třída	NYHA I, II	NYHA III, IV
Vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí	> 440 m	≤ 440 m
BNP	< 50 ng·L <sup>-1</sup>	≥ 50 ng·L <sup>-1</sup>
NT-proBNP	< 300 ng·L <sup>-1</sup>	≥ 300 ng·L <sup>-1</sup>

triuretických peptidů (BNP < 50 ng·L<sup>-1</sup> nebo N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) < 300 ng·L<sup>-1</sup>). Výsledné rizikové skóre je pak rovno součtu bodů za jednotlivé parametry (nízkoriziková hodnota 1 bod, vysoce riziková hodnota 0 bodů). Ideální rizikový profil mají pacienti se 4 body, při použití neinvazivního modelu (WHO/NYHA třída, šestiminutová chůze, natriuretické peptidy) 3 body (tabulka 2) (5).

## Terapeutické možnosti ovlivnění progrese onemocnění

Cílem terapeutických snah je udržení nízkorizikového profilu, je-li přítomen v době stanovení diagnózy PAH, nebo jeho dosažení při léčbě, pokud byl nemocný diagnostikován jako pacient se středním nebo vysokým rizikem.

Většina specifických léků dnes užívaných v terapii PAH (prostanoidy, antagonisté receptů pro endothelin, inhibitory fosfodiesterázy 5) byla zaregistrována nikoli na základě jejich schopnosti významněji redukovat tlak v plicnici, ale díky potenciálu zlepšit funkční zdatnost při testu šestiminutovou chůzí během 12–16 týdnů o 3–17 % (průměrně o 40 m) výchozích hodnot v přísně selektované populaci (6). To pochopitelně nepřináší žádnou informaci o možnosti přípravku omezit progresi nebo dokonce navodit regresi onemocnění. Řada pacientů zůstává především při léčbě monoterapií v klinickém stadiu NYHA III a IV. To je samo o sobě spojeno se značně nepříznivou prognózou. Ovlivnění mortality při specifické léčbě je proto vysoce naléhavou otázkou. Pro krátkost trvání těchto randomizovaných klinických studií se specifickou léčbou není odpověď na tuto otázku na základě jejich analýzy až na vzácné výjimky možná.

Délka randomizovaných klinických studií s farmaky u PAH není jediným významným limitem. K dalším patří typicky relativně malý studovaný soubor (tento limit je však pochopitelný u vzácně se vyskytujícího onemocnění) a užití

změny funkční zdatnosti posuzované pomocí vzdálenosti dosažené při testu šestiminutovou chůzí jako primárního cílového ukazatele.

Ve snaze demonstrovat efekt léčby nejen na ovlivnění symptomů a zátěžové kapacity, ale také na prognózu onemocnění, jsou dnes klinické studie u PAH koncipovány jako morbidimortalitní. Ty se vyznačují vyšším počtem pacientů, delší dobou sledování a primárním cílovým ukazatelem korespondujícím s prognózou choroby (složený ukazatel definovaný jako čas od zahájení léčby do první události představující úmrtí nebo zhoršení PAH nebo nutnost eskalace léčby). Takto byl nedávno testován antagonist receptorů pro endothelin macitentan ve studii SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) nebo perorální agonista prostacyklinového receptoru selexipag ve studii GRIPHON (Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) Receptor

agonist In Pulmonary arterial Hypertension) (7, 8).

Současné doporučené postupy indikují u pacientů se zachovalou vazoreaktivitou léčbu vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů za pečlivé monitorace trvání příznivé odpovědi na tuto terapii. Nemocné bez zachovalé vazoreaktivity diagnostikované v nízkém a středním riziku je doporučeno léčit iniciálně perorální dvoukombinací specifické léčby. U nemocných diagnostikovaných ve vysokém riziku je iniciálně indikována kombinační léčba včetně léčby parenterálními prostanoidy. Podobně mají být léčeni pacienti iniciálně v nízkém nebo středním riziku, kteří na základě opakovaného stanovení rizika během sledování při léčbě vykazují známky progresu do vyššího rizika.

U všech pacientů léčených trojkombinací by mělo být zvaženo zařazení na čekací listinu k transplantaci plic (9).

## Závěr

Přes veškerý pokrok na poli patofyziologie a terapie PAH patří toto onemocnění nadále mezi nevyléčitelná. Navíc řada pacientů zůstává i přes kombinační léčbu v pokročilém klinickém stadiu nebo se může do tohoto stadia v důsledku progresu choroby zhoršit. To je spojeno se značně nepříznivou prognózou. Hodnocení a ovlivnění rizikového profilu choroby je pak legitimní a vysoce naléhavou otázkou. Jednoduchá skórovací schémata založená na hodnocení funkčních a zátěžových parametrů spolu s parametry popisujícími funkci pravé komory se ukazují jako validní nejen k odhadu prognózy v době stanovení diagnózy, ale i v průběhu léčby. U nově registrovaných léků u PAH je snaha doložit již v randomizovaných klinických studiích konstruovaných jako morbidimortalitní, že specifická léčba PAH ovlivňuje prognózu nemocných díky ovlivnění progresu základní choroby.

## LITERATURA

1. Galiè 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(4): 903–975.
2. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555.
3. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications

- of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 356–361.
4. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(47): 4175–4181.
5. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
6. Hoeper MM, Pudit RJ, Peacock A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. Clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 48S–55S.
7. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818.
8. Sitbon O, Channick R, Chin MK, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–2533.
9. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1801889.