

Kardiologie 2016 · 10:211–221
 DOI 10.1007/s12181-016-0068-2
 Online publiziert: 20. Juli 2016
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
 - Herz- und Kreislau fforschung e.V.
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg
 - all rights reserved 2016



S. Rosenkranz¹ · S. Baldus¹ · E. Grünig² · H. Klose³ · C. Opitz⁴ · M. M. Hoeper⁵

¹ Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

² Zentrum für pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³ Abt. für Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

⁴ Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Kardiologie, DRK-Kliniken Berlin Westend, Berlin, Deutschland

⁵ Klinik für Pneumologie und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie

Einleitung

Dank der Entwicklung neuer Wirkstoffe, der Etablierung effizienter Therapiekonzepte und der Ergebnisse wegweisender Studien konnten während der letzten Jahre erhebliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie (PH) und insbesondere der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) erzielt werden, die in den gemeinsamen neuen Leitlinien 2015 der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Respiratory Society* (ERS) Berücksichtigung finden. In der neuen Version, die auch von der *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPC) und der *International Society for Heart & Lung Transplantation* (ISHLT) gebilligt und übernommen wurde, finden sich wichtige Neuerungen hinsichtlich hämodynamischer Definitionen, klinischer Klassifikation sowie zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf PH. Zudem sind die Empfehlungen zur Risikostratifizierung und Therapie der PAH grundlegend überarbeitet worden und neue Aspekte zu anderen PH-Formen sowie zu spezialisierten Expertenzentren wurden hinzugefügt [1, 2]. Einige dieser Neuerungen basieren auf

den Empfehlungen des 5th *World Symposium on Pulmonary Hypertension* 2013 in Nizza [3]. Hier wird über bedeutsame Änderungen gegenüber der vorpublizierten Version der ESC/ERS-Leitlinien zur PH aus dem Jahre 2009 informiert [4].

Modifizierte hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie

Grundsätzlich ist die PH weiterhin definiert durch eine Erhöhung des invasiv per Rechtsherzkatheter (RHK) gemessenen pulmonal arteriellen Mitteldrucks (PAPm) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe und nach hämodynamischen Kriterien wird eine präkapilläre von einer postkapillären Form der PH abgegrenzt (Tab. 1; [5]). Die *pulmonal arterielle Hypertonie* (PAH) ist hämodynamisch durch das Vorliegen einer präkapillären PH charakterisiert, definiert durch einen PAPm ≥ 25 mmHg und einen pulmonal arteriellen Wedge-Druck (PAWP) ≤ 15 mmHg. Darüber hinaus wurde der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) mit einem Grenzwert >3 Wood-Einheiten (WE) neu in die hämodynamische Definition der PAH aufgenommen. Für die hämodynamische Definition der postkapillären PH wurden die Begriffe „passive PH“ sowie „reaktive“ bzw. „out-of-proportion PH“ verworfen. Stattdes-

sen wurden eine neue Subklassifikation und neue Parameter eingeführt. Je nach diastolischem Druckgradienten (DPG) oder PVR wird nun zwischen *isoliert postkapillärer PH* (Ipc-PH) und *kombiniert post- und präkapillärer PH* (Cpc-PH) unterschieden (Tab. 1; [6, 7]). Da es anhand der derzeit vorliegenden Daten weiterhin nicht möglich ist, einen Grenzbereich festzulegen, ab dem ein Anstieg des PAPm oder des PVR unter Belastung als pathologisch gilt, kann eine „PH bei Belastung“ nicht definiert werden und ein solcher Begriff sollte nicht verwendet werden.

Kommentar: Die Unterscheidung zwischen Ipc-PH und Cpc-PH ist jedoch problematisch, da Patienten, die nur eines der beiden in Tab. 1 genannten Kriterien erfüllen, nicht eindeutig zugeordnet werden können. Vor dem Hintergrund einer konservativen Definition sollte die Cpc-PH derzeit durch einen DPG ≥ 7 mmHg und einen PVR > 3 WE definiert sein, während für die Ipc-PH ein DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WE gelten sollte. Dies bedarf jedoch einer weitergehenden Klärung.

Aktualisierte klinische Klassifikation

Die klinische Klassifikation der PH kategorisiert multiple klinische Krankheits-

Stephan Baldus (Köln) für die Kommission für Klinische Kardiologie der DGK.

Tab. 1 Häodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie (mod. nach [1, 2])

Definitionen	Charakteristika ^a	Klinische Gruppe(n) ^b
PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg	Alle
Präkapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg	1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungenerkrankungen 4. Chronisch thromboembolische PH 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH infolge von Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Isoliert postkapilläre PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg und/oder PVR $\leq$ 3 WE ^c	
Kombiniert postkapilläre und präkapilläre PH (Cpc-PH)	DPG $\geq$ 7 mmHg und/oder PVR $>$ 3 WE ^c	

^a *HZV* Herzzeitvolumen, *DPG* diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP – PAWP), *PAWP* pulmonal arterieller Wedge-Druck, *PVR* pulmonal vaskulärer Widerstand, *WE* Wood-Einheiten
^b Alle Werte werden in Ruhe gemessen
^c Gemäß **Tab. 2**
^d Wood-Einheiten werden dyn.sek/cm-5 vorgezogen

bilder mit ähnlichem klinischen Erscheinungsbild, pathologischen/häodynamischen Charakteristika und Behandlungsstrategien in fünf Gruppen (**Tab. 2**). In der aktualisierten Version wurden auch neue Befunde bei Kindern berücksichtigt, sodass nun eine detaillierte Klassifikation vorliegt, die sowohl für erwachsene als auch für pädiatrische Patienten gültig ist. Folgende weitere Veränderungen wurden vorgenommen:

- Kürzlich identifizierte Genmutationen wurden in der HPAH-Subgruppe der klinischen Gruppe 1 (PAH) hinzugenommen.
- Die mit einer chronisch hämolytischen Anämie assoziierte präkapilläre PH unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht von anderen Formen der PAH und wurde daher von Gruppe 1 (PAH) in Gruppe 5 (unklare und/oder multifaktorielle Mechanismen) reklassifiziert.
- Gruppe 1' (pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose) wurde erweitert und beinhaltet nun idiopathische, hereditäre, medikamenten-, toxin- und bestrahlungsinduzierte sowie assoziierte Formen.
- Die persistierende PH des Neugeborenen (PPHN) wird nun als eigenständige Gruppe 1'' kategorisiert.

- Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen) wurde um pädiatrische Herzerkrankungen wie kongenitale oder erworbene Ein- oder Ausflusstrakt-Obstruktionen des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathien sowie Pulmonalvenenstenosen erweitert.
- Gruppe 4 (CTEPH) wurde um „andere Pulmonalarterien (PA)-Obstruktionen“ erweitert (pulmonales Angiosarkom, andere intravaskuläre Tumoren, Arteriitis, kongenitale Pulmonalarterienstenose und Parasiten).
- Die PAH in Verbindung mit kongenitalen Herzvitien wird nunmehr nach einer separaten klinischen Klassifikation eingeteilt (siehe Originalleitlinien).

Diagnostisches Vorgehen und neuer diagnostischer Algorithmus

Im klinischen Alltag ist die PH ein häufiges Phänomen, welches meist als Folge chronischer Linksherz- und/oder Lungenerkrankungen auftritt. Die PAH ist demgegenüber eine relativ seltene Erkrankung der kleinen Widerstandsgefäße der Lunge, zu deren Behandlung gezielte Therapien zugelassen sind. Die korrekte Diagnosestellung und Klassifikation sowie die Ermittlung des funktionellen sowie häodynamisch-

en Schweregrades sind nicht trivial und erfordern eine umfangreiche Diagnostik unter Verwendung zahlreicher Verfahren. Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen sind in dem überarbeiteten diagnostischen Algorithmus zusammengefasst (**Abb. 1**), in dem die Bedeutung von PH-Expertenzentren hervorgehoben wird. Die Strategie zielt darauf ab, zunächst die häufigeren Formen der PH zu identifizieren (Gruppe 2, Linksherzerkrankungen; Gruppe 3, Lungenerkrankungen) und fokussiert dann auf der Unterscheidung zwischen CTEPH und den verschiedenen Formen der PAH.

Die diagnostische Abklärung basiert in der Regel auf dem klinischen Verdacht auf eine PH und einem echokardiographischen Befund, der mit einer PH vereinbar ist. Die neuen ESC/ERS-Leitlinien empfehlen nun eine Graduierung der echokardiographischen *Wahrscheinlichkeit* für das Vorliegen einer PH als hoch, intermediär oder niedrig, basierend auf der maximalen Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) in Ruhe und dem Vorliegen weiterer echokardiographischer Variablen, die auf eine PH hinweisen (auf Ebene der Ventrikel, der Pulmonalarterie sowie der Vena cava inferior bzw. des rechten Vorhofs). Die Interpretation der echokardiographischen Befunde, in Zusammenschau mit dem klinischen Kontext, entscheidet über das weitere diagnostische Vorgehen sowie die Indikation zur Herzkatheteruntersuchung.

Bei Verdacht auf PAH oder CTEPH sowie bei Hinweisen auf eine schwere PH in Verbindung mit einer Linksherz- oder Lungenerkrankung wird die Vorstellung des Patienten in einem spezialisierten PH-Expertenzentrum empfohlen. Bei jeder schweren PH sollte die *Ventilations-Perfusions-Szintigraphie* (V/Q-Scan) Bestandteil der initialen diagnostischen Abklärung sein. Sie bleibt die Methode der Wahl zum Ausschluss einer CTEPH und ist der CT-Angiographie überlegen. Sensitivität und Spezifität des V/Q-Scans betragen 90–100 % bzw. 94–100 %, sodass ein normaler Perfusionsbefund eine CTEPH mit hinreichender Sicherheit ausschließt [8].

Zur Bestätigung der Diagnose PH sowie zur ätiologischen Abklärung

und Ermittlung des hämodynamischen Schweregrades ist die *Rechtsherzkatheteruntersuchung* (RHK) erforderlich. Der RHK findet zudem zur Beurteilung des Therapieansprechens und zur Risikostratifizierung bei medikamentöser PAH-Therapie Anwendung.

Kommentar: Die Untersuchung ist technisch anspruchsvoll und sollte grundsätzlich nur in Zentren durchgeführt werden, die umfangreiche Erfahrungen in der Diagnostik und Therapie der PH besitzen. In erfahrenen Zentren ist die Komplikationsrate niedrig (Morbidität 1,1 %, Mortalität 0,055 %) [9]. Die Messung folgender Parameter ist bei einer RHK obligat: rechtsatrialer Druck, PAP, PAWP (soweit technisch möglich, ggf. LVEDP), Herzzeitvolumen (Thermodilution oder Fick'sches Prinzip mit gemessener O₂-Aufnahme, tabellarische O₂-Aufnahme nicht hinreichend zuverlässig) sowie gemischt venöse Sauerstoffsättigung. Für Deutschland wurden detaillierte Empfehlungen zur Rechtsherzkatheterdiagnostik bei PH publiziert [10].

Der pulmonale *Vasoreagibilitätstest* im Rahmen der RHK dient der Identifizierung von PAH-Patienten, die effektiv und sicher mit Kalziumantagonisten behandelt werden können. Als Testsubstanzen werden in Deutschland überwiegend inhalatives Stickstoffmonoxid (NO; 20 ppm) oder inhalatives Iloprost (5 µg inhalativ) eingesetzt [11]. Kriterien für ein positives Ansprechen (Responder) sind eine Reduktion des PAPm um ≥10 mmHg und auf einen Absolutwert ≤40 mmHg bei unverändertem oder gesteigertem Herzzeitvolumen [12, 13].

Kommentar: Neu ist die Empfehlung, diesen Test nur noch bei Patienten mit IPAH und verwandten Formen durchzuführen, nicht aber bei den assoziierten Formen der PAH und schon gar nicht bei Patienten mit anderen Formen der PH. In Zusammenhang mit dem Vasoreagibilitätstest und den daraus resultierenden therapeutischen Entscheidungen werden nach wie vor viele Fehler gemacht. Daher empfehlen die Leitlinien, diese Untersuchung ausschließlich an Expertenzentren durchführen zu lassen.

Kardiologie 2016 · 10:211–221 DOI 10.1007/s12181-016-0068-2
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2016

S. Rosenkranz · S. Baldus · E. Grünig · H. Klose · C. Opitz · M. M. Hoeper

Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie

Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist ein häufiges Phänomen, das unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einhergeht. Dank der Ergebnisse wegweisender Studien konnten in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der PH, und insbesondere der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), erzielt werden. Zahlreiche neue Daten wurden bei der Aktualisierung der gemeinsamen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie im Jahr 2015 berücksichtigt. Die aktualisierte Version beinhaltet wichtige Neuerungen hinsichtlich hämodynamischer Definitionen und der klinischen Klassifikation der PH. Darüber hinaus wurden die Empfehlungen und Algorithmen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf PH sowie zur Risikostratifizierung und

Therapie der PAH grundlegend überarbeitet, unter Berücksichtigung neuer Medikamente und der Etablierung effizienter Therapiekonzepte wie der Kombinationstherapie. Schließlich beinhalten die neuen ESC/ERS-Leitlinien detaillierte Empfehlungen zum Management anderer PH-Formen wie der PH bei Linksherz- oder Lungenerkrankungen und der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie und definieren Kriterien für spezialisierte Expertenzentren. Dieser Kommentar fokussiert auf bedeutsame Änderungen gegenüber der vorpublizierten Version der ESC/ERS-Leitlinien zur PH aus dem Jahre 2009 und auf die praktische Implementierung der neuen Leitlinien in Deutschland.

Schlüsselwörter

Risikostratifizierung · Pulmonale Hypertonie · Diagnostik · Therapie · Algorithmen

Comment on the 2015 ESC/ERS guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a common phenomenon, which – independently from the underlying cause – is associated with a reduced life expectancy. Recently published landmark studies have led to substantial progress in the management of PH, particularly pulmonary arterial hypertension (PAH), and provided the basis for the updated recommendations of the 2015 joint guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The updated version includes important modifications with regards to hemodynamic definitions and the clinical classification of PH. Furthermore, the recommendations and algorithms for the diagnostic assessment of patients with suspected PH, risk stratification

and treatment of PAH were profoundly modified, introducing novel drugs and the establishment of improved treatment strategies, such as combination therapy. Finally, the new ESC/ERS guidelines provide formal recommendations for the management of other forms of PH, such as PH due to left heart or chronic lung disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and define criteria for specialized PH expert centres. This comment focusses on the most important changes compared to the previous version of the ESC/ERS guidelines published in 2009 and on the practical implementation of the new guidelines in Germany.

Keywords

Risk stratification · Pulmonary hypertension · Diagnosis · Therapy · Algorithms

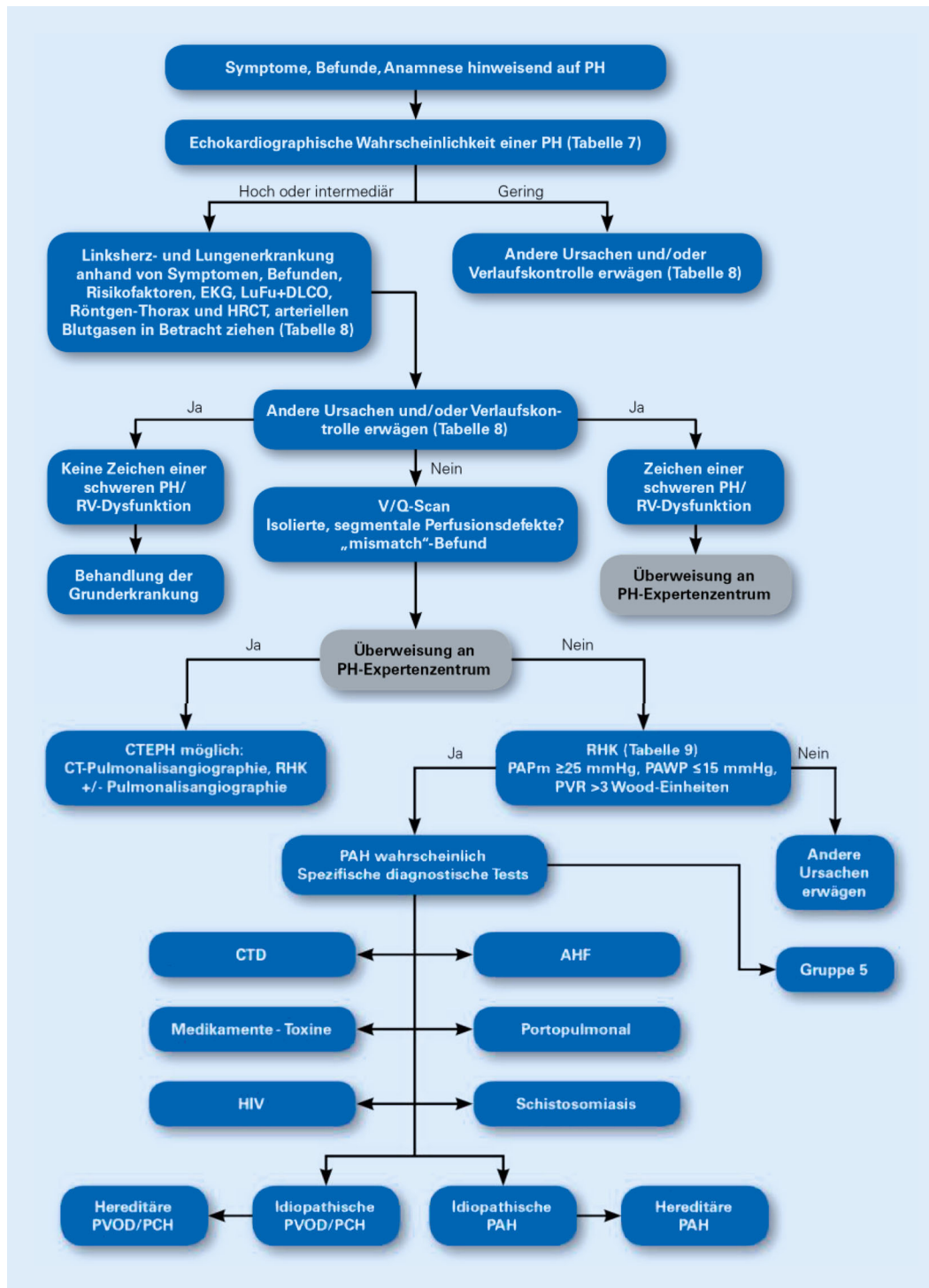


Abb. 1 ◀ Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen für eine PH (mod. nach [1, 2]). Mit der CT-Pulmonalisangiographie alleine könnte die Diagnose einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie übersehen werden. (AHF angeborene Herzfehler; CTD Bindegewbserkrankung; CTEPH chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; DLCO Kohlenmonoxidtransferfaktor; HIV humanes Immundefizienzvirus; HRCT hoch auflösendes CT; mPAP mittlerer pulmonal arterieller Druck; PA Pulmonalisangiographie; PAH pulmonal arterielle Hypertonie; PAWP pulmonal arterieller Verschlussdruck; PEA pulmonale Endarteriektomie; LuFu Lungenfunktions-test; PVOD/PCH pulmonale venookklusive Erkrankung/pulmonale kapilläre Hämangiomatose; PVR pulmonal vaskulärer Widerstand; RHK Rechtsherzkatheter; RV rechtsventrikulär; V/Q-Szintigraphie Ventilations-Perfusions-Szintigraphie)

Risikostratifizierung bei Patienten mit PAH

Die Einführung der Risikostratifizierung ist eine wesentliche Neuerung in den aktualisierten ESC/ERS-Leitlinien. Für PAH-Patienten wird eine regelmäßige Beurteilung in PH-Expertenzentren nachdrücklich empfohlen. Basierend auf

der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität werden Patienten nach eingehender Untersuchung in solche mit „niedrigem Risiko“ (<5 %), „intermediärem Risiko“ (5–10 %) oder „hohem Risiko“ (>10 %) eingestuft (Abb. 2). Zur Beurteilung des Schweregrades, der Krankheitsprogression und des individuellen Risikos ist eine umfassende Bewertung unter Einsatz

komplementärer Untersuchungsverfahren inklusive der funktionellen Klasse, Belastungstests, Laboruntersuchungen, Echokardiographie und RHK erforderlich, da keine Variable vorliegt, die isoliert angewendet ausreichend Informationen liefern kann. Die Bewertung sollte stets durch die integrative Beurteilung verschiedener Parameter erfolgen und ist

Tab. 2 Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (mod. nach [1, 2])

1. Pulmonal arterielle Hypertonie
1.1 Idiopathisch
1.2 Hereditär
1.2.1 BMPR2-Mutationen
1.2.2 Sonstige Mutationen
1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4 Assoziiert mit:
1.4.1 Bindegewbserkrankungen
1.4.2 Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV)
1.4.3 Portaler Hypertension
1.4.4 Angeborenen Herzfehlern
1.4.5 Schistosomiasis
1'. Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose
1'.1 Idiopathisch
1'.2 Hereditär
1'.2.1 EIF2AK4-Mutation
1'.2.2 Sonstige Mutationen
1'.3 Durch Medikamente, Toxine und Strahlung verursacht
1'.4 Assoziiert mit:
1'.4.1 Bindegewbserkrankungen
1'.4.2 HIV-Infektion
1''. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen
2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
2.3 Klappenerkrankungen
2.4 Angeborene/erworbene Linksherz-Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien
2.5 Angeborene/erworbene Pulmonalvenenstenose
3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster
3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7 Entwicklungsstörungen der Lunge
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterienobstruktionen
4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
4.2 Andere Pulmonalarterienobstruktionen
4.2.1 Angiosarkom
4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore
4.2.3 Arteriitis
4.2.4 Angeborene Pulmonalarterienstenose
4.2.5 Parasiten (Hydatidose)

hilfreich zur prognostischen Einschätzung sowie für Therapieentscheidungen. Das Gesamtziel der Behandlung von Patienten mit PAH ist es, den Status „geringes Risiko“ zu erreichen.

Kommentar: Hierbei ist zu bedenken, dass viele der genannten Kriterien noch einer prospektiven Validierung bedürfen. Die aufgeführten Grenzwerte liefern Anhaltspunkte, die im Kontext der jeweiligen klinischen Situation zu bewerten sind. Es gibt harte Variablen (z. B. Hämodynamik), die unabhängig von Alter, Art der PAH und Begleiterkrankungen prognostische Aussagen ermöglichen, aber auch weichere Faktoren, wie z. B. die 6-min-Gehstrecke, die aus vielfältigen Gründen beeinträchtigt sein kann und somit nur bedingt Rückschlüsse auf die Schwere der PAH zulässt. Genetische Untersuchungen können möglicherweise zur Risikostratifizierung beitragen und bei Familienmitgliedern von PAH-Patienten eine frühe Diagnosestellung ermöglichen.

Therapie der PAH und therapeutischer Algorithmus

Die Therapie der PAH hat sich seit Veröffentlichung der letzten Leitlinien erheblich weiterentwickelt. Grundsätzlich darf die Behandlung von PAH-Patienten nicht als pures Verschreiben von Medikamenten betrachtet werden. Vielmehr handelt es sich um eine komplexe Strategie, die auch eine Erstbeurteilung des Schweregrads sowie die anschließende Beurteilung des Therapieansprechens einschließt. Die Behandlung umfasst Allgemeinmaßnahmen und supportive Therapien, die Behandlung von vasoreaktiven Patienten mit hochdosierten Kalziumantagonisten sowie den Einsatz gezielter PAH-Medikamente als Mono- oder Kombinationstherapie. Die PAH bleibt jedoch eine unheilbare chronische Erkrankung, die einer konsequenten Therapie durch Experten bedarf. Ultima Ratio bleibt die Lungentransplantation.

Supportive Therapien. Diese umfassen z. B. Diuretika (I-C), Sauerstofflangzeittherapie (wenn $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$; I-C), Antikoagulation (IIb-C), Ausgleich einer Anämie/eines Eisenmangels (IIb-C), Influenza- und Pneumokokkenimpfungen

Tab. 2 Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (mod. nach [1, 2]) (Fortsetzung)

5.	Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1	Hämatologische Erkrankungen: chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2	Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose
5.3	Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4	Andere: pulmonale tumorbedingte thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen (mit/ohne Dialyse), segmentale pulmonale Hypertonie

(I-C) und betreutes körperliches Training in spezialisierten Einrichtungen (IIa-B).

Kommentar: Die Datenlage zur Antikoagulation bei PAH ist nach wie vor unzureichend. Prospektive, randomisierte Studien zu dieser Frage liegen nicht vor. Jüngste Registerdaten konnten für Patienten mit IPAH kein einheitliches Ergebnis zeigen [14, 15], sodass die Empfehlung für die Antikoagulation nun auf IIb (kann erwogen werden) zurückgestuft wurde. Bei assoziierten Formen der PAH, v. a. bei Bindegewbserkrankungen, scheint die Antikoagulation hingegen eher nachteilige Effekte zu haben, sodass sie nicht mehr empfohlen wird.

Hochdosierte Kalziumantagonisten bei „Vasorespondern“. Kalziumantagonisten werden ausdrücklich nur noch bei Patienten mit IPAH, HPAH oder medikamenteninduzierter PAH empfohlen, die die oben beschriebenen Responder-Kriterien erfüllen (I-C) [12, 13]. Die Therapie sollte nur in Zentren begonnen werden, die umfangreiche Erfahrungen mit PAH-Patienten haben, da eine nicht-indizierte Therapie mit Kalziumantagonisten fatale Konsequenzen haben kann. Nach Einleitung einer solchen Therapie wird eine engmaschige Nachbeobachtung mit vollständiger Beurteilung nach 3–4 Monaten Therapie (einschließlich RHK) empfohlen (I-C). Patienten, die unter einer Therapie mit hochdosierten Kalziumantagonisten im funktionellem Stadium WHO III oder IV verbleiben und keine merkliche hämodynamische Verbesserung (nahezu Normalisierung) aufweisen, sollten nicht dauerhaft mit Kalziumantagonisten, sondern mit PAH-

spezifischen Substanzen behandelt werden (I-C).

Gezielte PAH-Therapie. In Deutschland stehen mittlerweile zahlreiche Medikamente aus verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung. Diese umfassen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA; Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i; Sildenafil, Tadalafil), einen sGC-Stimulator (Riociguat) sowie Prostazyklin-Analoga (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil). Seit Veröffentlichung der letzten Leitlinien wurden mit Macitentan und Riociguat zwei neue Substanzen zugelassen [16, 17], mit dem Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten Selexipag steht eine weitere Substanz vor der Zulassung [18]. Für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit ist neben den Substanzen als solche auch ein verändertes Studiendesign zu berücksichtigen. So wurden Macitentan (SERAPHIN-Studie) und Selexipag (GRIPHON-Studie) jeweils in ereigniskontrollierten Studien mit einem kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätspunkt und langer Beobachtungsdauer untersucht [16, 18].

Kombinationstherapie. In den oben genannten Studien konnten auch wichtige Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Kombinationstherapien gewonnen werden. So zeigte sich in den Zulassungsstudien für Riociguat, Macitentan und Selexipag, dass der primäre Studienendpunkt nicht nur bei behandlungsnaiven Patienten, sondern auch bei solchen, die mit anderen Substanzklassen vorbehandelt waren, signifikant verbessert wurde [16–18]. Hierbei muss be-

tont werden, dass die Kombination aus PDE5i und sGC-Stimulatoren kontraindiziert ist [19]. Zudem konnte in der AMBITION-Studie gezeigt werden, dass eine initiale Kombinationstherapie mit einem ERA (Ambrisentan) und einem PDE5i (Tadalafil) bei therapienaiven Patienten mit PAH der jeweiligen Monotherapie überlegen war [20]. Die „hazard ratio“ für den kombinierten Morbiditäts-/Mortalitätspunkt („time to clinical failure“) betrug 0,50 (95 % CI 0,348–0,724; $p = 0,0002$).

Neuer Therapiealgorithmus. Der aktualisierte Therapiealgorithmus bezieht sich auf Patienten, bei denen die Diagnose PAH durch ein Expertenzentrum bestätigt wurde. Die im Rahmen von RCT generierte Evidenz für die einzelnen Therapien bezieht sich im Wesentlichen auf die IPAH, HPAH, medikamenteninduzierte PAH sowie PAH in Zusammenhang mit Bindegewbserkrankungen (CTD) oder angeborenen Herzfehlern (CHD). Neben Allgemeinmaßnahmen und supportiven Therapien folgt die Vasoreagibilitätstestung (nur IPAH, HPAH, medikamenteninduzierte PAH) zur Prüfung, ob Patienten von Kalziumantagonisten profitieren können. Nichtvasoreaktive Patienten werden mit gezielten PAH-Medikamenten behandelt, und zwar je nach individueller Risikokonstellation mit einer initialen Monotherapie, einer initialen oralen Kombinationstherapie oder einer initialen Kombinationstherapie inklusive parenteraler Prostanoiden. Bei nicht adäquatem Therapieansprechen erfolgt eine entsprechende Therapieeskalation. Bezüglich spezieller Aspekte bei einzelnen PAH-Subformen (z. B. PAH bei Bindegewbserkrankungen, PAH bei angeborenen Herzfehlern, HIV-assoziierte PAH, portopulmonale Hypertonie, PVOD, pädiatrische Patienten) wird auf die Originalleitlinien verwiesen [1, 2].

Kommentar: Die Wahl einer initialen Mono- bzw. Kombinationstherapie mit ERA und PDE5i bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH und niedrigem bzw. mittlerem Risiko bleibt eine Einzelfallentscheidung. Aufgrund der jetzt vorliegenden Daten sollte eine frühzeitige Kombinationstherapie bei Patienten mit gesicherter PAH jedoch stets erwo-

Prognoseparameter ^a (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	Geringes Risiko <5 %	Intermediäres Risiko 5–10 %	Hohes Risiko >10 %
Klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz	Nicht vorliegend	Nicht vorliegend	Vorliegend
Progression der Symptome	Nein	Langsam	Schnell
Synkope	Nein	Gelegentliche Synkopen ^b	Wiederholte Synkopen ^c
	I, II	III	IV
6MWT	>440 m	165–440 m	<165 m
Kardiopulmonaler Belastungstest (Spiroergometrie)	Höchstwert VO ₂ >15 ml/min/kg (>65 % pred.) VE/VCO ₂ -Slope < 36	Höchstwert VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65 % pred.) VE/VCO ₂ -Slope 36–44	Höchstwert VO ₂ <11 ml/min/kg (<35 % pred.) VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP/NTproBNP-Plasmaspiegel	BNP < 50 ng/l NTproBNP < 300 ng/ml	BNP < 50–300 ng/l NTproBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NTproBNP > 1400 ng/l
Bildgebung (Echokardiographie, cMRT)	RA-Fläche < 18 cm ² Kein Perikarderguss	RA-Fläche < 18–26 cm ² Kein oder minimaler Perikarderguss	RA-Fläche > 26 cm ² Perikarderguss
Hämodynamik	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 %

BNP Brain Natriuretic Peptide, CI Herzindex, SvO₂ gemischtenvenöse Sauerstoffsättigung, NT-proBNP N-terminales Pro Brain Natriuretic Peptide, pred. vorhergesagt, RA rechter Vorhof, RAP rechter Vorhofdruck, VO₂ Sauerstoffaufnahme, VE/VCO₂ Atemäquivalent für Kohlendioxid, WHO World Health Organization, 6MWT 6-Minuten-Gehtest

^aDie meisten der vorgeschlagenen Variablen und Höchstwerte basieren auf der Meinung von Experten. Sie können Informationen hinsichtlich der Prognose liefern und können für Therapieentscheidungen verwendet werden, die Anwendung beim einzelnen Patienten muss jedoch mit Bedacht erfolgen

^bGelegentliche Synkope während schneller oder schwerer Belastung oder gelegentliche orthostatische Synkope bei einem ansonsten stabilen Patienten

^cWiederholte Episoden einer Synkope, auch bei geringer oder regelmäßiger körperlicher Aktivität

Abb. 2 ▲ Risikostatifizierung bei pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) (mod. nach [1,2])

gen werden. Aktuelle Studien zeigen unter initialer Kombinationstherapie deutlich bessere Kurz- und Langzeiteffekte als unter Monotherapie [20]. Dies gilt auch und insbesondere für Patienten mit niedrigem Risiko (z. B. WHO-Funktionsklasse II). Gerade bei Patienten mit einer klassischen PAH (jüngeres Alter, keine relevanten Begleiterkrankungen) sollte eine initiale Kombinationstherapie daher immer ernsthaft in Betracht gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten mit schlechter Prognose, v. a. bei einer sklerodermieassoziierten PAH. Für Hochrisikopatienten wird eine initiale Kombinationstherapie unter Einbeziehung eines intravenösen oder subkutanen Prostazyklinanalogons eindeutig empfohlen.

Pulmonale Hypertonie aufgrund von Linksherzerkrankungen

Linksherzerkrankungen stellen die häufigste Ursache für eine PH dar. Zugrunde liegende Erkrankungen des linken Herzens sind Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), linksseitige Klappenerkrankungen sowie kongenitale oder erworbene Ein- oder Ausflusstrakt-Obstruktionen des linken Herzens, kongenitale Kardiomyopathien und Pulmonalvenenstenosen (Tab. 2). Unabhängig von der Ursache besitzt eine PH oder rechtsventrikuläre Dysfunktion prognostische Bedeutung. Hämodyna-

misch besteht meist eine postkapilläre PH (PAWP > 15 mmHg), ein normaler PAWP schließt eine Linksherzerkrankung aber nicht aus, insbesondere bei diuretisch vorbehandelten Patienten. Nach der neuen Klassifikation der postkapillären PH wird je nach diastolischem Druckgradienten (DPG) oder PVR zwischen isoliert postkapillärer PH (Ipc-PH) und kombiniert post- und präkapillärer PH (Cpc-PH) unterschieden (Tab. 1). Der Einsatz gezielter PAH-Medikamente bei PH-LHD wird in den ESC/ERS-Leitlinien grundsätzlich nicht empfohlen (III-C). Im Vordergrund steht die Therapie der Linksherzerkrankung. Jedoch sind bei Patienten mit PH-LHD und schwerer präkapillärer Komponente mit hohem DPG und/oder hohem PVR individuelle Therapieentscheidungen an PH-Expertenzentren notwendig (IIa-C).

Kommentar: Bei Patienten mit HFpEF und schwerer PH kann die Unterscheidung zwischen einer PH als Folge der HFpEF oder einer PAH zusätzlich zu einer HFpEF schwierig sein. Diese Abklärung sowie die Entscheidung hinsichtlich einer gezielten Therapie ist Aufgabe spezialisierter Zentren (s. Abb. 1). Die therapeutische Konsequenz der neuen Subklassifizierung (Ipc-PH versus Cpc-PH) ist bisher nicht klar. Detaillierte Informationen zur PH in Verbindung mit Linksherzerkrankungen sind einem speziellen Begleitartikel zu dieser Thematik zu entnehmen [7].

Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen

Sowohl die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als auch interstitielle Lungenerkrankungen wie die idiopathische Lungenfibrose (IPF) sowie die kombinierte Lungenfibrose und -emphysem (CPFE) gehen häufig mit einer PH einher [21]. Diese ist jedoch zumeist milde ausgeprägt und Nutzen und Sicherheit gezielter PAH-Therapie sind nicht belegt (III-C). In den neuen ESC/ERS-Leitlinien wird eine schwere PH bei Lungenerkrankungen nun anhand folgender Parameter definiert: PAPm ≥ 35 mmHg oder PAPm ≥ 25 mmHg und Herzindex < 2,5 l/min/m² (nicht durch andere Ursachen erklärt). Solche Patienten können

die klinischen Charakteristika von Patienten mit PAH aufweisen und können überwiegend zirkulatorisch limitiert sein [22], sodass nach eingehender Diagnostik inklusive RHK individuelle Therapieentscheidungen im Sinne gezielter PAH-Medikamente in spezialisierten Zentren gerechtfertigt sein können.

Kommentar: Bei Patienten mit leichter bis moderater Lungenerkrankung und schwerer PH kann die Unterscheidung zwischen einer PH infolge der Lungenerkrankung und einer PAH zusätzlich zur Lungenerkrankung jedoch schwierig sein. Diese Abklärung sowie die Entscheidung hinsichtlich einer gezielten Therapie ist Aufgabe spezialisierter Zentren (s. ■ Abb. 1; [21]).

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine der häufigsten Formen der schweren PH. Aufgrund der therapeutischen Konsequenzen kommt der Detektion bzw. dem sicheren Ausschluss von chronisch rezidivierenden Lungenembolien im Rahmen der Erstdiagnostik einer neu diagnostizierten PH besondere Bedeutung zu [23]. Die neuen ESC/ERS-Leitlinien beinhalten daher spezielle diagnostische und therapeutische Algorithmen für die CTEPH. Eine zentrale Rolle in der Diagnostik spielt die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, da eine normale Lungenperfusion eine CTEPH mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt (■ Abb. 1). Zeigen sich jedoch Perfusionsdefekte, so ist zur weiterführenden Diagnostik und Therapieplanung die Pulmonalisangiographie indiziert.

Primäre Therapieoption bei der CTEPH ist bei operablen Patienten die pulmonale Endarteriektomie (PEA) (I-C). Bei geeigneten Patienten angewandt, kann die Operation die Hämodynamik erheblich verbessern oder sogar vollständig normalisieren [24, 25]. Die Klärung der Operabilität muss in einem erfahrenen PH-Zentrum unter Einbeziehung eines PEA-Chirurgen erfolgen (I-C), in Zweifelsfällen wird eine Zweitmeinung empfohlen [23]. Bei inoperablen Fällen oder bei persistierender/rezidivierender

PH nach PEA besteht in der Regel die Indikation zur medikamentösen Therapie. Hier steht mit dem sGC-Stimulator Riociguat nun ein für diese Indikation zugelassenes Medikament zur Verfügung, dessen Effektivität in einer RCT (CHEST-Studie) gezeigt wurde (I-B) [26]. Ein „off-label“-Gebrauch anderer PAH-Medikamente kann bei symptomatischen Patienten mit persistierender/rezidivierender PH nach PEA oder inoperabler CTEPH erwogen werden (IIb-B). Als zusätzliche interventionelle Behandlungsmethode zeichnet sich die pulmonale Ballonangioplastie (BPA) ab [27]. Dieses neue Verfahren kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die technisch inoperabel sind oder bei denen ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis bezüglich einer PEA besteht (IIb-C).

Kommentar: Zur BPA existieren derzeit jedoch nur begrenzte Erfahrungen, diese Option ist spezialisierten Zentren mit spezieller Expertise für diese Behandlungsmethode vorbehalten. In der Regel besteht bei diesen Patienten auch die Indikation zur medikamentösen Therapie.

Definition eines PH-Experten-zentrums

Den aktualisierten diagnostischen und therapeutischen Algorithmen ist zu entnehmen, wann die ESC/ERS-Leitlinien die Überweisung an ein spezialisiertes Expertenzentrum empfehlen (gelbe Boxen). Hierdurch soll gewährleistet werden, dass die Diagnostik und klinische Klassifikation einer PH sowie die häufig komplexen Therapieentscheidungen mit der notwendigen Erfahrung und Expertise getroffen werden können. In den Leitlinien werden zur Definition eines PH-Zentrums u. a. folgende Kriterien genannt:

- Versorgung durch ein interdisziplinäres Team aus verschiedenen Fachgebieten (Kardiologen und Pneumologen, spezialisierte klinische Pflegekraft, Radiologen, psychologische Unterstützung und Unterstützung durch Sozialarbeiter), Vorhalten entsprechender Expertise auch außerhalb der regulären Arbeitszeiten,

- etablierte Kooperation mit anderen Dienstleistern (wie CTD-Zentrum, Service zur Familienplanung, CTEPH/PEA-Zentrum, Lungentransplantation, Experten für angeborene Herzfehler bei Erwachsenen),
- Betreuung von mind. 50 Patienten mit PAH oder CTEPH sowie mind. zwei Neuzuweisungen pro Monat mit dokumentierter PAH oder CTEPH,
- Durchführung von mind. 20 Vaso-reagibilitätstestungen pro Jahr,
- Teilnahme an klinischer Forschung (inkl. Phase-II- und Phase-III-Studien).

Kommentar: Die in den Leitlinien genannten Empfehlungen inklusive der geforderten Mindestzahlen sind sinnvoll, um der Komplexität der Therapie vor allem der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) gerecht zu werden. Im klinischen Alltag sind erhebliche Probleme in zweierlei Hinsicht zu beobachten: (i) der nicht immer indikationsgerechte Einsatz von teuren und mit Nebenwirkungen behafteten PAH-Therapien bei Patienten, die zwar eine pulmonale Hypertonie, jedoch keine pulmonal arterielle Hypertonie haben, (ii) die nicht immer konsequente Behandlung von Patienten mit PAH (heutzutage viele Möglichkeiten, komplexe Therapieentscheidungen, siehe Therapiealgorithmus). Ziel ist es daher, den indikationsgerechten Einsatz von gezielten PAH-Medikamenten zu gewährleisten und weiter im Rahmen von Studien zu verbessern. Die Behandlung zugrunde liegender Ursachen bei sekundären Formen der PH (etwa bei Linksherz- oder Lungenerkrankungen) sollte in entsprechenden Fachabteilungen erfolgen.

In Deutschland bietet der Patientenverein „pulmonale hypertonie e. V.“ (phev) wertvolle Informationen für Patienten und Behandler an. Kontaktadresse: „pulmonale hypertonie e. V.“ (phev), D. Kulla (Bundesvorsitzender), Wormser Str. 20; D-76287 Rheinstetten; Internet: www.phev.de, E-Mail: info@phev.de.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Rosenkranz

Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der
Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50935 Köln, Deutschland
stephan.rosenkranz@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren S. Rosenkranz, S. Baldus, E. Grünig, H. Klose, C. Opitz und M. M. Hoepfer finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Badano PL, Barberà AJ, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol Ç, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellström B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Völler H, Zamorano LJ (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 Heart J* 2016(37):67–119
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Badano PL, Barberà AJ, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol Ç, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellström B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Völler H, Zamorano LJ (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
- Galiè N, Simonneau G (2013) The fifth world symposium on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62:D1–D3
- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30:2493–2537
- Hoepfer M, Bogaard HJ, Condliffe R et al (2013) Definition and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(Suppl D):D42–D50
- Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA et al (2013) Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 62(Suppl D):D100–D108
- Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL (2015) Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 37(12):942–954
- Tunari N, Gibbs SJ, Win Z et al (2007) Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CT in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 48:680–684
- Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R et al (2006) Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 48:2546–2552
- Rosenkranz S, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Hoepfer MM, Leuchte HH, Olschewski H, Schmeisser A, Speich R, Wilkens H, Opitz CF (2011) Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 136:2601–2620
- Jing ZC, Jiang X, Han ZY et al (2009) Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 33:1354–1360
- Sitbon O, Humbert M, Jais X et al (2005) Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111:3105–3111
- Galiè N, Corris PA, Frost A et al (2013) Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(Suppl D):D60–D72
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoepfer MM (2014) Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Circulation* 129:57–65
- Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW (2014) Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Am J Respir Crit Care Med* 189:A2464
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al (2013) Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 369:809–818 (for the SERAPHIN Investigators)
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al (2013) Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:330–340 (for the PATENT Investigators)
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV, GRIPHON Investigators (2015) Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 373:2522–2533
- Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E (2015) PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 45:1314–1322
- Galiè N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoepfer M, McLaughlin VV, Peacock A, Simonneau G, Vachiery JL, Grünig E, Oudiz RG, Vonk-Noordegraaf A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ (2015) Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 379:834–844
- Seeger W, Adir Y, Barbera JA et al (2013) Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 62(Suppl D):D109–D116
- Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P et al (2012) Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 142:1166–1174
- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al (2013) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(Suppl D):D92–D99
- Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al (2011) Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:702–710
- Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al (2012) Pulmonary endarterectomy: Recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 94:97–103
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al (2013) Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 369:319–329 (for the CHEST Investigators)
- Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K et al (2012) Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 76:485–488