



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



ERS EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY

ESC Pocket Guidelines

European Society of Cardiology (ESC)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Version 2015

Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie

Herausgegeben von



DGK.

Kommentar

Siehe auch: Rosenkranz et al.:
Kommentar zu den 2015 ESC/ERS Guidelines for the
Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension

www.dgk.org

Verlag

Börm Bruckmeier Verlag GmbH
978-3-89862-969-0

1. Präambel

Diese Pocket-Leitlinie ist eine von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) e.V. übernommene Stellungnahme der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten die Entscheidungsfindung zum Wohle ihrer Patienten erleichtern soll. Die Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation. Die Pocket-Leitlinie enthält gekennzeichnete Kommentare der Autoren der Pocket-Leitlinie, die deren Einschätzung darstellen und von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie getragen werden.

Die Erstellung dieser Leitlinie ist durch eine systematische Aufarbeitung und Zusammenstellung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz gekennzeichnet. Das vorgeschlagene Vorgehen ergibt sich aus der wissenschaftlichen Evidenz, wobei randomisierte, kontrollierte Studien bevorzugt werden. Der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Empfehlung und dem zugehörigen Evidenzgrad ist gekennzeichnet.

Tabelle 1: Empfehlungsgrade

I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme. IIa Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme. IIb Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann.

Tabelle 2: Evidenzgrade

A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen.
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien.
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern.

ESC Pocket Guidelines Pulmonale Hypertonie*

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 of the European Respiratory Society (ERS)
Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC),
and the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

ESC Chairperson

Nazzareno Galie

Department of Experimental,
Diagnostic & Specialty Medicine-DIMES
University of Bologna
Via Massarenti 9
40138 Bologna, Italy
Tel: +39 051 349 858
Fax: +39 051 344 859
Email: nazzareno.galie@unibo.it

ERS Chairperson

Marc Humbert^a

Service de Pneumologie
Hôpital Bicêtre (AP-HP)
Université Paris-Sud
78 rue du Général Leclerc
94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
Tel: +33 1 45 21 79 72
Fax: +33 1 45 21 79 71
Email: marc.humbert@aphp.fr

Task Force Members: Jean-Luc Vachiery^c (Belgium), Simon Gibbs (UK), Irene Lang (Austria), Adam Torbicki (Poland), Gérald Simonneau^a (France), Andrew Peacock^a (UK), Anton Vonk Noordegraaf^b (The Netherlands), Maurice Beghetti^b (Switzerland), Ardeschir Ghofrani^a (Germany), Miguel Angel Gomez Sanchez (Spain), Georg Hansmann^b (Germany), Walter Klepetko^c (Austria), Patrizio Lancellotti (Belgium), Marco Matucci^d (Italy), Theresa McDonagh (UK), Luc A. Pierard (Belgium), Pedro T. Trindade (Switzerland), Maurizio Zompatori^e (Italy), Marius Hoepfer^a (Germany).

^aRepresenting the European Respiratory Society (ERS) – ^bRepresenting the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) – ^cRepresenting the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) – ^dRepresenting the European League Against Rheumatism (EULAR) – ^eRepresenting the European Society of Radiology (ESR).

ESC entities having participated in the development of this document:

ESC Associations: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

ESC Councils: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

ESC Working Groups: Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Congenital Heart Disease, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Valvular Heart Disease.

Bearbeitet von:

Stephan Rosenkranz (Köln), Stephan Baldus (Köln)*, Ekkehard Grünig (Heidelberg), Marius Hoepfer (Hannover), Hans Klose (Hamburg), Christian Opitz (Berlin)

*Für die Kommission für Klinische Kardiologie der DGK

*Adapted from the ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension (Eur Heart J 2016; 37: 67-119.
doi: 10.1093/eurheartj/ehv317 Epub 2015 Aug 29)

Inhalt

1. Akronyme und Abkürzungen	4
2. Einleitung	5
2.1 Grundlagen	5
2.2 Neue Aspekte	5
3. Definitionen und Klassifikationen	6
3.1 Definitionen	6
3.2 Klassifikationen	9
4. Diagnose der pulmonalen Hypertonie	11
4.1 Klinisches Erscheinungsbild	11
4.2 Untersuchungen	12
4.3 Diagnostischer Algorithmus	18
5. Pulmonal arterielle Hypertonie (Gruppe 1)	22
5.1 Beurteilung des Schweregrades	22
5.2 Therapie	26
5.2.1 Allgemeinmaßnahmen, supportive Therapie, Vasoreagibilität	27
5.2.2 Gezielte Therapie	28
5.2.3 Weitere Behandlungsstrategien	31
5.2.4 Therapie-Algorithmus	31
6. Spezifische Untergruppen der pulmonalen (pulmonal arteriellen) Hypertonie	36
6.1 Pädiatrische pulmonal arterielle Hypertonie	36
6.2 Pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern bei Erwachsenen	36
6.3 Pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen	37
6.4 Pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit portaler Hypertonie	38
6.5 Pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus	39
6.6 Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und pulmonale kapilläre Hämangiomatose	39
7. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2)	40
8. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (Gruppe 3)	42
9. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (Gruppe 4.1)	43
10. Definition eines Experten-Zentrums für pulmonale Hypertonie ...	47

1. Akronyme und Abkürzungen

6MWT	6-Minuten-Gehtest
AHF	angeborene Herzfehler
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BPA	pulmonale Ballonangioplastie (balloon pulmonary angioplasty)
CCB	Kalziumkanalblocker (calcium channel blocker)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTD	Bindegewebskrankung (connective tissue disease)
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
DPAH	Medikamenten-induzierte PAH (drug-associated pulmonary arterial hypertension)
DPG	diastolischer Druckgradient (diastolic pressure gradient)
Echo	Echokardiographie
EIF2AK4	eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4
EKG	Elektrokardiogramm
EMEA	European Medicines Agency
ERA	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPAH	hereditäre PAH
IPAH	idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
LE	Lungenembolie
LHD	Linksherzerkrankung (left heart disease)
LuFu	Lungenfunktionstest
NT-proBNP	N-terminal Pro Brain Natriuretic peptide
PA	Pulmonalarterie
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	pulmonal arterieller Druck
PAPm	mittlerer pulmonal arterieller Druck
PAWP	pulmonal arterieller Wedge Druck
PDE-5i	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PEA	pulmonale Endarterektomie
PH	pulmonale Hypertonie
pred.	vorhergesagt
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
RA	rechter Vorhof
RAP	rechter Vorhofdruck
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RHK	Rechtsherzkatheter
RV	rechtsventrikulär
SvO2	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
VE/VCO2	Atemäquivalent für Kohlendioxid
V/Q	Ventilation/Perfusion
VO2	Sauerstoffaufnahme
WE	Wood-Einheiten
WHO	World Health Organization
WHO-FC	Funktionsklasse der World Health Organization

2. Einleitung

2.1 Grundlagen

Die Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie (PH) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) und der europäischen Gesellschaft für Pneumologie (European Respiratory Society, ERS) teilen den Empfehlungsgrad und den Evidenzgrad zu wichtigen Themen bezüglich Diagnose und Behandlung gemäß den in Tabelle 1 und 2 beschriebenen Grundlagen ein.

2.2 Neue Aspekte

Die wichtigsten Änderungen und Anpassungen im Vergleich zur letzten Version der ESC/ERS-Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie (PH) aus dem Jahr 2009 sind wie folgt:

- Die inhaltliche Strukturierung wurde vereinfacht, mit drei einführenden allgemeinen Kapiteln zu Klassifikationen, grundsätzlichen Aspekten und Differenzialdiagnose, zwei Kapiteln zur pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) und jeweils einem Kapitel zu PH infolge von Linksherzerkrankungen (LHD), PH infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) und PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen.
- Für die hämodynamische Definition der post-kapillären PH wurden eine neue Sub-Klassifikation und neue Parameter eingeführt. Der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) wurde in die hämodynamische Definition der PAH aufgenommen.
- Die klinische Klassifikation der PH wurde aktualisiert und ist nun sowohl für erwachsene als auch für pädiatrische Patienten gültig.
- Neue Fortschritte in der Pathologie, Pathobiologie, Genetik, Epidemiologie und zu Risikofaktoren wurden eingefügt.
- Ein aktualisierter diagnostischer Algorithmus wird in einem eigenen Kapitel dargestellt; zudem werden neuartige Screening-Strategien im Online-Anhang vorgestellt.

- Die Bedeutung von Experten-Zentren für die Versorgung von PH-Patienten wird sowohl im Diagnose- als auch im Therapie-Algorithmus hervorgehoben.
- Neue Entwicklungen in der Beurteilung des PAH-Schweregrades sowie der Therapie und von Behandlungszielen werden dargestellt, unter anderem die Kombinationstherapie und zwei kürzlich zugelassene neue Medikamente. Der Therapie-Algorithmus wurde entsprechend aktualisiert.
- Die Kapitel zur PH infolge von LHD und Lungenerkrankungen wurden aktualisiert. Der Begriff „Out-of-proportion PH“ wird bei beiden Erkrankungen nicht mehr verwendet.
- Neue Diagnose- und Therapie-Algorithmen sind im CTEPH-Kapitel dargestellt, einschließlich allgemeiner Kriterien zur Operabilität und zur pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) und einem neu zugelassenen Medikament.
- Ein kurzes Kapitel zu PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen wurde hinzugefügt.

3. Definitionen und Klassifikationen

3.1 Definitionen

Die PH ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (PAPm) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe, invasiv gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK). Verfügbare Daten haben gezeigt, dass der normale mittlere PAPm in Ruhe 14 ± 3 mmHg beträgt, mit einer oberen Normgrenze von 20 mmHg.

Die klinische Bedeutung eines PAPm zwischen 21 und 24 mmHg ist unklar. Patienten, die einen PAPm in diesem Bereich aufweisen, sollten sorgfältig überwacht werden, wenn bei ihnen das Risiko besteht, eine PAH zu entwickeln (z. B. Patienten mit Bindegewebserkrankungen (CTD) oder Familienmitglieder von Patienten mit hereditärer PAH (HPAH)).

Aufgrund des Fehlens verlässlicher Daten, die definieren, welches Ausmaß an Belastungs-induzierten Änderungen des PAPm oder PVR prognostische Bedeutung besitzt, kann eine Krankheitsentität „PH bei Belastung“ nicht definiert werden und ein solcher Begriff sollte nicht verwendet werden.

Eine kürzlich durchgeführte retrospektive Studie propagierte eine Definition der „Belastungs-induzierten PH“ basierend auf der Kombination aus PAPm und PVR, jedoch liegt keine prospektive Validierung hinsichtlich der klinischen und prognostischen Bedeutung vor.

Der Begriff PAH beschreibt eine Gruppe von PH-Patienten, die hämodynamisch durch das Vorliegen einer prä-kapillären PH charakterisiert sind, definiert durch einen PAPm ≥ 25 mmHg, einen pulmonal arteriellen Wedge-Druck (PAWP) ≤ 15 mmHg und einen PVR > 3 Wood-Einheiten (WE), bei Abwesenheit anderer Ursachen einer prä-kapillären PH, wie PH infolge von Lungenerkrankungen, CTEPH oder anderer seltener Erkrankungen.

Gemäß verschiedener Kombinationen aus PAP, PAWP, Herzzeitvolumen (HZV), diastolischem Druckgradienten (DPG) und PVR, jeweils gemessen bei stabilem klinischen Zustand, sind in **Tabelle 3** verschiedene hämodynamische Definitionen der PH dargestellt, gemeinsam mit der korrespondierenden klinischen Klassifikation in **Tabelle 4**.

Tabelle 3: Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie^a


Definition	Charakteristika ^a	Klinische Gruppe(n) ^b
PH	PAPm \geq 25 mmHg	Alle
Prä-kapilläre 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
Post-kapilläre PH	PAPm \geq 25 m mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH infolge von Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus
Isoliert post-kapilläre PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg und/oder PVR \leq 3 WE ^c	
Kombiniert post-kapilläre und prä-kapilläre PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR $>$ 3 WE ^c	

Cpc-PH = Kombiniert post- und prä-kapilläre pulmonale Hypertonie; Ipc-PH = Isoliert post-kapilläre pulmonale Hypertonie.

^a Alle Werte werden in Ruhe gemessen; siehe auch Abschnitt 7.

^b Gemäß Tabelle 4.

^c Wood-Einheiten werden $\text{dyn}\cdot\text{sek}/\text{cm}^5$ vorgezogen.

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

3.2 Klassifikationen

Die klinische Klassifikation der PH (**Tabelle 4**) kategorisiert multiple klinische Krankheitsbilder mit ähnlichem klinischen Erscheinungsbild, pathologischen Befunden, hämodynamischen Charakteristika und Behandlungsstrategien in fünf Gruppen.

Tabelle 4: Detaillierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

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 Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2 Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)
 - 1.4.3 Portaler Hypertension
 - 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern (**Tabelle 5**)
 - 1.4.5 Schistosomiasis

1'. Pulmonale veno-okklusive 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 Bindegewebserkrankungen
 - 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

Tabelle 4: Detaillierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Fortsetzung)

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 (Web Table III)^a

4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen

- 4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
- 4.2 Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
 - 4.2.1 Angiosarkom
 - 4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore
 - 4.2.3 Arteriitis
 - 4.2.4 Angeborene Pulmonalarterienstenose
 - 4.2.5 Parasiten (Hydatidose)

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, Lymphangioliomyomatose
- 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

BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor, type 2

^a Siehe Web Addenda unter http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/PAH/2015%20ESC-ERS%20Gles%20PH-Web%20addenda-ehv317.pdf

Eine klinische Klassifikation der PAH in Verbindung mit angeborenen Herzfehlern ist in **Tabelle 5** zu finden.

Tabelle 5: Klinische Klassifikation der pulmonal arteriellen Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Herzfehlern

1. Eisenmenger-Syndrom

Umfasst alle großen intra- und extrakardialen Defekte, die mit systemisch-pulmonalen Shunts beginnen und über die Zeit zu einem progredienten Anstieg des PVR und zu einer Shunt-Umkehr (Rechts-Links-Shunt) oder bidirektionalem Shunt fortschreiten; üblicherweise liegen eine Zyanose, sekundäre Erythrozytose und eine Multiorganbeteiligung vor.

2. PAH assoziiert mit überwiegend systemisch-pulmonalen Shunts

› Korrigierbar^a

› Nicht-korrigierbar

Umfasst moderate bis große Defekte; der PVR ist leicht bis mäßig erhöht, systemisch-pulmonale Shunts überwiegen, keine Zyanose in Ruhe.

3. PAH mit kleinen/zufälligen^b Defekten

Deutlicher Anstieg des PVR bei Vorliegen kleiner kardialer Defekte (für gewöhnlich Ventrikelseptumdefekte < 1 cm und Vorhofseptumdefekte < 2 cm effektivem Durchmesser gemäß Echokardiographie), die für sich selbst die Entwicklung des erhöhten PVR nicht erklären. Das klinische Bild entspricht im Wesentlichen dem einer idiopathischen PAH. Ein Verschluss des Defekts ist kontraindiziert.

4. PAH nach Defekt-Korrektur

Obwohl der angeborene Herzfehler operativ/interventionell korrigiert wurde, ist eine PAH vorhanden, entweder unmittelbar nach der Herzoperation persistierend oder nach Monaten bis Jahren wieder auftretend/sich entwickelnd, ohne dass signifikante postoperative hämodynamisch relevante Defekte nachweisbar sind.

^a Durch Operation oder intravaskuläres perkutanes Verfahren.

^b Die Größe bezieht sich auf erwachsene Patienten. Jedoch ist auch bei Erwachsenen der einfache Durchmesser möglicherweise nicht ausreichend, um die hämodynamische Relevanz des Defekts zu beurteilen; auch der Druckgradient, die Shuntgröße und -richtung und das Verhältnis von pulmonalem zu systemischem Fluss sollte berücksichtigt werden (Web-Table II, online unter: http://www.esccardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/PAH/2015%20ESC-ERS%20Gles%20PH-Web%20addenda-ehv317.pdf).

4. Diagnose der pulmonalen Hypertonie

4.1 Klinisches Erscheinungsbild

Die Diagnose der PH erfordert den klinischen Verdacht, basierend auf Symptomen und Untersuchungsbefunden sowie der Durchführung gezielter Untersuchungen, die bestätigen, dass die hämodynamischen Kriterien erfüllt sind, und die Ätiologie und den klinischen und hämodynamischen Schweregrad der Erkrankung aufzeigen. Die

Interpretation dieser Untersuchungen erfordert zumindest Erfahrung im Bereich der Kardiologie, Bildgebung und Pneumologie, die in der Regel im Rahmen multidisziplinärer Teams abgebildet werden können.

Die Symptome der PH sind nicht spezifisch und umfassen Kurzatmigkeit, Müdigkeit, körperliche Schwäche, Angina pectoris, trockenen Husten und Synkopen. Beschwerden in Ruhe treten nur in fortgeschrittenen Fällen auf. Das Erscheinungsbild der PH kann durch Erkrankungen verändert werden, welche die PH verursachen oder mit dieser assoziiert sind, sowie auch durch andere Komorbiditäten.

Die körperlichen Befunde der PH umfassen linksparasternale Pulsationen, eine akzentuierte Pulmonaliskomponente des II. Herztons, einen dritten Herzton (RV), ein pansystolisches Herzgeräusch bei Trikuspidalklappeninsuffizienz und ein Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz. Erhöhter Jugularvenendruck, Hepatomegalie, Aszites, periphere Ödeme sowie kühle Extremitäten finden sich bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung. Die klinische Untersuchung kann auf die zugrunde liegende Ursache der PH hinweisen und sollte ggf. entsprechend angepasst werden.

4.2 Untersuchungen

Die Liste der Untersuchungen, die für eine umfassende Beurteilung von Patienten, bei denen eine PH vermutet wird, notwendig sind, findet sich in **Tabelle 6**. Diese Untersuchungen werden gemäß der Phase des diagnostischen Prozesses, wie im Diagnosealgorithmus dargestellt, ausgewählt (**Abbildung 1**).

Tabelle 6: Diagnostische Untersuchungen bei Patienten mit PH^a

› Elektrokardiogramm
› Röntgen-Thorax
› Echokardiographie
› Lungenfunktionstest und arterielle bzw. kapilläre Blutgas-Analyse
› Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie
› Hoch-auflösende Computertomographie mit Kontrastverstärkung
› Kardiale Magnetresonanztomographie
› Blutuntersuchungen inklusive immunologisches Labor
› Abdomen-Ultraschall
› Rechtsherzkatheter und ggf. Vasoreagibilitätstestung
› Pulmonalis-Angiographie

^a Diese Untersuchungen werden gemäß der Phase des diagnostischen Prozesses ausgewählt.

Das Elektrokardiogramm (EKG) kann durch Zeichen der Rechtsherzbelastung mit Vergrößerung des rechten Vorhofs oder einer Rechtsherzhypertrophie indirekte Hinweise auf eine PH liefern. Ein normales EKG schließt eine PH allerdings nicht aus.

Die Röntgen-Thorax-Untersuchung zeigt bei vielen Patienten mit PH zum Zeitpunkt der Diagnose Auffälligkeiten. Entsprechende Befunde können erweiterte zentrale Pulmonalarterien und einen „Abbruch“ (Verlust) der peripheren Blutgefäße umfassen.

Die transthorakale Echokardiographie spielt in der diagnostischen Abklärung eine zentrale Rolle, da sie die Auswirkungen der PH auf das Herz visualisiert und durch „continuous wave“ (cw)-Doppler-Messungen eine Abschätzung des systolischen PAP ermöglicht.

Die ESC/ERS-Leitlinien empfehlen eine Graduierung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH als hoch, intermediär oder gering, basierend auf der Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV) in Ruhe und dem Vorliegen zusätzlicher echokardiographischer Variablen, die auf eine PH hindeuten, wie in **Tabelle 7A** dargestellt. Die echokardiographischen Variablen, die auf eine PH hindeuten, sind in **Tabelle 7B** aufgeführt.

Anhand der echokardiographischen Befunde und im klinischen Kontext wird entschieden, ob eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung erforderlich ist.

Tabelle 7A: Echokardiographische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie

Maximale Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit (m/s)	Vorliegen anderer echokardiographischer „PH-Zeichen“ ^a	Echokardiographische Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale Hypertonie
≤ 2,8 oder nicht messbar	Nein	Niedrig
≤ 2,8 oder nicht messbar	Ja	Intermediär
2,9–3,4	Nein	
2,9–3,4	Ja	Hoch
> 3,4	Nicht erforderlich	

^a Siehe Tabelle 7B.

Tabelle 7B: Echokardiographische Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie zusätzlich zur Messung der Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit in Tabelle 7A

A: Ventrikel ^a	B: Pulmonalarterie ^a	C: Vena cava inferior und rechter Vorhof ^a
Verhältnis des basalen Diameters rechter/linker Ventrikel > 1,0	Rechtsventrikuläre Ausfluss-Doppler- Akzelerationszeit < 105 ms und/oder mittelsystolischer Schluss der Pulmonalklappe („Notching“)	Durchmesser der Vena cava inferior > 21 mm mit reduziertem inspiratorischem Kollaps (< 50% bei forcierter oder < 20% bei ruhiger Inspiration)
Abflachung des interventrikulären Septums (linksventrikulärer Exzentrizitätsindex > 1,1 in der Systole und/oder Diastole)	Frühe diastolische pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit > 2,2 m/s	Fläche des rechten Vorhofs (end-systolisch) > 18 cm ²
	PA-Diameter > 25 mm	

^a Echokardiographische Zeichen aus mindestens zwei verschiedenen Kategorien aus der Liste (A/B/C) sollten vorhanden sein, um den Evidenzgrad der echokardiographischen Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale Hypertonie zu ändern.

Die Empfehlungen zur weiterführenden Diagnostik von symptomatischen Patienten, basierend auf der echokardiographischen Wahrscheinlichkeit einer PH, sind in **Tabelle 8** dargestellt.

Tabelle 8: Empfehlungen zur weiterführenden Diagnostik gemäß der echokardiographischen Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie bei Patienten, deren Symptome mit einer pulmonalen Hypertonie vereinbar sind, mit oder ohne Risikofaktoren für eine pulmonal arterielle Hypertonie oder eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie			
Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH	Ohne Risikofaktoren oder assoziierte Erkrankung für PAH oder CTEPH ^a	Empf.-grad	Evidenz-Grad
Niedrig	Alternativdiagnose sollte erwogen werden	IIa	C
Intermediär	Alternativdiagnose und Echo-Verlaufskontrolle sollten erwogen werden	IIa	C
	Weiterführende Diagnostik der PH kann erwogen werden. ^b	IIb	
Hoch	Weiterführende Diagnostik der PH (einschließlich RHK ^b) wird empfohlen	I	C
Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH	Mit Risikofaktoren oder assoziierter Erkrankung für PAH oder CTEPH ^a	Empf.-grad	Evidenz-Grad
Niedrig	Echo-Verlaufskontrolle sollte erwogen werden	IIa	C
Intermediär	Weiterführende Diagnostik der PH einschließlich RHK sollte erwogen werden. ^a	IIa	B
Hoch	Weiterführende Diagnostik der PH ^b einschließlich RHK wird empfohlen	I	C

^a Diese Empfehlungen gelten nicht für Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung oder Linksherzerkrankung.

^b Abhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren für PH Gruppe 2, 3 oder 5. Das weitere diagnostische Vorgehen kann sich unterscheiden, abhängig davon, ob Risikofaktoren/assoziierte Erkrankungen auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine PAH oder CTEPH hindeuten – siehe diagnostischer Algorithmus.

Lungenfunktionstest und arterielle Blutgasanalyse liefern Hinweise auf zugrunde liegende Atemwegs- oder parenchymatöse Lungenerkrankungen.

Die Ventilations-/Perfusionszintigraphie sollte bei Patienten mit PH durchgeführt werden, um eine CTEPH konsequent auszuschließen oder zu diagnostizieren.

Die hoch-auflösende Computertomographie des Thorax mit Kontrastverstärkung trägt zur Identifizierung von Patienten mit Lungenerkrankungen bzw. CTEPH bei.

Die kardiale Magnetresonanztomographie erlaubt eine exakte und reproduzierbare Beurteilung der Größe, Morphologie und Funktion des rechten Ventrikels.

Blutuntersuchungen, Immunologie und Abdomen-Ultraschall dienen nicht primär der Diagnosestellung einer PH, sind jedoch zur Klärung der Ätiologie mancher PH-Formen sowie zur Identifizierung von Endorganschäden erforderlich.

Der **Rechtsherzkatheter (RHK)** ist essenziell, um die Diagnose einer PAH oder CTEPH zu bestätigen, den Schweregrad der hämodynamischen Beeinträchtigung zu ermitteln und bei ausgewählten Patienten eine Vasoreagibilitätstestung des pulmonalen Kreislaufs durchzuführen. Empfehlungen zum RHK sind in **Tabelle 9** dargestellt. Empfehlungen zur Vasoreagibilitätstestung sind in **Tabelle 10** gezeigt.

Tabelle 9: Empfehlungen zur Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Der RHK wird empfohlen, um die Diagnose einer pulmonal arteriellen Hypertonie zu bestätigen (Gruppe 1) und Therapieentscheidungen zu unterstützen.	I	C
Bei Patienten mit PH wird empfohlen, einen RHK in Experten-Zentren durchzuführen (Tabelle 34), da er technisch anspruchsvoll ist und mit schweren Komplikationen einhergehen kann.	I	B
Ein RHK sollte bei pulmonal arterieller Hypertonie (Gruppe 1) zur Beurteilung des Therapieansprechens bei medikamentöser Behandlung erwogen werden (Tabelle 12).	IIa	C
Der RHK wird bei Patienten mit angeborenen kardialen Shunts empfohlen, um Entscheidungen bezüglich operativer/interventioneller Korrekturmaßnahmen zu unterstützen (Tabelle 23).	I	C
Ein RHK wird bei Patienten mit PH infolge einer Linksherzerkrankung (Gruppe 2) oder Lungenerkrankung (Gruppe 3) empfohlen, wenn eine Organtransplantation in Betracht gezogen wird.	I	C
Wenn die PAWP-Messung nicht verlässlich ist, sollte eine Linksherzkatheter-Untersuchung erwogen werden, um den LVEDP zu messen.	IIa	C
Ein RHK kann bei Patienten mit vermuteter PH und Linksherzerkrankung oder Lungenerkrankung in Betracht gezogen werden, um die differenzialdiagnostische Klärung sowie Therapieentscheidungen zu unterstützen.	IIb	C
Ein RHK ist bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (Gruppe 4) zur Bestätigung der Diagnose und zur Unterstützung von Therapieentscheidungen indiziert.	I	C

LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck


Tabelle 10: Empfehlungen zur Vasoreagibilitätstestung

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Vasoreagibilitätstestung soll ausschließlich in Experten-Zentren durchgeführt werden.	I	C
Eine Vasoreagibilitätstestung wird bei IPAHA, HPAHA und Medikamenten-induzierter PAHA empfohlen, um Patienten zu identifizieren, die mit hohen Dosen von Kalziumantagonisten behandelt werden können.	I	C
Ein positives Ansprechen auf die Vasoreagibilitätstestung ist definiert als Reduktion des mittleren PAP um ≥ 10 mmHg mit Erreichen eines Absolutwertes von ≤ 40 mmHg, verbunden mit einem gesteigerten oder unveränderten Herzzeitvolumen.	I	C
Für die Durchführung der Vasoreagibilitätstestung wird Stickstoffmonoxid empfohlen.	I	C
Intravenöses Epoprostenol wird bei der Vasoreagibilitätstestung als Alternative empfohlen.	I	C
Adenosin sollte bei der Vasoreagibilitätstestung als Alternative in Betracht gezogen werden.	IIa	C
Inhalatives Iloprost kann bei der Vasoreagibilitätstestung als Alternative in Betracht gezogen werden.	IIb	C
Die Anwendung oraler oder intravenöser Kalziumantagonisten zur akuten Vasoreagibilitätstestung wird nicht empfohlen.	III	C
Eine Vasoreagibilitätstestung zur Identifizierung von Patienten, die mit hohen Dosen von Kalziumantagonisten behandelt werden können, wird nicht empfohlen bei Patienten mit anderen Formen der PAHA als IPAHA, HPAHA und Medikamenten-induzierte PAHA sowie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie der Gruppen 2, 3, 4 und 5.	III	C

4.3 Diagnostischer Algorithmus

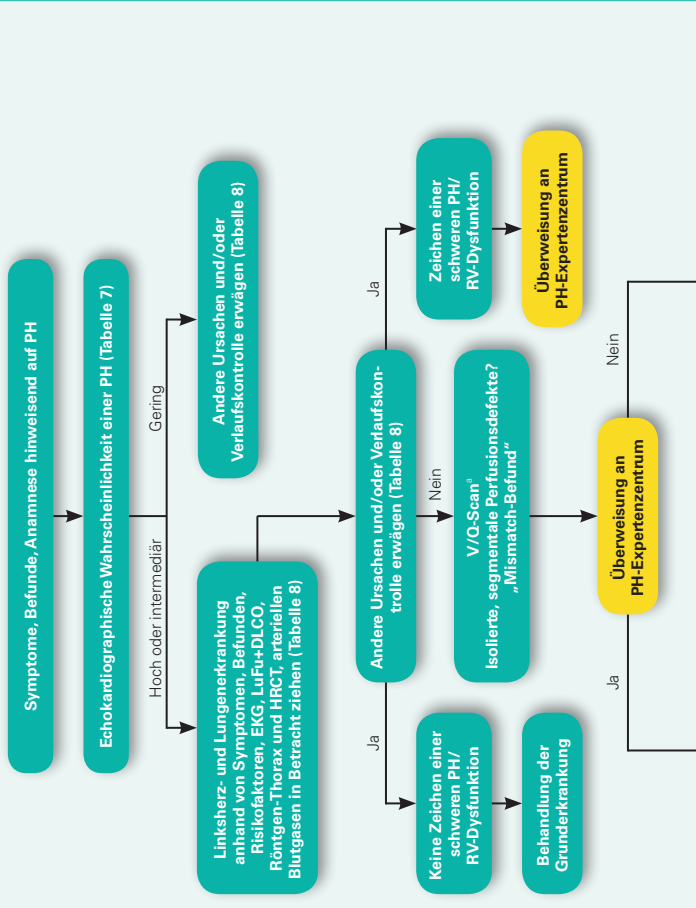
Der diagnostische Algorithmus ist in **Abbildung 1** und die Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen sind in **Tabelle 11** dargestellt.

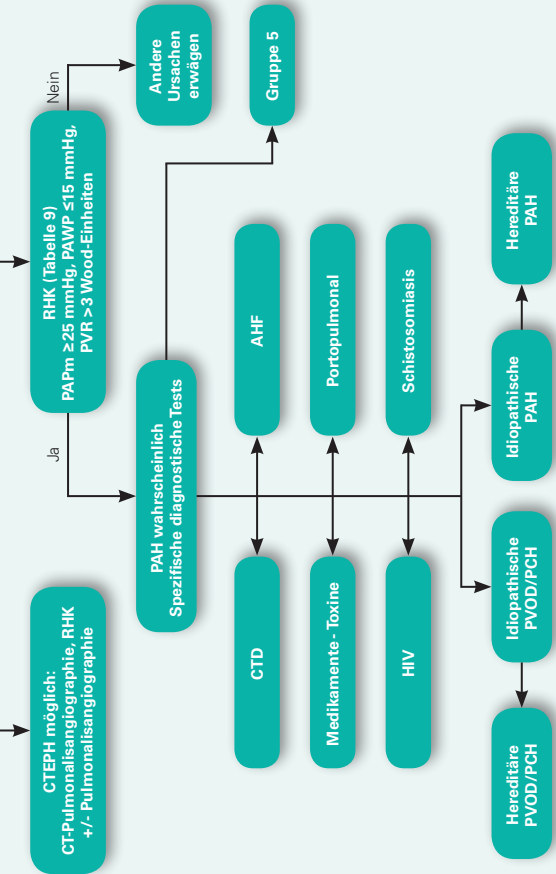
- Die diagnostische Abklärung beginnt mit dem Verdacht auf eine PH und einem echokardiographischen Befund, der mit einer PH vereinbar ist (gemäß den verschiedenen Wahrscheinlichkeitsgraden für das Vorliegen einer PH in **Tabellen 7 und 8**).

2  Neu ist die Empfehlung, den pulmonalen Vasoreagibilitätstest zur Identifizierung von Patienten, die mit Kalziumantagonisten behandelt werden können, nur noch bei Patienten mit idiopathischer PAHA und verwandten Formen durchzuführen, nicht aber bei den assoziierten Formen der PAHA 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 die Empfehlung, diese Untersuchung ausschließlich an Experten-Zentren durchführen zu lassen.

- › Im Falle einer hohen oder intermediären Wahrscheinlichkeit einer PH sind Anamnese, Symptome, klinische Befunde, EKG, Röntgen-Thorax, Lungenfunktionstest und hoch-auflösendes Thorax-CT erforderlich zur Detektion des Vorliegens einer PH der Gruppe 2 (bei Linksherzerkrankungen) oder einer PH der Gruppe 3 (bei Lungenerkrankungen).
- › Bei bestätigter Linksherz- oder Lungenerkrankung sollte eine entsprechende Behandlung dieser Erkrankungen erwogen werden. Bei Vorliegen einer schweren PH und/oder RV-Dysfunktion sollte der Patient an ein PH-Experten-Zentrum überwiesen werden, um weitere Ursachen der PH abzuklären.
- › Im Falle einer niedrigen Wahrscheinlichkeit einer PH sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich. Für die Symptome sollten andere Ursachen sowie Verlaufskontrollen erwogen werden.
- › Findet sich keine Linksherz- oder Lungenerkrankung, so sollte zur Differenzialdiagnose zwischen CTEPH und PAH eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie durchgeführt werden. Gleichzeitig sollten betroffene Patienten an ein PH-Experten-Zentrum überwiesen werden.
- › Wenn die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie mehrere segmentale Perfusionsdefekte zeigt, ist eine PH der Gruppe 4 (CTEPH) zu vermuten. Die abschließende Diagnose einer CTEPH (und die Bewertung der Eignung für eine PEA) erfordert eine CT-Pulmonalisangiographie, einen RHK und eine selektive Pulmonalisangiographie.
- › Eine PAH sollte vermutet werden, wenn die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie unauffällig ist oder nur subsegmentale „lückenhafte“ Perfusionsdefekte zeigt, insbesondere bei Patienten mit assoziierten Erkrankungen und/oder Risikofaktoren für die Entwicklung einer PAH, wie Familienanamnese, CTD, AHF, HIV-Infektion, portale Hypertension oder Einnahme von Medikamenten bzw. Toxinen in der Anamnese, die bekanntermaßen eine PAH induzieren können.
- › In **Tabelle 8** ist das weitere Vorgehen in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit der PH, einschließlich der Indikationen für einen RHK, angegeben. Durch zusätzliche spezifische diagnostische Tests, darunter Hämatologie, Biochemie, Immunologie, Serologie, Sonographie und Genetik, kann die endgültige Diagnose präzisiert werden.

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus





AHF = angeborene Herzfehler; CTD = Bindegeweberkrankung; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie;
 DLCO = Kohlenmonoxid-Transferfaktor; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; HRCT = Hoch-auflösendes CT; LuFu = Lungenfunktionsstest;
 PAPm = mittlerer pulmonal arterieller Druck; PAH = pulmonal arterielle Hypertonie; PAWP = pulmonal arterieller Verschlussdruck; PEA = pulmonale
 Endarteriektomie; PH = pulmonale Hypertonie; PVOD/PCH = pulmonale veno-okklusive Erkrankung/pulmonale kapilläre Hämangiomatose;
 PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand; RHK = Rechterherzkatheter; RV = rechtsventrikulär; V/Q = Ventilation/Perfusion.
 *Mit der CT-Pulmonalisangiographie alleine kann die Diagnose einer CTEPH übersehen werden.

Tabelle 11: Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Die Echokardiographie wird als erstes nicht-invasives Diagnoseverfahren bei Verdacht auf eine PH empfohlen.	I	C
Die Ventilations-/Perfusions- (oder Perfusions-) Szintigraphie wird bei Patienten mit unerklärter PH zum Ausschluss einer CTEPH empfohlen.	I	C
Eine CT-Angiographie der PA mit Kontrastmittel wird bei der Abklärung von Patienten mit CTEPH empfohlen.	I	C
Routinemäßige Laborparameter (Biochemie, Hämatologie, Immunologie, HIV-Tests, Schilddrüsenfunktionstests) werden bei allen Patienten mit PAH zur Diagnose assoziierter Erkrankungen empfohlen.	I	C
Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens wird für das Screening einer portalen Hypertension empfohlen.	I	C
Lungenfunktionstests mit DLCO werden bei der ersten Beurteilung von Patienten mit PH empfohlen.	I	C
Ein hoch-auflösendes CT sollte bei allen Patienten mit PH erwogen werden.	Ila	C
Eine Pulmonalisangiographie sollte bei der Abklärung von Patienten mit CTEPH erwogen werden.	Ila	C
Bei Patienten mit PAH wird eine offene Biopsie der Lunge oder eine Biopsie mittels Thorakoskopie nicht empfohlen.	III	C

5. Pulmonal arterielle Hypertonie (Gruppe 1)

5.1 Beurteilung des Schweregrades

Eine regelmäßige Beurteilung von PAH-Patienten in PH-Experten-Zentren wird dringend empfohlen (**Tabelle 12**). Eine umfassende Bewertung ist erforderlich, da es keine einzelne Variable gibt, die – isoliert angewendet – ausreichend Informationen zu Krankheitsschwere und Prognose liefern kann (**Tabelle 13**).

Tabelle 12: Vorschlag für Beurteilungen und Zeitplan für die Nachbeobachtung von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie

	Ausgangsuntersuchung	Alle 3–6 Monate ^a	Alle 6–12 Monate ^a	3–6 Monate nach Änderung der Therapie ^a	Im Falle einer klinischen Verschlechterung
Klinische Beurteilung und Bestimmung der Funktionsklasse	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6MWT/ Borg-Dyspnoe-Skala	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ ^e
Echo	+		+	+	+
Einfaches Labor ^b	+	+	+	+	+
Erweitertes Labor ^c	+		+		+
Blutgasanalyse ^d	+		+	+	+
Rechtsherzkatheter	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

ALAT = Alanin-Aminotransferase; ASAT = Aspartat-Aminotransferase; BGA = Blutgasanalyse; CPET = kardiopulmonaler Belastungstest (Spiroergometrie); INR = internationale normalisierte Ratio; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon

^a Die Intervalle sind an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen.

^b Das einfache Labor beinhaltet ein Blutbild, INR (bei Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten erhalten), Serumkreatinin, Natrium, Kalium, ASAT/ALAT (bei Patienten, die ERAs erhalten), Bilirubin und BNP/NTproBNP.

^c Das erweiterte Labor umfasst das einfache Labor plus TSH, Troponin, Harnsäure, Eisenstatus (Eisen, Ferritin, löslicher Transferrinrezeptor) sowie weitere Parameter, abhängig von den individuellen Bedürfnissen des Patienten.

^d Aus dem arteriellen oder arterialisierten Kapillarblut; kann bei stabilen Patienten oder wenn eine BGA nicht verfügbar ist, durch die periphere Sauerstoffsättigung ersetzt werden.

^e Sollte in Betracht gezogen werden.

^f An manchen Zentren werden während der Nachbeobachtung regelmäßig RHK durchgeführt.

Die wichtigsten Fragen, die bei jeder Vorstellung beantwortet werden müssen, sind: (i) Gibt es Hinweise auf eine klinische Verschlechterung seit der letzten Beurteilung? (ii) Wenn ja, ist die klinische Verschlechterung auf eine Progression der PH oder eine Komorbidität zurückzuführen? (iii) Ist die RV-Funktion stabil und ausreichend? Und (iv) ist der aktuelle Zustand kompatibel mit einer guten Langzeitprognose, d. h. erfüllt der Patient die Kriterien für ein geringes Risiko? (**Tabelle 13**)

3 

Tabelle 13: Risikostratifizierung bei der pulmonal arteriellen Hypertonie

Prognoseparameter ^a (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	Geringes Risiko < 5%
Klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz	Nicht vorliegend
Progression der Symptome	Nein
Synkope	Nein
WHO-Funktionsklasse	I, II
6MWT	> 440 m
Kardiopulmonaler Belastungstest (Spiroergometrie)	Höchstwert VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65% pred.) VE/CO ₂ -Slope < 36
BNP / NTproBNP-Plasmaspiegel	BNP < 50 ng/l NTproBNP < 300 ng/ml
Bildgebung (Echokardiographie, CMR)	RA-Fläche < 18 cm ² Kein Perikarderguss
Hämodynamik	RAP < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%

CI = Herzindex; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie.

^a Die 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 Vorsicht erfolgen. Es sollte zudem beachtet werden, dass die meisten dieser Variablen hauptsächlich für IPAH validiert wurden und die oben verwendeten Höchstwerte nicht zwangsläufig auf andere Formen der PAH zutreffen. Zudem sollte bei der

3 

Die Einführung der Risikostratifizierung ist eine wesentliche Neuerung in den Leitlinien. Allerdings bedürfen viele der genannten Kriterien noch einer prospektiven Validierung. Die aufgeführten Grenzwerte liefern Anhaltspunkte, die im Kontext der jeweiligen klinischen Situation zu bewerten sind. Es gibt harte Variablen, zu denen beispielsweise die Hämodynamik gehört, 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.

Basierend auf einer umfassenden Beurteilung können die Patienten als solche mit „geringem Risiko“, „intermediärem Risiko“ oder „hohem Risiko“ im Hinblick auf eine klinische Verschlechterung sowie des Sterblichkeitsrisikos eingestuft werden (**Tabelle 13**). Darüber hinaus existieren weitere Faktoren, welche die Manifestation und Prognose der Erkrankung beeinflussen, auf die die PAH-Therapie jedoch keinen Einfluss hat (z.B. Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen, Komorbiditäten).

Intermediäres Risiko 5–10%	Hohes Risiko >10%
Nicht vorliegend	Vorliegend
Langsam	Schnell
Gelegentliche Synkopen ^b	Wiederholte Synkopen ^c
III	IV
165–440 m	< 165 m
Höchstwert VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VO ₂ -Slope 36–44,9	Höchstwert VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35% pred.) VE/VO ₂ ≥ 45
BNP 50–300 ng/l NTproBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NTproBNP > 1400 ng/l
RA-Fläche 18–26 cm ² Kein oder minimaler Perikarderguss	RA-Fläche > 26 cm ² Perikarderguss
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%

Risikobeurteilung die Anwendung zugelassener Therapien sowie deren Einfluss auf die Variablen berücksichtigt werden.

^b Gelegentliche Synkope während schneller oder schwerer Belastung oder gelegentliche orthostatische Synkope bei einem ansonsten stabilen Patienten.

^c Wiederholte Episoden einer Synkope, auch bei geringer oder regelmäßiger körperlicher Aktivität.

Das Gesamtziel der Behandlung von Patienten mit PAH ist es, den Status „geringes Risiko“ zu erreichen (**Tabelle 13 und 14**). Die in **Tabelle 13** dargestellten Variablen verhalten sich möglicherweise nicht konsistent, d. h. sie können in verschiedene Risikokategorien fallen. Die Gesamtbeurteilung sollte ausschlaggebend für Therapieentscheidungen sein.

Tabelle 14: Empfehlungen für die Beurteilung des Schweregrades der pulmonal arteriellen Hypertonie und des klinischen Ansprechens auf die Therapie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Es wird empfohlen, den Schweregrad der PAH bei Patienten anhand einer Reihe von Parametern aus der klinischen Beurteilung, Belastungstests, Biomarkern, echokardiographischen und hämodynamischen Befunden zu bewerten (Tabelle 12 und 13).	I	C
Bei stabilen Patienten wird empfohlen, alle 3–6 Monate regelmäßige Nachbeobachtungen durchzuführen (Tabelle 12).	I	C
Ziel der PAH-Therapie ist das Erreichen bzw. der Erhalt eines geringen Risikoprofils (Tabelle 13).	I	C
Ein intermediäres Risiko (Tabelle 13) unter Therapie sollte bei den meisten Patienten mit PAH als unzureichendes Behandlungsansprechen angesehen werden.	Ila	C

5.2 Therapie

Die Behandlung von Patienten mit PAH kann nicht einfach als Verschreiben von Medikamenten betrachtet werden. Vielmehr handelt es sich um eine komplexe Strategie, die eine Erstbeurteilung des Schweregrads sowie die anschließende Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung einschließt. Die aktuelle Behandlungsstrategie bei PAH-Patienten kann in drei wesentliche Schritte eingeteilt werden:

1. Der Erstanatz umfasst Allgemeinmaßnahmen (**Tabelle 15**), eine unterstützende Therapie (**Tabelle 16**), die Überweisung an Experten-Zentren sowie eine akute Vasoreagibilitätstestung (**Tabelle 10**), um die Indikation für eine Therapie mit CCB zu klären (**Tabelle 17**).
2. Der zweite Schritt beinhaltet die Einleitung einer gezielten PAH-Therapie, die bei „Respondern“ mit hochdosierten CCB (**Tabelle 17**) und bei allen anderen Patienten **mit** zugelassenen PAH-Medikamenten erfolgt. Die Therapieentscheidung richtet sich nach dem prognostischen Risiko der Patienten (**Tabelle 13**) sowie dem Empfehlungsgrad und dem Evidenzgrad eines jeden einzelnen Präparats oder der Kombination von Präparaten (**Tabelle 18, 19, 20**).

3. Der dritte Teil bezieht sich auf weiterführende Behandlungsstrategien im Fall eines unzureichenden Ansprechens auf die Therapie (**Tabelle 14**); sie umfassen die Kombination zugelassener Medikamente (**Tabelle 20**), intensivmedizinische Behandlung, Ballonatrioseptostomie und Lungentransplantation (**Tabelle 21**).

5.2.1 Allgemeinmaßnahmen, supportive Therapie, Vasoreagibilität

Tabelle 15: Empfehlungen zu Allgemeinmaßnahmen		
Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Patientinnen mit PAH sollen eine Schwangerschaft vermeiden.	I	C
Bei PAH-Patienten wird die Immunisierung gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen.	I	C
Eine psychologische Betreuung wird bei Patienten mit PAH empfohlen.	I	C
Ein betreutes körperliches Training sollte bei PAH-Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhalten, erwogen werden.	IIa	B
Bei Flügen sollte bei Patienten in den WHO-FC III und IV eine O ₂ -Verabreichung in Betracht gezogen werden, ebenso bei Patienten, bei denen der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut dauerhaft unter 8 kPa (60 mmHg) liegt.	IIa	C
Bei elektiven Operationen sollte, wenn möglich, einer Epiduralanästhesie einer Allgemeinanästhesie der Vorzug gegeben werden.	IIa	C
Übermäßige körperliche Belastungen, die zu Anstrengung und Verstärkung der Symptome führen, werden bei Patienten mit PAH nicht empfohlen.	III	C

Tabelle 16: Empfehlungen zur supportiven Therapie		
Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Behandlung mit Diuretika wird bei PAH-Patienten mit Zeichen eines Rechtsherzversagens und Flüssigkeitsretention empfohlen.	I	C
Bei Patienten, bei denen der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut dauerhaft unter 8 kPa (60 mmHg) liegt, wird eine dauerhafte Langzeitbehandlung mit O ₂ empfohlen. ^a	I	C

Tabelle 16: Empfehlungen zur supportiven Therapie (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine orale Antikoagulation kann bei Patienten mit IPAH, HPAH und PAH in Zusammenhang mit der Einnahme von Appetitzüglern erwogen werden.	IIb	C
Die Korrektur einer Anämie und/oder eines Eisenmangels kann bei Patienten mit PAH erwogen werden.	IIb	C
Die Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-2-Rezeptorantagonisten, Betablockern und Ivabradin wird bei Patienten mit PAH nicht empfohlen, außer wenn dies aufgrund von Komorbiditäten (wie arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung oder Linksherzinsuffizienz) erforderlich ist.	III	C

* Siehe auch Empfehlung für PAH im Zusammenhang mit angeborenen kardialen Shunts.

4 5.2.2 Gezielte Therapie

Tabelle 17: Empfehlungen für eine Therapie mit Kalziumkanalblockern bei Patienten, die auf die akute Vasoreagibilitätstestung ansprechen

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Behandlung mit hohen Dosen CCB wird bei Patienten mit IPAH, HPAH und DPAH, die auf die akute Vasoreagibilitätstestung ansprechen, empfohlen.	I	C
Bei Patienten mit IPAH, HPAH und DPAH, die mit hohen CCB-Dosen behandelt werden, wird eine engmaschige Nachbeobachtung mit vollständiger Beurteilung nach 3–4 Monaten Therapie (einschließlich RHK) empfohlen.	I	C
Die Fortsetzung der Behandlung mit hohen CCB-Dosen wird bei Patienten mit IPAH, HPAH und DPAH und WHO-FC I oder II mit merklicher hämodynamischer Verbesserung (nahe einer Normalisierung) empfohlen.	I	C
Die Einleitung einer spezifischen PAH-Therapie wird bei Patienten der WHO-FC III oder IV ohne merkliche hämodynamische Verbesserung (nahe einer Normalisierung) unter einer Behandlung mit hohen CCB-Dosen empfohlen.	I	C
Hohe CCB-Dosen sind bei Patienten ohne Untersuchung der Vasoreagibilität oder „Non-Respondern“ nicht indiziert, es sei denn, Standarddosen werden für andere Indikationen verschrieben (z. B. Raynaud-Syndrom).	III	C


4  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, so dass die Empfehlung für die Antikoagulation nun auf IIb (kann erwogen werden) zurückgestuft wurde. Bei assoziierten Formen der PAH, v. a. bei Bindegeweserkrankungen, scheint die Antikoagulation hingegen eher nachteilige Effekte zu haben, so dass sie nicht mehr empfohlen wird.

Tabelle 18: Empfehlungen bezüglich der Wirksamkeit einer medikamentösen Monotherapie bei pulmonal arterieller Hypertonie (Gruppe 1) gemäß Funktionsklasse der World Health Organization. Auflistung nach pharmakologischer Gruppe, Einstufung und in alphabetischer Reihenfolge.

			Empfehlungsgrad – Evidenzgrad					
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Kalziumkanalblocker			I	C ^a	I	C ^a	-	-
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C
	Macitentan ^b		I	B	I	B	IIb	C
Phosphodiesterase-5-Hemmer	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C
	Vardenafil*		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Stimulatoren der Guanylatzyklase	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C
Prostanoide	Epoprostenol	intravenös ^b	-	-	I	A	I	A
		zur Inhalation	-	-	I	B	IIb	C
	Treprostinil	intravenös*	-	-	IIa	C	IIb	C
		subkutan	-	-	I	B	IIb	C
		zur Inhalation*	-	-	I	B	IIb	C
		intravenös ^c	-	-	IIa	C	IIb	C
		oral*	-	-	IIb	B	-	-
Beraprost*		-	-	IIb	B	-	-	
IP-Rezeptor-Agonist	Selexipag (oral)*		I	B	I	B	-	-

APAH = assoziierte Form der PAH.

^a Nur bei Patienten, die auf die akute Vasoreagibilitätstestung ansprechen.

^b Zeit bis zur klinischen Verschlechterung als primärer Endpunkt in RCT oder Medikamente mit nachgewiesener Reduzierung der Gesamtmortalität.

^c Bei Patienten, die die subkutane Verabreichung nicht vertragen.

* Dieses Medikament ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Leitlinien nicht von der EMA zugelassen.

Tabelle 19: Empfehlungen bezüglich der Wirksamkeit einer initialen medikamentösen Kombinationstherapie bei pulmonal arterieller Hypertonie (Gruppe 1) gemäß Funktionsklasse der World Health Organization. (Reihenfolge nach Einstufung)

Maßnahme/Behandlung	Empfehlungsgrad – Evidenzgrad					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Ambrisentan + Tadalafil ^a	I	B	I	B	IIb	C
Andere ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + Sildenafil + Epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + Epoprostenol i.v.	-	-	IIa	C	IIa	C
Andere ERA oder PDE-5i + Treprostinil s.c.	-	-	IIb	C	IIb	C
Andere ERA oder PDE-5i + andere Prostacyclin- Analoga i.v.	-	-	IIb	C	IIb	C

^a Zeit bis zum klinischen Versagen als primärer Endpunkt in RCT oder Medikamente mit nachgewiesener Reduzierung der Gesamtmortalität (prospektiv definiert).

Tabelle 20: Empfehlungen bezüglich der Wirksamkeit einer sequentiellen medikamentösen Kombinationstherapie bei pulmonal arterieller Hypertonie (Gruppe 1) gemäß Funktionsklasse der World Health Organization. (Auflistung nach Einstufung und in alphabetischer Reihenfolge)

Maßnahme/Behandlung	Empfehlungsgrad – Evidenzgrad					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Macitentan zusätzlich zu Sildenafil ^a	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat zusätzlich zu Bosentan	I	B	I	B	IIa	C
Selexipag ^b zusätzlich zu ERA und/oder PDE-5i ^a	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafil zusätzlich zu Epoprostenol	-	-	I	B	IIa	B
Treprostinil zur Inhalation zusätzlich zu Sildenafil oder Bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprost zur Inhalation zusätzlich zu Bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil zusätzlich zu Bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambrisentan zusätzlich zu Sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentan zusätzlich zu Epoprostenol	-	-	IIb	C	IIb	C
Bosentan zusätzlich zu Sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafil zusätzlich zu Bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sonstige Zweifach-Kombinationen	IIb	C	IIb	C	IIb	C

Tabelle 20: Empfehlungen bezüglich der Wirksamkeit einer sequenziellen medikamentösen Kombinationstherapie bei pulmonal arterieller Hypertonie (Gruppe 1) gemäß Funktionsklasse der World Health Organization. (Auflistung nach Einstufung und in alphabetischer Reihenfolge) (Fortsetzung)

Maßnahme/Behandlung	Empfehlungsgrad – Evidenzgrad					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Sonstige Dreifach-Kombinationen	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat zusätzlich zu Sildenafil oder anderen PDE-5i	III	B	III	B	III	B

^a Zeit bis zur klinischen Verschlechterung als primärer Endpunkt in RCT oder Medikamente mit nachgewiesener Reduzierung der Gesamtmortalität (prospektiv definiert).

^b Dieses Medikament ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Leitlinien nicht von der EMA zugelassen.

5.2.3 Weitere Behandlungsstrategien

Tabelle 21: Empfehlungen bezüglich der Wirksamkeit intensivmedizinischer Behandlungen, Ballonatrioseptostomie und Lungentransplantation bei pulmonal arterieller Hypertonie (Gruppe 1) gemäß Funktionsklasse der World Health Organization

Maßnahme/Behandlung	Empfehlungsgrad – Evidenzgrad					
	WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Eine Hospitalisierung auf der Intensivstation wird bei Patienten mit hoher Herzfrequenz (> 110 pro Min.), niedrigem Blutdruck (systolischer Blutdruck < 90 mmHg), geringer Urinausscheidung und steigenden Laktatspiegeln, infolge oder unabhängig von Komorbiditäten, empfohlen.	-	-	-	-	I	C
Eine inotrope Unterstützung wird bei hypotensiven Patienten empfohlen.	-	-	I	C	I	C
Eine Lungentransplantation wird bei einem unzureichenden klinischen Ansprechen auf maximale medikamentöse Therapie empfohlen.	-	-	I	C	I	C
Eine Ballonatrioseptostomie kann, wenn verfügbar, nach Versagen der maximalen medikamentösen Therapie erwogen werden.	-	-	IIb	C	IIb	C

5.2.4 Therapie-Algorithmus

Ein Therapie-Algorithmus für PAH-Patienten ist in **Abbildung 2** dargestellt. Die Empfehlungsgrade und Evidenzgrade der PAH-Therapien sind in **Tabellen 18** (Monotherapie), **19** (initiale Kombinationstherapie),

20 (sequentielle Kombinationstherapie) und **21** (intensivmedizinische Behandlung und Interventionen) aufgeführt. Die Definition des klinischen Ansprechens auf die Therapie wird in **Tabelle 14** zusammengefasst. Der Therapie-Algorithmus bei PAH gilt nicht für Patienten mit anderen Formen der PH, insbesondere nicht für Patienten mit PH der Gruppe 2 (im Zusammenhang mit LHD) oder der Gruppe 3 (bei Lungenerkrankungen). Zudem wurde die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieformen im Rahmen von RCT vor allem bei IPAH, HPAH, Medikamenten-induzierter PAH sowie PAH in Zusammenhang mit CTD oder AHF (korrigiert oder unkorrigiert) gezeigt.

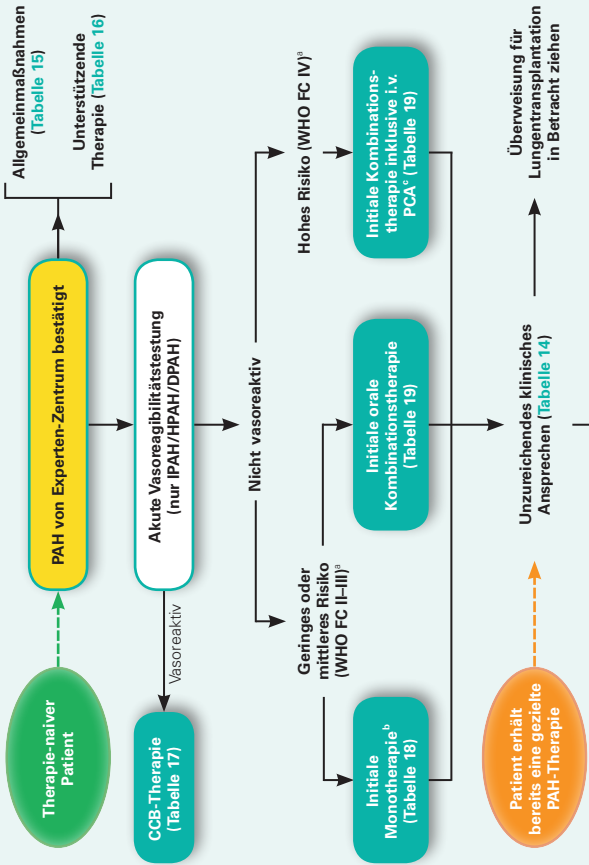
Beschreibung des Therapie-Algorithmus (**Abbildung 2**).

- Nach Bestätigung der Diagnose eines Therapie-naiven PAH-Patienten in einem Experten-Zentrum ist der vorgeschlagene Erstansatz die Anwendung von Allgemeinmaßnahmen sowie die Einleitung einer unterstützenden Therapie (**Tabellen 15 und 16**), falls erforderlich.
- Eine Testung der akuten Vasoreagibilität sollte nur bei Patienten mit IPAH, HPAH und Medikamenten-induzierter PAH durchgeführt werden. Vasoreaktive Patienten sollten mit hohen CCB-Dosen (stufenweise titriert) behandelt werden; ein angemessenes Ansprechen sollte nach 3-4 Behandlungsmonaten bestätigt werden (**Tabelle 17**).
- Patienten mit unzureichendem klinischem Ansprechen auf die CCB-Behandlung sollten mit zugelassenen PAH-Medikamenten analog der Behandlungsstrategie bei nicht-vasoreaktiven Patienten behandelt werden.
- Non-Responder auf die Testung der akuten Vasoreagibilität, bei denen ein geringes oder mittleres Risiko besteht (**Tabelle 13**), können entweder mit initialer Monotherapie (**Tabelle 18**) oder initialer oraler Kombinationstherapie (**Tabelle 19**) behandelt werden.
- Wenn eine **initiale Monotherapie** gewählt wird, können die in **Tabelle 18** gelisteten Substanzen eingesetzt werden. Da keine vergleichenden Studien existieren, kann keine Evidenz-basierte Empfehlung zur „First-line“-Monotherapie ausgesprochen werden. Die Wahl des

Medikaments kann von einer Vielzahl von Faktoren abhängen, wie Zulassungsstatus, Verabreichungsart, Nebenwirkungsprofil, mögliche potentielle Wechselwirkungen mit Hintergrundtherapien, Vorlieben des Patienten, Komorbiditäten, Erfahrungen des Arztes und Kosten.

- Für die **initiale Kombinationstherapie** konnte gezeigt werden, dass die initiale Kombination von Ambrisentan plus Tadalafil einer initialen Monotherapie mit Ambrisentan bzw. Tadalafil hinsichtlich Verzögerung einer klinischen Verschlechterung überlegen ist. Daher erhielt diese initiale Kombination einen höheren Empfehlungsgrad als andere Kombinationen (**Tabelle 19**).
- Bei nicht-vasoreaktiven und behandlungsnaiven Patienten mit einem hohen Risiko (**Tabelle 13**) sollte eine initiale Kombinationstherapie inklusive intravenöser Prostacyclin-Analoga erwogen werden (**Tabelle 19**). Intravenöses Epoprostenol sollte präferiert werden, da es auch als Monotherapie die 3-Monatssterblichkeit bei PAH-Patienten mit hohem Risiko reduziert hat (**Tabelle 18**). Alternative initiale Kombinationstherapien können erwogen werden (**Tabelle 19**).
- Im Falle eines unzureichenden klinischen Ansprechens auf eine initiale Kombinationstherapie oder eine initiale Monotherapie (**Tabelle 14**) wird gemäß **Tabelle 20** eine sequentielle Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie empfohlen. Die Kombination von Riociguat und PDE-5i ist kontraindiziert.
- Im Falle eines unzureichenden klinischen Ansprechens auf eine sequentielle Zweifach-Kombinationstherapie (**Tabelle 14**) sollte eine Dreifach-Kombinationstherapie erwogen werden (**Tabelle 19 und 20**).
- Die Eignung für eine Lungentransplantation sollte bei einem unzureichenden klinischen Ansprechen auf eine initiale Monotherapie bzw. initiale Kombinationstherapie evaluiert werden. Die Vorstellung in einem Transplantationszentrum sollte spätestens erfolgen, wenn sich ein unzureichendes Ansprechen auch unter maximaler Kombinationstherapie bestätigt (**Tabelle 21**). Eine Ballonatrioseptostomie sollte als palliative oder überbrückende Maßnahme bei Patienten betrachtet werden, die sich trotz maximaler medikamentöser Therapie nicht ausreichend stabilisieren lassen.

Abbildung 2: Therapie-Algorithmus für die pulmonal arterielle Hypertonie



Sequentielle Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie (Tabelle 20)

Unzureichendes klinisches Ansprechen (Tabelle 14)

Listung zur Lungentransplantation^d erwägen (Tabelle 21)


CCB = Kalziumkanalblocker; DPAH = Medikamenten-induzierte PAH; HPAH = hereditäre PAH; IPAH = idiopathische PAH; i.v. = intravenös; PAH = pulmonal arterielle Hypertonie; PCA = Prostacyclin-Analoga.

^aEinige Patienten der WHO-FC III können als Patienten mit hohem Risiko angesehen werden (siehe Tabelle 13).

^bEs wurde gezeigt, dass die initiale Kombinationstherapie mit Ambrisentan plus Tadalafil einer initialen Monotherapie mit Ambrisentan oder Tadalafil hinsichtlich der Verzögerung des klinischen Versagens überlegen ist.

^cIntravenöses Epoprostenol sollte präferiert werden, da es auch als Monotherapie die 3-Monatssterblichkeit bei PAH-Patienten mit hohem Risiko reduziert hat.

^dEine Ballonatrioseptostomie sollte ebenfalls erwogen werden.

⁵  Die Wahl einer initialen Monotherapie bzw. einer initialen Kombinationstherapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH und niedrigem bzw. mittlerem Risiko bleibt eine Einzelfallentscheidung. Jüngere Studien zeigen unter initialer Kombinationstherapie deutlich bessere Kurz- und Langzeiteffekte als unter Monotherapie. Dies gilt auch für Patienten mit niedrigem Risiko (z. B. Funktionsklasse II). Gerade bei Patienten mit einer klassischen PAH (jüngeres Alter, keine relevanten Begleiterkrankungen) sollte eine initiale Kombinationstherapie daher ernsthaft erwogen werden. Für Hochrisikopatienten wird eine initiale Kombinationstherapie unter Einbeziehung eines intravenösen oder subkutanen Prostacyclin-Analogs eindeutig empfohlen.

6. Spezifische Untergruppen der pulmonalen (pulmonal arteriellen) Hypertonie

6.1 Pädiatrische pulmonal arterielle Hypertonie

Tabelle 22: Empfehlungen für die pädiatrische pulmonale Hypertonie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Abklärung mithilfe eines PH-Diagnosealgorithmus wird für die Diagnose und Klärung der Ätiologie bei pädiatrischen PH-Patienten empfohlen. ^a	I	C
Bei pädiatrischen Patienten wird ein PAH-spezifischer Therapiealgorithmus empfohlen. ^a	I	C
Bei pädiatrischen PH-Patienten sollte eine Kombinationstherapie in Betracht gezogen werden.	Ila	C
Für pädiatrische Patienten sollten spezifische Bestimmungsgrößen des Risikos berücksichtigt werden.	Ila	C

^a Siehe: Ivy D, et al. J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D117-D126.

6.2 Pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern bei Erwachsenen

Tabelle 23: Empfehlungen für die Korrektur angeborener Herzfehler mit prävalenten systemisch-pulmonalen Shunts

PVRI (WE • m ²)	PVR (WE)	Korrigierbar ^a	Empf.-grad	Evidenz-grad
< 4	< 2,3	Ja	Ila	C
> 8	> 4,6	Nein	Ila	C
4-8	2,3-4,6	Beurteilung des einzelnen Patienten in Experten-Zentren	Ila	C

PVRI = Index des pulmonal vaskulären Widerstands.

^a Durch Operation oder intravaskuläres perkutanes Verfahren.

Tabelle 24: Empfehlungen für die pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bosentan wird bei Patienten der WHO-FC III mit Eisenmenger-Syndrom empfohlen.	I	B
Weitere ERAs, PDE-5i und Prostanoiden sollten bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom erwogen werden.	Ila	C

Tabelle 24: Empfehlungen für die pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Liegen keine signifikanten Hämoptysen vor, kann bei Patienten mit einer PA-Thrombose oder Zeichen einer Herzinsuffizienz eine orale Antikoagulationstherapie erwogen werden.	IIb	C
Die Anwendung einer Therapie mit zusätzlichem O ₂ sollte erwogen werden, wenn dies zu einem Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung führt und die Symptome lindert.	IIa	C
Liegen Symptome einer Hyperviskosität vor, sollte eine Phlebotomie mit isovolämischem Ersatz in Betracht gezogen werden. Die gilt üblicherweise für Patienten mit einem Hämatokrit > 65%.	IIa	C
Bei Patienten mit niedrigen Plasma-Ferritinspiegeln kann eine zusätzliche Eisenbehandlung in Erwägung gezogen werden.	IIb	C
Bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom kann eine medikamentöse Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.	IIb	C
Bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom wird die Anwendung von CCB nicht empfohlen.	III	C

6.3 Pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen



Tabelle 25: Empfehlungen für die pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei Patienten mit CTD-assoziiierter PAH wird der gleiche Therapie-Algorithmus empfohlen wie bei Patienten mit IPAH.	I	C
Eine Echokardiographie in Ruhe wird bei asymptomatischen Patienten mit systemischer Sklerodermie als Screeningtest empfohlen, gefolgt von einem jährlichen Screening mit Echokardiographie, DLCO und Biomarkern.	I	C
Der RHK wird in allen Verdachtsfällen einer CTD-assoziierten PAH empfohlen.	I	C
Eine orale Antikoagulation kann auf individueller Basis und bei Vorliegen einer thrombophilen Disposition in Erwägung gezogen werden.	IIb	C



Mittlerweile zeigen Daten aus zwei großen PAH-Registern, dass Patienten mit Sklerodermie-assoziiierter PAH unter Antikoagulation ein schlechteres Überleben haben, so dass aus der Klasse IIb-Empfehlung eine Klasse-III-Empfehlung werden sollte. Antikoagulation ist bei Sklerodermie-assoziiierter PAH zu vermeiden, sofern es nicht klare Indikationen aufgrund von Begleiterkrankungen gibt.

6.4 Pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit portaler Hypertonie

Tabelle 26: Empfehlungen für die pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit portaler Hypertonie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine echokardiographische Untersuchung auf Anzeichen einer PH wird bei symptomatischen Patienten mit einer Lebererkrankung oder portaler Hypertonie sowie bei allen Kandidaten für eine Lebertransplantation empfohlen.	I	B
Es wird empfohlen, dass Patienten mit PAH im Zusammenhang mit einer portalen Hypertonie an Zentren überwiesen werden, die mit der Therapie beider Erkrankungen Erfahrung haben.	I	C
Es wird empfohlen, den Therapie-Algorithmus für Patienten mit anderen Formen der PAH auch auf Patienten mit PAH in Zusammenhang mit portaler Hypertonie anzuwenden, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Lebererkrankung	I	C
Eine Antikoagulation wird bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Zusammenhang mit portaler Hypertonie nicht empfohlen.	III	C
Bei ausgewählten Patienten, die gut auf die PAH-Therapie ansprechen, kann eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden.	IIb	C
Bei Patienten mit schwerer und unkontrollierter PAH ist eine Lebertransplantation kontraindiziert.	III	C

6.5 Pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus

Tabelle 27: Empfehlungen für die pulmonal arterielle Hypertonie in Assoziation mit Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei asymptomatischen HIV-Patienten wird eine Echokardiographie zur Abklärung einer PH nicht empfohlen.	III	C
Bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer HIV-Infektion sollte unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Medikamentenwechselwirkungen der gleiche Therapie-Algorithmus erwogen werden wie bei Patienten mit anderen Formen der PAH.	IIa	C
Eine Antikoagulation wird aufgrund fehlender Daten zum Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht empfohlen.	III	C

6.6 Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und pulmonale kapilläre Hämangiomatose

Tabelle 28: Empfehlungen für die pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Zur Diagnose von PVOD/PCH wird eine Kombination aus klinischen Befunden, körperlicher Untersuchung, Bronchoskopie und radiologischen Befunden empfohlen.	I	C
Der Nachweis einer biallelischen EIF2AK4-Mutation wird zur Bestätigung der Diagnose einer hereditären PVOD/PCH ohne histologische Bestätigung empfohlen.	I	B
Sobald die Diagnose PVOD/PCH bestätigt ist, wird die Überweisung geeigneter Patienten an ein Transplantationszentrum zur weiteren Evaluation empfohlen.	I	C
Patienten mit PVOD/PCH sollten nur an Zentren mit umfangreicher Erfahrung mit PH behandelt werden, da nach Einleiten der PAH-Therapie das Risiko eines Lungenödems besteht.	IIa	C

PCH = pulmonale kapilläre Hämangiomatose; PVOD = pulmonale veno-okklusive Erkrankung.

7. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2)

Tabelle 29: Beispiele von Faktoren, die auf eine pulmonale Hypertonie der Gruppe 2 hinweisen

Klinisches Erscheinungsbild	Echokardiographie	Sonstige Merkmale
Alter > 65 Jahre	Strukturelle Linksherzerkrankung: > Klappenvitium > LA-Vergrößerung (> 4,2 cm) > Rechtswölbung des IAS > LV-Dysfunktion > Konzentrische LV-Hypertrophie und/oder erhöhte LV-Masse	EKG > LVH und/oder LAHB > Vorhofflattern/-flimmern > LSB > Vorliegen von Q-Wellen
Symptome einer Linksherzinsuffizienz	Doppler-Index eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes > Erhöhter E/e' > Abnormer Mitralfluss > Typ 2-3	Andere Bildgebung > Kerley-B-Linien > Pleuraerguss > Lungenödem > LA-Vergrößerung
Merkmale des metabolischen Syndroms	Das Nichtvorhandensein: > einer RV-Dysfunktion > eines mittelsystolischen Pulmonalklappen-Schlusses (Notching) > eines Perikardergusses	
Herzerkrankung in der Anamnese (vorherig oder aktuell)		
Vorhofflimmern (persistierend/permanent)		

IAS = interatriales Septum; LA = linker Vorhof; LAHB = linksanteriorer Hemiblock; LSB = Linksschenkelblock; LV = linksventrikulär; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie.

Tabelle 30: Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Linksherz-erkrankungen

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Optimierung der Behandlung der Grunderkrankung wird empfohlen, bevor eine Abklärung der PH-LHD erwogen wird (d.h. Therapie der strukturellen Herzerkrankung).	I	C
Es wird empfohlen, andere Ursachen der PH abzuklären (z. B. COPD, SAS, LE, CTEPH) und diese gegebenenfalls zu behandeln, bevor eine Abklärung der PH-LHD erwogen wird.	I	C
Die Durchführung einer invasiven Beurteilung der PH wird unter optimiertem Volumenstatus empfohlen.	I	C
Patienten mit PH-LHD und ausgeprägter präkapillärer Komponente mit hohem DPG und/oder hohem PVR, sollten für eine vollständige diagnostische Abklärung sowie individuelle Therapieentscheidungen an ein PH-Experten-Zentrum überwiesen werden.	IIa	C
Die Bedeutung und Rolle der Vasoreagibilitätstestung ist bei PH-LHD nicht etabliert, mit Ausnahme von Patienten, die Kandidaten für eine Herztransplantation und/oder die Implantation eines LVAD sind.	III	C
Der Einsatz von gezielten PAH-Therapien wird bei PH-LHD nicht empfohlen.	III	C

CpcPH = Kombination aus postkapillärer und präkapillärer pulmonaler Hypertonie; LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem; PH-LHD = pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankung; SAS = Schlafapnoe-Syndrom.



Bei Patienten mit Linksherzerkrankung, v. a. einer diastolischen Dysfunktion und schwerer PH sowie bei Patienten mit leichter bis moderater Lungenerkrankung und schwerer PH, kann die Unterscheidung zwischen einer PH aufgrund der Linksherz- oder Lungenerkrankung oder einer PAH zusätzlich zu einer Linksherz- oder Lungenerkrankung sehr schwierig sein. Diese Abklärung sowie die Entscheidung hinsichtlich einer gezielten Therapie ist Aufgabe spezialisierter Zentren.

8. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (Gruppe 3)

Tabelle 31: Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie in Verbindung mit einer Lungenerkrankung

Terminologie	Hämodynamik (Rechtsherzkatheter)
COPD/IPF/CPFE ohne PH	PAPm < 25 mmHg
COPD/IPF/CPFE mit PH	PAPm ≥ 25 mmHg
COPD/IPF/CPFE mit schwerer PH	PAPm > 35 mmHg oder PAPm ≥ 25 mmHg bei Vorliegen eines niedrigen Herzzeitvolumens (CI < 2,5 l/min/m ² , nicht durch andere Ursachen erklärt)

CI = Herzindex; CPFE = Kombination aus Lungenfibrose und Emphysem; IPF = idiopathische Lungenfibrose



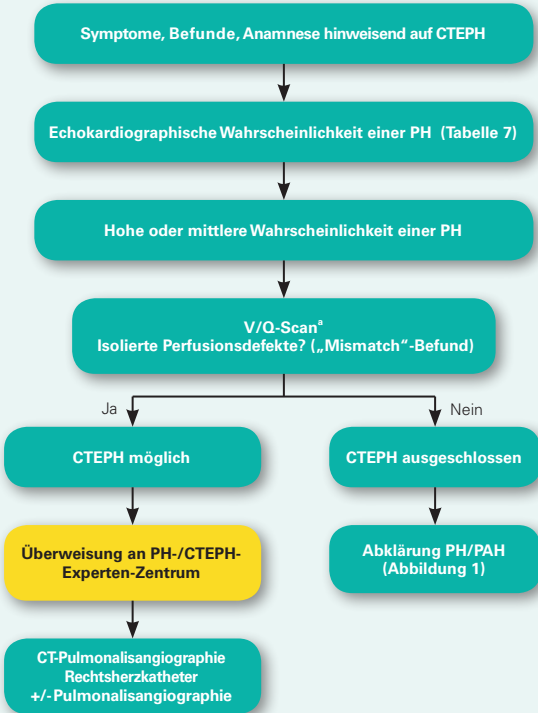
Tabelle 32: Empfehlungen für pulmonale Hypertonie (PH) infolge von Lungenerkrankungen

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Die Echokardiographie wird als nicht-invasives diagnostisches Verfahren zur Beurteilung von PH-Verdachtsfällen bei Patienten mit Lungenerkrankungen empfohlen.	I	C
Bei Patienten mit echokardiographischen Zeichen einer schweren PH und/oder einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion wird die Überweisung an ein Experten-Zentrum empfohlen. ^a	I	C
Bei Patienten mit PH infolge von Lungenerkrankungen wird eine optimale Behandlung der zugrundeliegenden Lungenerkrankung, einschließlich einer Langzeit-O ₂ -Therapie bei Patienten mit chronischer Hypoxämie empfohlen.	I	C
Patienten mit Zeichen einer schweren PH/einer schweren RV-Dysfunktion sollten für individuelle Therapie-Entscheidungen an ein Experten-Zentrum überwiesen werden.	Ila	C
Ein RHK wird bei PH-Verdachtsfällen bei Patienten mit Lungenerkrankungen nicht empfohlen, es sei denn, es sind therapeutische Konsequenzen zu erwarten (z. B. Lungentransplantation, Alternativdiagnosen wie PAH oder CTEPH, möglicher Einschluss in eine klinische Studie).	III	C
Bei Patienten mit PH infolge von Lungenerkrankungen wird die Anwendung von gezielten PAH-Medikamenten nicht empfohlen.	III	C

^a Diese Empfehlung gilt nicht für Patienten mit einer Lungenerkrankung im Endstadium, die nicht als Kandidaten für eine Lungentransplantation gelten.

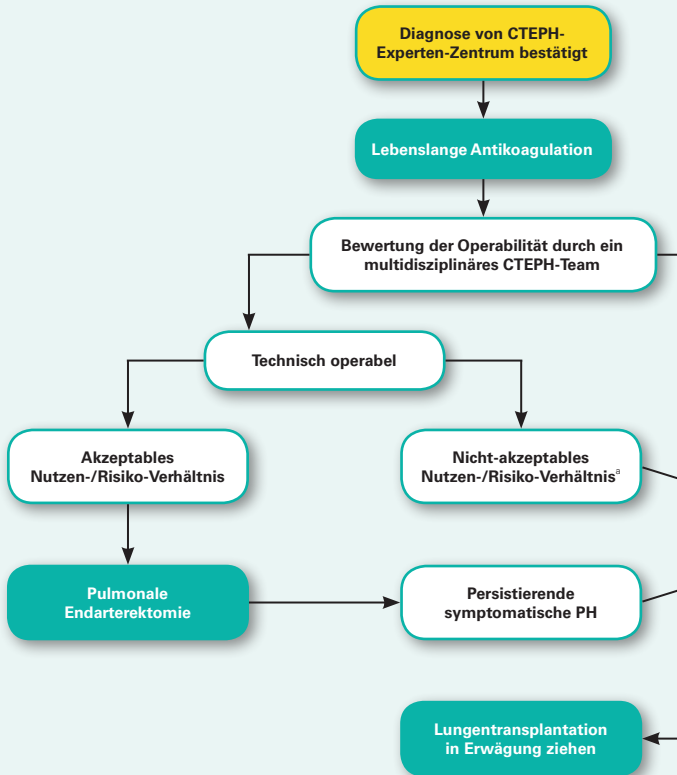
9. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (Gruppe 4.1)

Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus für die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie



^a Mit der CT-Pulmonalisangiographie alleine könnte die Diagnose einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie übersehen werden.

Abbildung 4: Therapie-Algorithmus für die chronisch thromboembolische pul



^a Technisch operable Patienten mit nicht-akzeptablen Nutzen-/Risiko-Verhältnis können ebenfalls für die BPA in Betracht gezogen werden.

^b In manchen Zentren werden die medikamentöse Therapie und die BPA gleichzeitig eingeleitet.

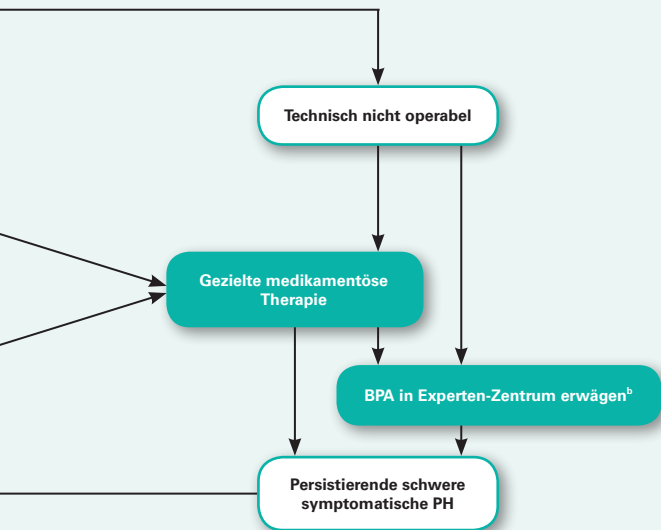



Tabelle 33: Empfehlungen für die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei Patienten mit stattgehabter LE, die eine Belastungsdyspnoe aufweisen, sollte eine CTEPH in Betracht gezogen werden.	IIa	C
Eine lebenslange Antikoagulation wird bei allen Patienten mit CTEPH empfohlen.	I	C
Es wird für alle CTEPH-Patienten empfohlen, dass die Bewertung der Operabilität sowie Entscheidungen bezüglich anderer Behandlungsstrategien durch ein multidisziplinäres Expertenteam erfolgt.	I	C
Eine chirurgische PEA in Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie wird bei CTEPH-Patienten empfohlen.	I	C
Riociguat wird empfohlen bei symptomatischen Patienten mit persistierender/rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung oder inoperabler CTEPH. Die entsprechende Einschätzung muss durch ein CTEPH-Team mit mindestens einem erfahrenen PEA-Chirurgen erfolgen.	I	B
Eine zulassungsüberschreitende Anwendung von gezielten PAH-Medikamenten kann bei symptomatischen Patienten mit persistierender/rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung oder inoperabler CTEPH erwogen werden.	IIb	B
Eine interventionelle BPA kann bei Patienten erwogen werden, die technisch inoperabel sind oder bei denen ein ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis bezüglich einer PEA besteht.	IIb	C
Ein Screening auf CTEPH wird bei asymptomatischen Patienten mit durchgemachter LE derzeit nicht empfohlen.	III	C

BPA = pulmonale Ballonangioplastie; PEA = pulmonale Endarterektomie

8  Primäre Therapieoption bei der CTEPH ist die PEA. Bei inoperablen Fällen oder bei persistierender/rezidivierender CTEPH nach PEA besteht in der Regel die Indikation zur medikamentösen Therapie. Zur BPA existieren derzeit 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.

10. Definition eines Experten-Zentrums für pulmonale Hypertonie

Tabelle 34: Empfehlungen für ein Experten-Zentrum für pulmonale Hypertonie

9

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Es wird empfohlen, dass PH-Experten-Zentren eine Versorgung durch ein Team aus verschiedenen Fachgebieten anbieten (Kardiologen und Pneumologen, spezialisierte klinische Pflegekraft, Radiologen, psychologische Unterstützung und Unterstützung durch Sozialarbeiter, Vorhalten entsprechender Expertise auch außerhalb der regulären Arbeitszeiten).	I	C
Es wird empfohlen, dass Experten-Zentren eine direkte Verbindung bzw. eine etablierte Kooperation mit anderen Fachdisziplinen bzw. Dienstleistern haben (wie CTD-Zentrum, Service zur Familienplanung, CTEPH-Zentrum, Lungentransplantations-Zentrum, Experten für angeborene Herzfehler bei Erwachsenen).	I	C
Als Kriterium für ein Experten-Zentrum sollte gelten, dass mindestens 50 Patienten mit PAH oder CTEPH nachbeobachtet werden und mindestens zwei neue Zuweisungen pro Monat mit dokumentierter PAH oder CTEPH erfolgen.	IIa	C
Als Kriterium für ein Experten-Zentrum sollte gelten, dass mindestens 20 Vasoreagibilitätstestungen bei Patienten mit IPAH, HPAH oder DPAH pro Jahr durchgeführt werden.	IIa	C
Experten-Zentren sollten an klinischer Forschung zu PAH teilnehmen, inklusive klinische Studien der Phase II und Phase III.	IIa	C

9 Die genannten Empfehlungen für PH-Zentren decken sich weitgehend mit den Kriterien zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Deutschland hat im europäischen Vergleich überdurchschnittlich viele Kliniken, die eine PH-Therapie anbieten, von denen aber nicht alle die erforderlichen Kriterien erfüllen. Daher ist eine Überprüfung der Qualität aller Anbieter sinnvoll. Die bundesweite Selbsthilfeorganisation PH e.V. unterstützt die Qualitätskontrolle sowie die Beratung, Schulung und Orientierung der Patienten. PH-Zentren sollten mit dem PH e.V. zusammenarbeiten.



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

© 2016 European Society of Cardiology

Diese Pocket-Leitlinie darf in keiner Form, auch nicht auszugsweise, ohne ausdrückliche Erlaubnis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vervielfältigt oder übersetzt werden.

Dieser Kurzfassung liegen die „2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension“ zugrunde.

(Eur Heart J 2016; 37: 67-119.

doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Epub 2015 Aug 29)

Herausgeber ist der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie; bearbeitet wurden die Leitlinien im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie.

Die dieser Pocket-Leitlinie zugrundeliegende Langfassung der Leitlinien findet sich auch im Internet unter **www.dgk.org**

Die Leitlinien geben den derzeit aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand wieder und wurden zusammengestellt unter sorgfältiger Berücksichtigung evidenzbasierter Kriterien. Ärzten wird empfohlen, dass sie diese Leitlinien in vollem Maße in ihre klinische Beurteilung mit einbeziehen. Die persönliche ärztliche Verantwortung und Entscheidung wird dadurch jedoch nicht außer Kraft gesetzt.



**Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V.**
German Cardiac Society

Grafenberger Allee 100 · D-40237 Düsseldorf
Tel.: +49 (0)211600692-0 · Fax: +49 (0)211600692-10
E-Mail: info@dgk.org · Internet: www.dgk.org

www.escardio.org / www.dgk.org

Börm Bruckmeier Verlag GmbH
978-3-89862-969-0

