

# Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009\*

## Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: European Guidelines 2009

### Autoren

M. M. Hoeper<sup>1\*\*</sup>, H. A. Ghofrani<sup>2\*\*</sup>, M. Gorenflo<sup>3\*\*</sup>, E. Grünig<sup>4\*\*</sup>, D. Schranz<sup>5\*\*</sup>, S. Rosenkranz<sup>6\*\*</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1244112>  
 Online-Publikation: 18. 5. 2010  
 Pneumologie 2010; 64: 401–414 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Marius M. Hoeper**  
 Abteilung Pneumologie  
 Medizinische Hochschule  
 Hannover  
 30625 Hannover  
 hoeper.marius@mh-hannover.de

### Vorbemerkung

Die ersten deutschen Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie sind 2006 erschienen [1,2]. Diese lehnten sich an die 2004 veröffentlichten Leitlinien der *European Society of Cardiology* an [3]. Im August 2009 wurden die aktualisierten Europäischen Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie publiziert, die erstmalig gemeinsam von der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Respiratory Society* (ERS) erstellt wurden [4,5]. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) übernimmt seit einigen Jahren die von der ESC herausgegebenen Leitlinien. Eigene Leitlinien werden von der DGK nicht mehr erstellt. Auch die Arbeitsgruppen Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaften für Pneumologie (DGP) und Pädiatrische Kardiologie (DGPK) haben vereinbart, in Zukunft keine neuen deutschen Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie zu erstellen. Gemeinsam haben die jeweiligen Arbeitsgruppen Pulmonale Hypertonie die Aufgabe übernommen, die ESC/ERS-Leitlinien in Kurzform zusammenzufassen und hinsichtlich Länder-spezifischer Aspekte zu kommentieren. Im nachfolgenden Text werden die ESC/ERS-Leitlinien in Kurzform zusammengefasst. Für Deutschland bestehende Besonderheiten, die an einigen Stellen hinzugefügt wurden, sind im Text jeweils *kursiv hervorgehoben*. Es handelt sich bei diesem Text ausdrücklich nicht um eine Leitlinie, sondern um eine übersetzte Kurzfassung der europäischen Leitlinien.

### Definitionen

#### Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie liegt ab einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck (PAPm)  $\geq 25$  mmHg vor [4,5]. Der Normwert für den PAPm beträgt  $14 \pm 3$  mmHg, die Obergrenze des PAPm (definiert als Mittelwert + 2 SD) beträgt somit 20 mmHg [6].

Der „Graubereich“ zwischen 20 und 25 mmHg ist bislang nicht ausreichend definiert. Das bis vor kurzem zusätzlich gültige Kriterium eines Anstiegs des PAPm  $> 30$  mmHg unter Belastung wurde verworfen, nachdem eine Metaanalyse der bislang publizierten Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei gesunden Probanden gezeigt hat, dass unter Belastung weit höhere Druckwerte physiologisch sein können, v.a. bei älteren Menschen. Mit den derzeit vorliegenden Daten ist es nicht möglich, einen Grenzbereich festzulegen, ab dem ein Anstieg des Pulmonaldrucks unter Belastung als pathologisch gilt [6,7]. Nach hämodynamischen Kriterien wird die pulmonale Hypertonie (PH) in eine präkapilläre und eine postkapilläre Form unterteilt (☉ Tab. 1).

#### Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH)

Die Klassifikation der PH wurde auf dem 4. *World Symposium on Pulmonary Hypertension* 2008 in Dana Point, Kalifornien, aktualisiert und diese Klassifikation wird in den aktualisierten Leitlinien übernommen (☉ Tab. 2). In Dana Point wurden unter anderem die folgenden Modifikationen vorgenommen:

- ▶ Der Begriff der familiären pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) wurde durch *hereditäre* PAH ersetzt.
- ▶ Die kongenitalen Herzvitien werden nunmehr nach einer klinischen und einer anatomisch-pathophysiologischen Klassifikation eingeteilt (☉ Tab. 3 u. 4).

\* Dieser Beitrag wurde in den Zeitschriften *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (DOI 10.1055/s-0030-1248657), *Der Kardiologe* (DOI 10.1007/s12181-010-0269-z) und *Pneumologie* (DOI 10.1055/s-0029-1244112) in gleicher Form publiziert.

\*\* Die Autoren sind die Sprecher der Arbeitsgruppen Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (M.M.H., H.A.G.), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (E.G., S.R.) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (M.G., D.S.).

**Tab. 1** Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie.

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppen*
präkapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PCWP $\leq$ 15 mmHg HZV normal oder erniedrigt †	1, 3, 4, 5
postkapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PCWP $>$ 15 mmHg HZV normal oder erniedrigt †	2
passiv reaktiv	TPG $\leq$ 12 mmHg TPG $>$ 12 mmHg	

PH: pulmonale Hypertonie; PAPm: mittlerer pulmonal arterieller Druck; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure bzw. pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; TPG: transpulmonaler Druckgradient (PAPm-PCWP).

\* Bezugnehmend auf **Tab. 2**.

† Ein erhöhtes Herzzeitvolumen kann vorkommen bei Links-Rechts-Shunt, Anämie, Hyperthyreose etc.

**Tab. 2** Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2008).

<b>1 Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</b>
1.1 Idiopathische PAH
1.2 Hereditäre PAH
1.2.1 BMPR-2-Mutationen
1.2.2 ALK-1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiektasie)
1.2.3 Unbekannte Mutationen
1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4 Assoziiert mit:
1.4.1 Bindegewebserkrankungen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portaler Hypertension
1.4.4 Angeborenen Herzfehlern
1.4.5 Schistosomiasis
1.4.6 Chronisch haemolytischer Anämie
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
<b>1* Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)</b>
<b>2 Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung</b>
2.1 Systolische Dysfunktion
2.2 Diastolische Dysfunktion
2.3 Valvuläre Erkrankungen
<b>3 Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b>
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7 Fehlentwicklungen
<b>4 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b>
<b>5 Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus</b>
5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
5.3 Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse

BMPR-2: bone morphogenetic protein receptor-2; ALK-1: activin-receptor-like kinase 1 gene.

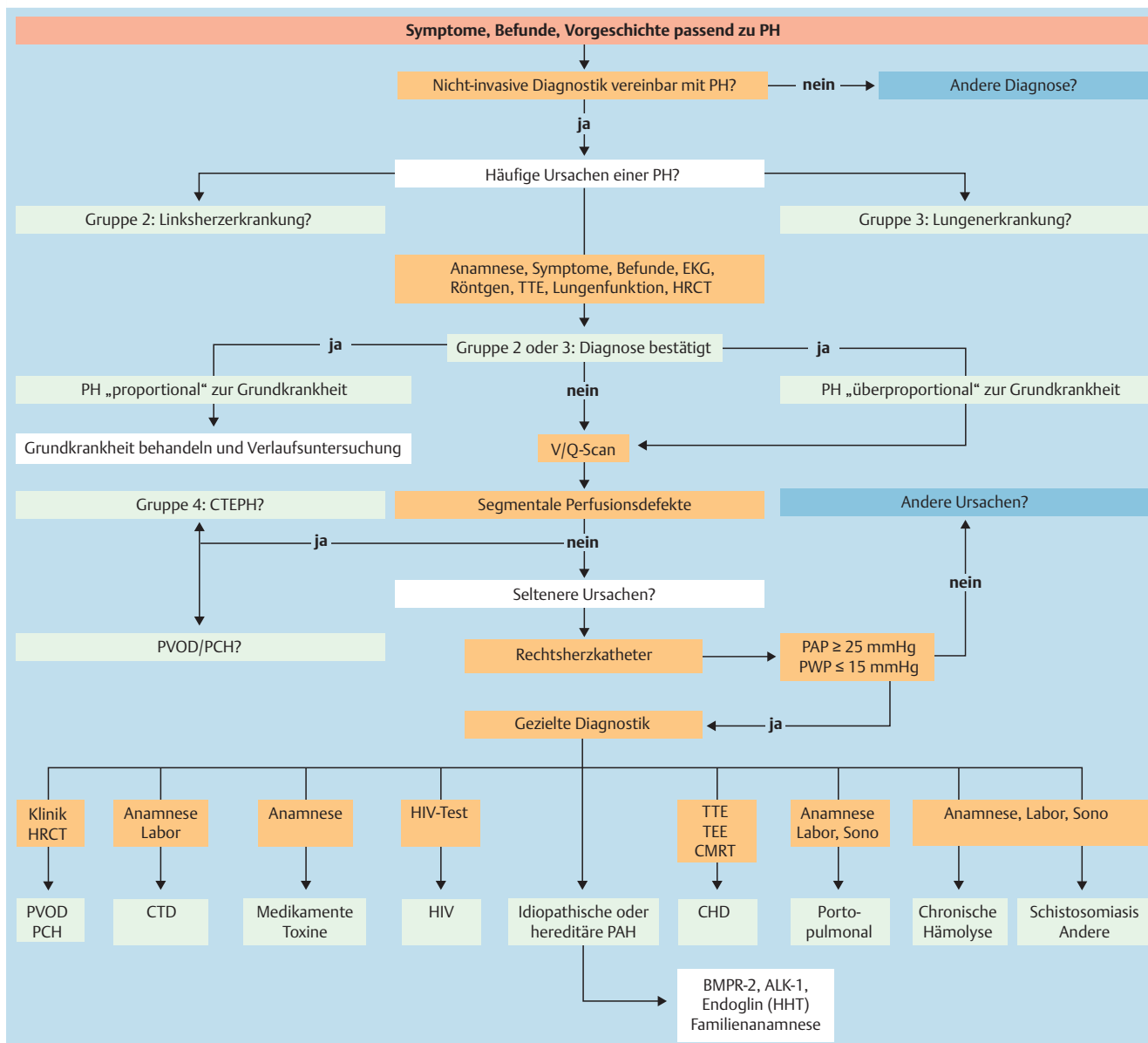
**Tab. 3** Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Links-Rechts-Shuntvitien.

<b>A) Eisenmenger Syndrom</b>
Beinhaltet alle Links-Rechts-Shuntvitien infolge großer Defekte, die zu einem Anstieg des pulmonal-vaskulären Widerstands führen, sodass es zu einer Shuntumkehr mit bidirektionalem oder Rechts-Links-Shunt kommt. Die betroffenen Patienten sind zyanotisch und haben eine Polyglobulie.
<b>B) Pulmonal arterielle Hypertonie assoziiert mit Links-Rechts-Shuntvitien</b>
Bei diesen Patienten mit moderatem bis großem Links-Rechts-Shunt besteht zwar eine pulmonale Hypertonie, aber noch keine Shuntumkehr, sodass zumindest in Ruhe keine Zyanose vorhanden ist.
<b>C) Pulmonal arterielle Hypertonie mit kleinen Defekten</b>
Bei Vorliegen kleiner Defekte (meist Ventrikelseptumdefekte $<$ 1 cm oder Vorhofseptumdefekte $<$ 2 cm effektivem Durchmesser) entspricht das klinische Bild im Wesentlichen dem einer idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie.
<b>D) Pulmonal arterielle Hypertonie nach korrekter Herzchirurgie</b>
In diesen Fällen wurde der Herzfehler operativ korrigiert, aber eine pulmonale Hypertonie ist dennoch vorhanden, entweder unmittelbar nach Herzoperation oder mehrere Monate bis Jahre danach, ohne dass signifikante residuale Vitien nachweisbar sind.

**Tab. 4** Anatomisch-pathophysiologische Klassifikation kongenitaler Herzfehler, die mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie assoziiert sind.

1	Art
1.1	Einfache prä-trikuspidale Shunts
1.1.1	Vorhofseptumdefekt (ASD)
1.1.1.1	Ostium secundum
1.1.1.2	Sinus venosus
1.1.1.3	Ostium primum
1.1.2	Totale oder partielle Lungenvenenfehlmündung
1.2	Einfache post-trikuspidale Shunts
1.2.1	Ventrikelseptumdefekt (VSD)
1.2.2	Offener Ductus arteriosus
1.3	Kombinierte Shunts
1.4	Komplexe angeborene Herzfehler
1.4.1	Kompletter atrioventriculärer Septumdefekt
1.4.2	Truncus arteriosus
1.4.3	Single ventricle mit unbehindertem pulmonalen Blutfluss
1.4.4	Transposition der großen Arterien mit VSD (ohne Pulmonalarterienstenosen) und/oder offenem Ductus arteriosus
1.4.5	Andere
<b>2</b>	<b>Dimension (bei kombinierten Vitien für jeden Defekt zu spezifizieren)</b>
2.1	Hämodynamisch (Qp/Qs)*
2.1.1	Restriktiv (Druckgradient über dem Defekt)
2.1.2	Nicht-restriktiv
2.2	Anatomisch
2.2.1	Klein bis moderat (ASD $\leq$ 2,0 cm und VSD $\leq$ 1,0 cm)
2.2.2	Groß (ASD $>$ 2,0 cm und VSD $>$ 1,0 cm)
<b>3</b>	<b>Richtung des Shuntflusses</b>
3.1	Vorwiegend Links-Rechts
3.2	Vorwiegend Rechts-Links
3.3	Bidirektional
<b>4</b>	<b>Assoziierte kardiale und nichtkardiale Fehlbildungen</b>
<b>5</b>	<b>Korrekturstatus</b>
5.1	Nicht operiert
5.2	Palliativ operiert (Art der Operation/en, Alter bei Operation)
5.3	Korrigiert (Art der Operation/en, Alter bei Operation)

\*Verhältnis des pulmonalem (Qp) zum systemischen (Qs) Blutfluss.



**Abb. 1** Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen für eine pulmonale Hypertonie (PH).

Erläuterungen: TTE: transthorakale Echokardiografie; HRCT: hochauflösendes CT; V/Q-Scan: Ventilations-/Perfusionsszintigrafie; PAPm: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PCWP: pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PVOD: pulmonale

veno-okklusive Erkrankung; PCH: pulmonal-kapilläre Hämangiomatose; CTD: Bindegewbserkrankung (connective tissue disease); CHD: angeborene Herzfehler (congenital heart disease); TEE: transösophageale Echokardiografie; CMRT: kardiale Kernspintomografie; Sono: Sonografie Abdomen; ALK-1: activin-receptor-like kinase; BMPR-2: bone morphogenetic protein receptor 2; HHT: hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler).

- ▶ Die Schistosomiasis wurde als Ursache einer PAH in die Gruppe 1 aufgenommen.
- ▶ Erkrankungen mit chronischer Hämolyse wurden ebenfalls als mögliche Ursache einer PAH in Gruppe 1 aufgenommen.
- ▶ Die pulmonale veno-okklusive Erkrankung (pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) wurde von der PAH abgegrenzt und wird jetzt als Untergruppe 1' geführt.
- ▶ In Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen) wurde die Unterteilung in linksseitige atriale/ventrikuläre Herzerkrankung und Klappenvitien modifiziert. Neben Klappenerkrankungen wird nun zwischen systolischer und diastolischer Funktionsstörung differenziert. Insbesondere der Detektion von diastolischen Funktionsstörungen kommt eine wichtige Bedeutung für die korrekte Klassifikation einer PH/PAH zu.

- ▶ In Gruppe 4 (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, CTEPH) wurde die Unterscheidung zwischen proximaler und distaler Manifestation aufgehoben, weil die Übergänge fließend sind und Patienten in der Regel gleichzeitig proximale und distale Läsionen haben.

### Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit vermuteter PH erfordert eine Reihe von Untersuchungen, um die Diagnose zu bestätigen, die klinische Zuordnung der PH festzulegen und den funktionellen sowie hämodynamischen Schweregrad einzuschätzen. Nach der Beschreibung der einzelnen Verfahren ist in **Abb. 1** ein zusammenfassender diagnostischer Algorithmus dargestellt.

## Symptome und klinische Befunde

Die Symptome der PH sind unspezifisch. Im Vordergrund stehen Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Thoraxschmerzen, Synkopen, Ödeme und Zunahme des Bauchumfangs. Symptome in Ruhe sind nur in fortgeschrittenen Fällen vorhanden. Zu den Befunden bei der körperlichen Untersuchung gehören sicht- und tastbare linksparasternale Pulsationen, eine akzentuierte Pulmonaliskomponente des II. Herztons, ein systolisches Strömungsgeräusch links parasternal bei Trikuspidalinsuffizienz und ein Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz. Gestaute Halsvenen, Lebervergrößerung, periphere Ödeme, Aszites sowie kühle, livide Extremitäten weisen auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium hin. Bei der körperlichen Untersuchung finden sich möglicherweise auch Hinweise für die Ursache einer PH. Teleangiektasien und digitale Ulzerationen sprechen für eine Sklerodermie, Spider naevi und Palmarerythem für eine Lebererkrankung. Die Auskultation der Lungen ist bei PAH üblicherweise normal, kann aber bereits auf eine zugrunde liegende Lungenerkrankung oder auch auf eine CTEPH (Strömungsgeräusche über den Pulmonalarterien) hinweisen. Trommelschlegelfinger sind bei PAH selten und finden sich häufiger in Verbindung mit chronischen Lungenerkrankungen sowie angeborenen Herzfehlern.

## Elektrokardiogramm (EKG)

Das EKG kann auf eine PH hinweisen, wenn die typischen Zeichen vorliegen (P-pulmonale, RV-Hypertrophie, Erregungsrückbildungsstörungen über den Vorderwandableitungen sowie den inferioren Ableitungen, Rechtsschenkelblock). Ein normales EKG schließt eine PH nicht aus; Sensitivität und Spezifität der Methode betragen 55 % bzw. 70 % und in 13 % aller PAH-Fälle finden sich im EKG keine Rechtsbelastungszeichen [8]. Ventrikuläre Rhythmusstörungen sind bei PAH selten, während die jährliche Inzidenz supraventrikulärer Tachykardien (etwa gleich häufig Vorhofflimmern und Vorhofflattern) bei etwa 3 % liegt [9]. Diese Rhythmusstörungen gehen fast ausnahmslos mit einer erheblichen klinischen Verschlechterung einher und führen häufig zu einer Rechtsherzdekompensation [9].

## Thoraxröntgen

Bei 90 % der PAH-Patienten ist die Thoraxröntgenaufnahme zum Zeitpunkt der Diagnose pathologisch. Zu den wichtigsten Zeichen gehören erweiterte zentrale Pulmonalarterien, verminderte periphere Gefäßfüllung und Vergrößerung von rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel. Der Schweregrad der PH korreliert nicht mit dem radiologischen Befund und ein normales Röntgenbild schließt eine PH bzw. PAH nicht aus [8].

## Lungenfunktion und Blutgase

Die Lungenfunktionsdiagnostik dient v.a. der Suche nach zugrunde liegenden Lungenerkrankungen. Bei PAH findet sich meist eine leichte kombinierte Ventilationsstörung sowie eine eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO). Normale Lungenfunktionswerte inkl. einer normalen DLCO kommen selbst bei schwerer PAH vor. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt meist eine leichte bis moderate Hypoxämie. Auch hier schließen Normalwerte eine PAH nicht aus. Das arterielle  $p\text{CO}_2$  ist hingegen bei PAH praktisch immer erniedrigt (Median, 32 mmHg) [10].

## Echokardiografie

Der transthorakalen Echokardiografie kommt eine zentrale Bedeutung in der initialen Abklärung der Verdachtsdiagnose PH zu. Die Abschätzung des PAP basiert auf der Doppler-gestützten

Messung der Regurgitationsgeschwindigkeit ( $V_{\text{max}}$ ) über die Trikuspidalklappe. Mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ( $\Delta P = 4 \times V_{\text{max}}^2$ ) wird der Druckgradient zwischen dem rechten Ventrikel und dem rechten Vorhof abgeschätzt. Der rechtsatriale Druck wird üblicherweise über die Weite und Atemvariabilität der unteren Hohlvene abgeschätzt. Dieses Verfahren hat sich allerdings als unzuverlässig erwiesen [11]. Andere echokardiografische Kriterien sollten zur Klärung der Diagnose einer PH herangezogen werden. Dazu gehören ein beschleunigter Pulmonalklappenregurgitationsjet, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, eine verkürzte RV-Akzelerationszeit, vergrößerte rechte Herzhöhlen sowie erweiterte Pulmonalarterien. Die Sensitivität dieser Zeichen ist bislang wenig untersucht.

Außerdem liefert die Echokardiografie wichtige Hinweise für mögliche Ursachen einer PH. Von besonderer Bedeutung sind hier die Größe und Funktion des linken Ventrikels sowie die Größe des linken Vorhofs, die ggf. auf eine linksventrikuläre Erkrankung oder ein Klappenitium hinweisen können. Shuntvitien können unter Umständen direkt sichtbar gemacht werden oder durch indirekte Zeichen, wie einem hohen Blutfluss über der Pulmonalklappe oder stark erweiterten Pulmonalarterien, vermutet werden.

Die Echokardiografie des rechten Herzens hat zahlreiche Fehlerquellen und ist wenig standardisiert. So konnte bei COPD-Patienten nur in 38–70 % der Fälle ein Dopplersignal über der Trikuspidalklappe abgeleitet werden [12, 13]. In aktuellen Studien wichen in mehr als 50 % der Fälle die invasiv bestimmten systolischen pulmonal-arteriellen Drucke um mehr als 10 mmHg von den echokardiografisch bestimmten ab [11, 12]. Als wesentliche Fehlerquellen der Echokardiografie wurden zu hoch eingeschätzte rechtsatriale Drucke sowie die Heranziehung von nicht-adäquaten Dopplersignalen identifiziert [11, 12]. Studien, in denen der  $V_{\text{max}}$ -Grenzwert für eine PH bei 2,5–2,8 m/s lag, haben in 45 bis 72 % der Fälle falsch-positive Ergebnisse ergeben [11, 12]. Derzeit gelten die folgenden echokardiografischen Kriterien für die Diagnostik der PH (● Tab. 5).

**Tab. 5** Echokardiografische Kriterien für eine PH basierend auf dem Doppler-gestützten Druckgradienten über der Trikuspidalklappe unter Annahme eines normalen rechtsatrialen Drucks von 5 mmHg.

<b>Echokardiografische Diagnose: PH unwahrscheinlich</b>
– Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets $\leq 2,8$ m/sec, PAPs $< 36$ mmHg und keine sonstigen echokardiografischen Hinweise für eine PH
<b>Echokardiografische Diagnose: PH möglich</b>
– Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets $\leq 2,8$ m/sec, PAPs $< 36$ mmHg, aber anderweitige echokardiografische Hinweise für eine PH
– Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets 2,9–3,4 m/sec, PAPs 37–50 mmHg mit oder ohne sonstige echokardiografische Hinweise für eine PH
<b>Echokardiografische Diagnose: PH wahrscheinlich</b>
– Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets $> 3,4$ m/sec, PAPs $> 50$ mmHg, mit oder ohne sonstige echokardiografische Hinweise für eine PH

## Ventilations-/Perfusionsszintigrafie (V/Q-Scan)

Der V/Q-Scan bleibt die Methode der Wahl zum Ausschluss einer CTEPH. Sensitivität und Spezifität des V/Q-Scans betragen 90–100 % bzw. 94–100 %, sodass ein normaler Perfusionsbefund eine CTEPH mit hinreichender Sicherheit ausschließt [14]. Ein V/Q-

Scan sollte bei jeder schweren PH Bestandteil der initialen diagnostischen Abklärung sein.

### Computertomografie (CT) des Thorax

Eine hochauflösende CT (HR-CT) ist integraler Bestandteil der Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen und Lungemphysem und kann wertvolle Hinweise für das mögliche Vorliegen einer PVOD (fleckförmige Milchglastrübungen, verdickte intra- und interlobuläre Septen, mediastinale Lymphadenopathie und Pleuraergüsse) geben [15]. Die Kontrastmittel-gestützte CT (KM-CT) dient neben der Pulmonalisangiografie der weiteren Abklärung einer CTEPH, auch in Hinblick auf eine mögliche Operabilität (s. u.) [16]. Die CT-Diagnostik wird daher als Bestandteil der PH-Diagnostik empfohlen.

### Laboruntersuchungen

Zu den wichtigsten gezielten Laboruntersuchungen bei der Aufarbeitung einer ätiologisch unklaren PH gehören antinukleäre Antikörper inkl. Scl-70, Centromer- und U1-RNP-Antikörper, HIV- und Hepatitis-B/C-Serologie und eine TSH-Bestimmung (Prävalenz von Thyreopathien bei IPAH bis zu 20%). Die Bestimmung der BNP- bzw. NTproBNP-Werte kann im Rahmen der initialen Diagnostik und für Verlaufsuntersuchungen hilfreich sein. Jedoch sind BNP/NTproBNP-Erhöhen nicht spezifisch für eine Rechtsherzinsuffizienz oder PAH.

### Rechtsherzkatheter und Vasoreagibilitätstest

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) ist erforderlich, um die Diagnose einer PH zu bestätigen, ihre Ätiologie weiter abzuklären und den Schweregrad einzuschätzen. Die Untersuchung sollte grundsätzlich nur in Zentren durchgeführt werden, die umfangreiche Erfahrungen in der Diagnostik und Therapie der PH besitzen. In erfahrenen Zentren ist die Komplikationsrate dieser Untersuchung niedrig (Morbidität 1,1%, Mortalität 0,055%) [17]. Folgende Parameter müssen bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung obligat bestimmt werden: rechtsatrialer Druck, pulmonal-arterieller Druck, pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (so weit technisch möglich), Herzzeitvolumen (Thermodilution oder Fick'sches Prinzip mit gemessener O<sub>2</sub>-Aufnahme, tabellarische O<sub>2</sub>-Aufnahme nicht hinreichend zuverlässig) sowie gemischt-venöse Sauerstoffsättigung.

Eine Vasoreagibilitätstestung dient einzig der Frage, ob Patienten mit Kalziumantagonisten behandelt werden können. Diese Testung wird nur bei Patienten mit PAH durchgeführt und gilt bei neu-diagnostizierter IPAH als obligatorisch. *Als Testsubstanzen eingesetzt werden in Deutschland überwiegend inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) oder inhalatives Iloprost* [18]. *NO wird üblicherweise in einer Dosierung von 20 ppm verabreicht und die Hämodynamik kann bereits nach 5 min durchgehender Inhalation gemessen werden. Iloprost wird zumeist in der Dosis von 5 µg inhalativ über 5 min verabreicht, gefolgt von einer Bestimmung der hämodynamischen Parameter nach weiteren 5–10 min.* Kriterien für ein positives Ansprechen (Responder) sind ein Abfall des mittleren Pulmonalarteriendrucks um > 10 mmHg vom Ausgangswert auf < 40 mmHg bei normalem Herzzeitvolumen [19].

### Diagnostisches Vorgehen

Der diagnostische Algorithmus der PH ist in **Abb. 1** dargestellt. Die Strategie zielt darauf ab, zunächst die häufigeren Formen der PH zu identifizieren (Gruppe 2, Lungenerkrankungen; Gruppe 3 Herzerkrankungen) und fokussiert dann auf der Unterscheidung zwischen CTEPH und den verschiedenen Formen der PAH.

### Einschätzung des Schweregrads, prognostisch relevante Parameter und Therapieziele

Die Einschätzung des Schweregrads einer PH erfolgt unter Anwendung komplementärer Methoden, zu denen klinische Parameter inkl. der funktionellen Klasse (**Tab. 6**), Belastungstests, Laboruntersuchungen, Echokardiografie und RHK gehören. Die gebräuchlichsten Verfahren sowie Grenzwerte, die helfen, zwischen stabilen und instabilen Patienten zu unterscheiden, sind in **Abb. 2** dargestellt. Diese Unterteilung ist hilfreich zur prognostischen Einschätzung sowie für Therapieentscheidungen. Die Einschätzung des klinischen Schweregrads und der Stabilität/Instabilität von Patienten mit PAH sollte stets durch die integrative Beurteilung verschiedener Parameter erfolgen. Jedoch müssen die aufgeführten Parameter nicht alle bei jeder Patien-

**Tab. 6** Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.

Klasse 1
Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 2
Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 3
Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 4
Patienten mit pulmonaler Hypertonie die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Stabil	Prognostische Determinanten	Instabil
Nein	Klinische Zeichen für Rechtsherzversagen	Ja
Keine oder langsam	Progredienz der Erkrankung	Rasch
Nein	Synkopen	Ja
I, II	WHO Funktionelle Klasse	IV
> 400–500 m*	6-min-Gehstrecke	< 300 m
Peak VO <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg	Spiroergometrie	Peak VO <sub>2</sub> < 12 ml/min/kg
Normal oder nahezu normal	BNP/NT-proBNP Plasmaspiegel	Stark erhöht und/oder steigend
Kein Perikarderguss	Echokardiografische Befunde <sup>†</sup>	Perikarderguss TAPSE < 1.5 cm
RAP < 8 mmHg und CI ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	Hämodynamik	RAP > 15 mmHg oder CI ≤ 2.0 L/min/m <sup>2</sup>

**Abb. 2** Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten. BNP: Brain natriuretic peptide; CI: Herzindex; Peak VO<sub>2</sub>: Maximale Sauerstoffaufnahme; RAP: rechtsatrialer Druck; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion. \* Abhängig von zahlreichen Variablen wie Alter, Größe, Trainingszustand, Komorbiditäten. † TAPSE und Perikarderguss wurden ausgewählt, da sie in der Mehrzahl der Patienten bestimmbar sind.

**Tab. 7** Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit PAH.

	Ausgangsuntersuchung (vor Therapie)	Alle 3 – 6 Monate*	3 – 4 Monate nach Beginn oder Änderung der Therapie	Klinische Verschlechterung
klinische Untersuchung WHO-FC, EKG, kap. BGA	X	X	X	X
6-min-Gehstest†	X	X	X	X
Spiroergometrie†	X		X	X
BNP/NT-proBNP	X	X	X	X
Echokardiografie	X		X	X
RHK	X‡		X§	X#

\* Intervalle müssen der jeweiligen Situation angepasst werden. † meist wird jeweils nur einer der beiden Tests durchgeführt. ‡ dringend empfohlen. § je nach klinischem Ansprechen auf die Therapie. # empfohlen. FC: funktionelle Klasse; kap. BGA: kapilläre Blutgasanalyse; BNP: Brain natriuretic Peptid/NT-proBNP, NT-terminales Fragment des BNP; RHK: Rechtsherzkatheter; WHO-FC: WHO Funktionelle Klasse.

tenvorstellung erhoben werden. Ein Vorschlag zur Häufigkeit von Verlaufsuntersuchungen bei PAH-Patienten ist in **Tab. 7** dargestellt.

### Definition des Patientenstatus

Anhand dieser Parameter wird der Patientenstatus wie folgt definiert: Patienten, deren Parameter sich ausschließlich oder überwiegend im grünen Bereich bewegen, werden als *stabil auf gutem Niveau* bezeichnet, solche mit mehreren Parameter im roten Bereich als *instabil und gefährdet*. Patienten, die sich zwischen diesen Zonen befinden, werden als *stabil auf unbefriedigendem Niveau* charakterisiert. In den letzten beiden Fällen sollte eine Eskalation der Therapie erwogen werden. Therapieziel ist der „grüne Bereich“.

### Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH)

Die Therapie der PAH hat sich seit Veröffentlichung der letzten Leitlinien erheblich weiterentwickelt. Mittlerweile wurden in Deutschland 7 Substanzen für die Therapie der PAH eingeführt; die Zulassung weiterer Medikamente wird in Kürze erwartet. Eine Meta-Analyse der bis 2008 publizierten randomisierten Studien hat bereits innerhalb kurzer Beobachtungszeiträume eine relative Reduktion der Letalität um 43 % und eine Reduktion der Hospitalisierungsrate um 61 % gezeigt [20]. Nichtsdestoweniger bleibt die PAH eine unheilbare chronische Erkrankung, die einer gezielten Therapie durch Experten bedarf.

### Allgemeinmaßnahmen

Psychologische und soziale Betreuung sind wie bei jeder anderen chronischen Erkrankung auch für Patienten mit PAH wichtig. Körperliche Überanstrengung sollte auf jeden Fall vermieden werden, da sie zu Synkopen oder akutem Rechtsherzversagen führen kann. Hingegen gibt es zunehmend Hinweise für positive Effekte eines gezielten körperlichen Trainings [21,22]. Dieses sollte jedoch derzeit nur in speziell für die PAH geschulten Einrichtungen stattfinden und bedarf einer weiteren wissenschaftlichen Exploration.

Patientinnen mit PAH müssen eine Schwangerschaft vermeiden. Eine entsprechende Beratung sowie eine zuverlässige Kontrazeption sind notwendig, wobei auf pharmakokinetische Interaktionen mit PAH-Medikamenten hingewiesen werden muss, die die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigen können.

Reisen in Höhen von 1500–2000 m sollten vermieden werden, ebenso wie Flugreisen, sofern nicht sichergestellt ist, dass die O<sub>2</sub>-Sättigung während des Flugs > 90 % beträgt.

Regelmäßige Influenza- und Pneumokokkenimpfungen werden empfohlen.

### Orale Antikoagulantien

Trotz unzureichender Datenlage wird weiterhin empfohlen, Patienten mit PAH mit einem oralen Antikoagulant zu behandeln, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Eine IIa-Empfehlung gilt für die orale Antikoagulation bei IPAH, der hereditären PAH und der PAH nach Anorexigen-Einnahme. Hingegen wird bei den Patienten mit APAH eine IIb-Empfehlung ausgesprochen. Die Ziel-INR beträgt 2,0–3,0.

### Diuretika

Diuretika werden nach klinischer Indikation eingesetzt. Es gibt keine Daten zur Über- bzw. Unterlegenheit einzelner Substanzen.

### Sauerstoff

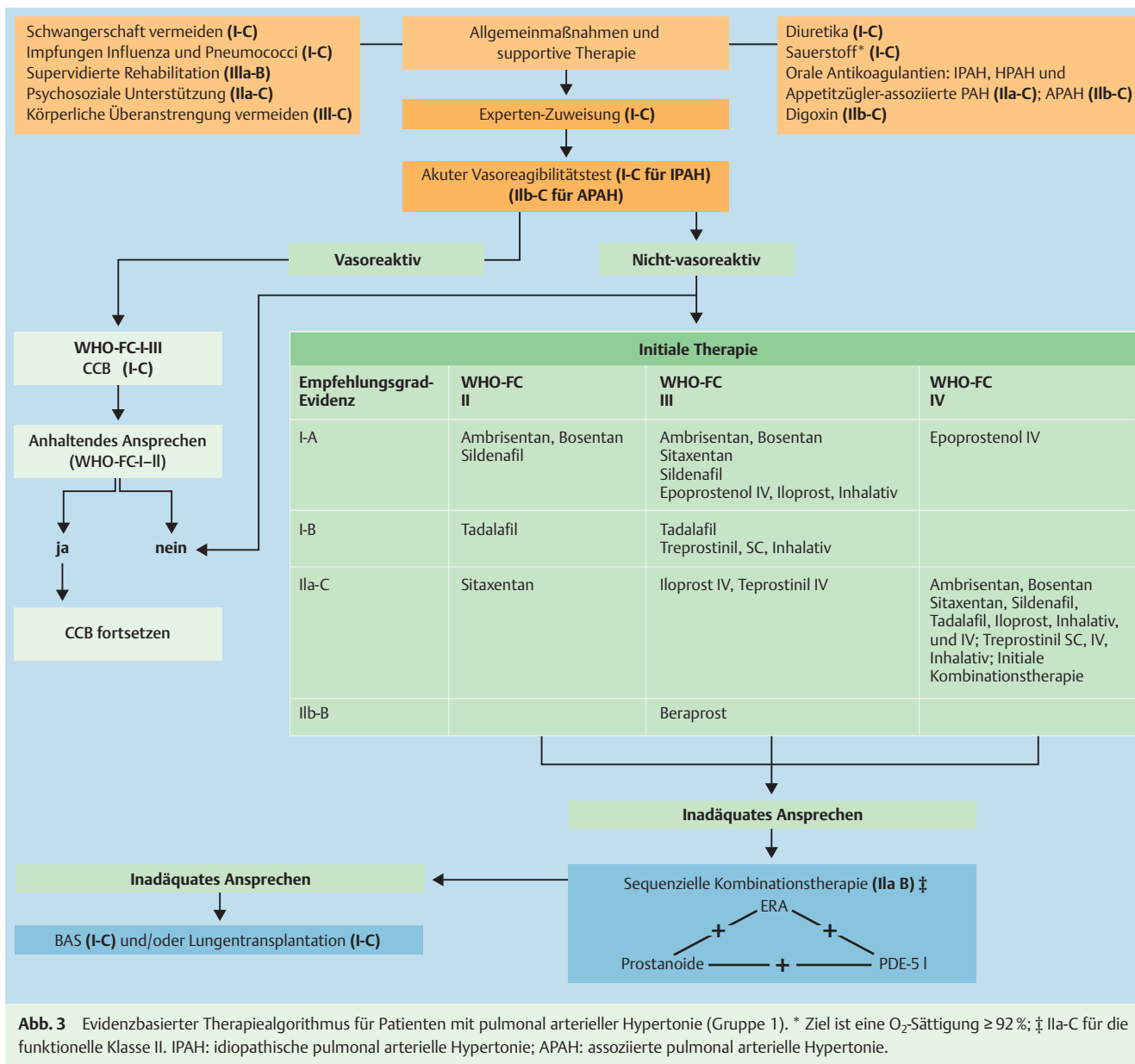
Die Gabe von Sauerstoff ist bei PAH nicht obligat, sondern orientiert sich weitgehend an den Empfehlungen für Patienten mit COPD. Somit wird eine Sauerstofftherapie bei O<sub>2</sub>-Sättigungen < 90 % empfohlen. Für die PAH liegen keine Daten vor, sodass die Entscheidung zur O<sub>2</sub>-Therapie individuell getroffen wird.

### Behandlung von Arrhythmien

Während ventrikuläre Tachykardien bei PAH-Patienten nur selten auftreten, werden supraventrikuläre Tachykardien, v.a. Vorhofflattern und -flimmern, häufig beobachtet. Solche Arrhythmien führen auch bei normaler Kammerfrequenz unbehandelt meist zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung mit zunehmender Rechtsherzinsuffizienz [9]. Diese Patienten profitieren von einer aggressiven Therapie mit dem Ziel, den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Obgleich die Datenlage zur Behandlung dieser Rhythmusstörungen bei PAH spärlich ist, sollte wenn möglich eine Wiederherstellung bzw. der Erhalt des Sinusrhythmus angestrebt werden.

### PAH-spezifische Therapien

Die einzelnen Therapien werden in diesem Leitlinien-Kommentar nur in ihren wichtigsten Aspekten dargestellt. Für detaillierte Informationen wird auf die europäischen Leitlinien sowie die weiterführende Literatur verwiesen [4,5,20,23–38]. Der Zulassungsstatus der einzelnen Substanzen sowie deren Einsatz im Rahmen des therapeutischen Algorithmus sind in **Abb. 3** sowie **Tab. 10** dargestellt.



### Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten werden ausdrücklich nur bei PAH-Patienten (nicht bei anderen Formen der PH) empfohlen, die die oben beschriebenen Responder-Kriterien erfüllen [19]. 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. *Obgleich die meisten Daten zu Nifedipin und Diltiazem vorliegen, wird in Deutschland mittlerweile an den meisten PAH-Zentren überwiegend Amlodipin eingesetzt. Die initiale Dosis beträgt 2,5 mg/Tag und die Dosis wird unter sorgfältiger Beobachtung des Patienten im Laufe einiger Wochen auf die Zieldosis gesteigert, die in der Regel bei 10–20 mg/Tag liegt.*

Patienten, die unter dieser Therapie nicht im funktionellen Stadium NYHA I oder II sind und deren Hämodynamik sich nicht weitgehend normalisiert, sollten nicht mit Kalziumantagonisten, sondern mit den unten aufgeführten PAH-spezifischen Substanzen behandelt werden.

**Tab. 8** Empfehlungsgrade.

<b>Grad I</b>	Evidenz und/oder Konsens, dass eine Therapie hilfreich, sinnvoll und effektiv ist
<b>Grad II</b>	widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Ansichten über die Wirksamkeit einer Therapie
<b>Grad IIa</b>	überwiegende Evidenz für die Wirksamkeit einer Therapie
<b>Grad IIb</b>	Wirksamkeit einer Therapie ist nicht gut etabliert und es besteht kein Konsens bzgl. der Wirksamkeit
<b>Grad III</b>	Evidenz oder Konsens, dass eine Therapie im Allgemeinen nicht effektiv ist oder sogar nachteilig sein kann

**Tab. 9** Evidenzlevel.

<b>Evidenzlevel A</b>	Daten von > 1 randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen
<b>Evidenzlevel B</b>	Daten aus einer randomisierten Studie oder großen nicht-randomisierten Untersuchungen
<b>Evidenzlevel C</b>	Expertenkonsens und/oder Daten aus kleinen bzw. retrospektiven Studien oder Registern

Maßnahme/Therapie	Empfehlungsgrad – Evidenzlevel		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
<b>Allgemeinmaßnahmen</b>			
Körperliche Überanstrengung vermeiden	Ia-C	Ia-C	Ia-C
Kontrazeption	I-C	I-C	I-C
Psychosoziale Unterstützung	Ia-C	Ia-C	Ia-C
Vermeidung von Atemwegsinfekten	I-C	I-C	I-C
<b>Unterstützende Maßnahmen</b>			
Orale Antikoagulation	Ia-C*	Ia-C*	Ia-C*
Diuretika	I-C	I-C	I-C
Digitalis	Iib-C	Iib-C	Iib-C
Sauerstoff†	I-C	I-C	I-C
Gezielte Rehabilitation	Ia-C	Ia-C	–
<b>Gezielte Therapie</b>			
Kalziumantagonisten	I-C ‡	I-C ‡	–
ERA	Ambrisentan	I-A	I-A
	Bosentan	I-A	I-A
	Sitaxentan	Ia-C	Ia-C
PDE5 I	Sildenafil	I-A	Ia-C
	Tadalafil	I-B	Ia-C
Prostanoide	Beraprost	–	Iib-B
	Epoprostenol (intravenös)	–	I-A
	Iloprost (inhalativ)	–	I-A
	Iloprost (intravenös)	–	Ia-C
	Treprostinil (subkutan)	–	I-B
	Treprostinil (intravenös)	–	Ia-C
	Treprostinil (inhalativ)	–	I-B
Initiale Kombinationstherapie	–	–	Ia-C
Sequenzielle Kombinationstherapie	Ia-C	Ia-B	Ia-B
Atrioseptostomie	–	I-C	I-C
Lungentransplantation	–	I-C	I-C

\* Ia für idiopathische PAH, Iib für andere Formen der PAH. † bei arterieller Sauerstoffsättigung < 90 % außer bei Eisenmenger-Syndrom. ‡ Nur bei Erfüllung der Responder-Kriterien; I bei idiopathischer PAH, Ia für andere Formen der PAH. WHO-FC: Funktionelle Klasse nach WHO-Definition.

### Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Alle 3 zugelassenen Substanzen (Bosentan, Sitaxentan und Ambrisentan) gelten als potenziell hepatotoxisch und dürfen nur von registrierten Verschreibern verordnet werden. Regelmäßige Kontrollen der Transaminasen (in der Regel in 4-wöchentlichen Abständen) sind erforderlich. Die unten angegebenen Zieldosierungen betreffen erwachsene Patienten; für Kinder bzw. Patienten < 40 kgKG wird auf die jeweiligen Fachinformationen verwiesen.

Bosentan [31, 32, 34, 35] – Zulassung für IPAH, PAH assoziiert mit Bindegewebskrankungen sowie PAH bei kongenitalen Vitien im funktionellen Stadium NYHA II und III; Zieldosis 2 × 125 mg/Tag p.o. Für Kinder ist Bosentan ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen und auch in einer speziellen Darreichungsform von 4-fach teilbaren 32-mg-Tabletten verfügbar.

Sitaxentan [27, 28] – Zulassung für IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewebskrankungen im funktionellen Stadium NYHA III; Zieldosis 1 × 100 mg/Tag p.o.

Ambrisentan [30, 39] – Zulassung für IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewebskrankungen im funktionellen Stadium NYHA II und III; Zieldosis 1 × 5 mg/Tag oder 1 × 10 mg/Tag p.o.

### Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitoren

Sildenafil [33, 36] – Zulassung für IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewebskrankungen in den funktionellen Stadien II und III; zugelassene Dosis 3 × 20 mg/Tag p.o.; diese Dosis wird von

der Mehrzahl der Experten als in vielen Fällen nicht ausreichend angesehen, sodass Dosierungen bis zu 3 × 80 mg/Tag in Deutschland gebräuchlich sind.

Tadalafil [29] – Zulassung für IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewebskrankungen im funktionellen Stadium II und III; zugelassene Dosis 1 × 40 mg/Tag p.o.

### Prostanoide

Iloprost inhalativ [38]: Zugelassen in Deutschland für die IPAH im funktionellen Stadium NYHA III. Administration über spezielle Vernebler, Dosis 2,5–5 µg 6–9×/Tag.

Iloprost intravenös [40]: In Europa nicht zugelassen, ist jedoch in Deutschland die am meisten verwendete Substanz für die intravenöse Prostanoidtherapie. Administration kontinuierlich intravenös, in der Regel über permanenten Venenkatheter bzw. Portkatheter, mittlere Zieldosis 2–5 ng/kg/min, Anwendung nur in Expertenzentren, Risiko lebensbedrohlicher Katheterinfektionen.

Epoprostenol intravenös [26] – In Deutschland nicht zugelassen, überwiegend bei Kindern mit PAH verwendet. Anwendung nur durch Experten.

Treprostinil inhalativ, s. c., i. v., p. o.: Orales Treprostinil und intravenöses Treprostinil sind in Deutschland nicht zugelassen. Die Zulassung von subkutanem Treprostinol erfolgte nicht durch die EMA, sondern durch die französische Arzneimittelbehörde. Diese Zulassung wurde in Deutschland anerkannt. Inhalatives Treprostinil wird voraussichtlich in Europa nicht zugelassen.

**Tab. 10** Empfehlungsgrad und Evidenzlevel für Therapiemaßnahmen bei pulmonal arterieller Hypertonie (Gruppe 1).



### Kombinationstherapie

Da die PAH nicht heilbar ist und die oben definierten Therapieziele bei der Mehrzahl der Patienten mit Monotherapie nicht bzw. nicht dauerhaft zu erreichen sind, hat eine Kombination der oben beschriebenen Substanzen weite Verbreitung gefunden. Die bislang dazu vorliegenden Daten weisen auf eine hohe Sicherheit der Kombinationstherapie hin und liefern erste Hinweise für verbesserte Behandlungsergebnisse mit Kombinationsregimen [36,41,42]. Allerdings ist die Datenlage zur Kombinationstherapie noch unzureichend. Am gebräuchlichsten ist die Kombination eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten mit einem PDE-5-Inhibitor, aber konkrete Empfehlungen für den Einzelfall können aufgrund mangelnder Daten nicht gegeben werden.

### Atrioseptostomie

Eine frühzeitige Atrioseptostomie verbessert möglicherweise die Prognose von Patienten mit PAH, wobei es keine Daten dazu gibt, ob dies auch für Patienten gilt, die mit PAH-spezifischen Medikamenten behandelt werden. Die Atrioseptostomie ist bei medikamentös behandelten Patienten meist nicht indiziert und kann nicht generell empfohlen werden. Als Notfallmaßnahme bei dekompensiertem Rechtsherzversagen sollte die Septostomie nicht eingesetzt werden. *Derzeit wird dieses Verfahren in Deutschland nur sehr selten zur Therapie der PAH bei erwachsenen Patienten angewandt.*

### Transplantation

Die Lungen- bzw. Herz-Lungen-Transplantation stellt weiterhin ein Therapieverfahren für geeignete Patienten dar, bei denen unter optimierter konservativer Therapie kein ausreichendes Behandlungsergebnis erzielt werden kann. Potenzielle Kandidaten für eine Transplantation sollten frühzeitig an einem geeigneten Zentrum vorgestellt werden.

### Therapiealgorithmus

Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit PAH ist in **Abb. 3** dargestellt. Diese Empfehlungen gelten nicht für andere Formen der PH. Die dazugehörigen Evidenz- und Empfehlungsgrade finden sich in den **Tab. 8** u. **9** und beziehen sich ausdrücklich auf die wissenschaftliche Evidenz und nicht auf die Zulassungssituation. Die einzelnen Substanzen sind hier in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt. Die Evidenz für die einzelnen Therapien bezieht sich im Wesentlichen auf die IPAH und die PAH bei Bindegewebserkrankungen. Für andere Formen der PAH gelten unter Umständen spezielle Hinweise, die weiter unten aufgelistet sind.

### Medikamenteninteraktionen

Bei der Behandlung mit PAH-spezifischen Medikamenten muss bedacht werden, dass zum Teil klinisch relevante Medikamenteninteraktionen bestehen können. Die wichtigsten pharmakokinetischen Interaktionen PAH-spezifischer Medikamente sind in **Tab. 11** zusammengestellt.

### Spezielle PAH-Populationen



#### Pädiatrische Patienten

Auch diese Patienten sollten in Expertenzentren behandelt werden. *Die Komplexität der Diagnostik und Therapie unterschiedlicher PAH-Formen und unterschiedlicher Altersgruppen macht eine*

*ausführliche Darstellung an dieser Stelle unmöglich, sodass auf die europäischen Leitlinien verwiesen wird.*

### PAH bei angeborenen Herzfehlern

*Auch für Details zu dieser Patientenpopulation wird auf die europäischen Leitlinien verwiesen.*

### PAH bei Bindegewebserkrankungen

Am häufigsten tritt eine PAH bei Patienten mit systemischer Sklerose auf (5–15%) [43], gefolgt von Patienten mit Mischkollagenosen (5–10%) [44] und systemischem Lupus erythematosus (SLE; 2–5%). Ein jährliches echokardiografisches Screening auch asymptomatischer Sklerodermie-Patienten auf eine pulmonale Hypertonie wird daher empfohlen. Bei Auftreten typischer Symptome sollte unverzüglich eine entsprechende Abklärung erfolgen. Die Diagnostik und Therapie der PAH folgt bei diesen Patienten weitgehend den oben beschriebenen Grundsätzen. Der Stellenwert einer zusätzlichen immunsuppressiven bzw. immunmodulatorischen Therapie hängt von der Grunderkrankung ab. Bei Sklerodermie-assoziiierter PAH gilt dieser Ansatz als wirkungslos und wird nicht empfohlen, während bei SLE und PAH gute Erfolge mit immunsuppressiver Behandlung beschrieben wurden. Patienten mit Mischkollagenose-assoziiierter PAH verhalten sich meist wie Sklerodermie-Patienten, können aber in Einzelfällen auch von immunsuppressiver Therapie profitieren.

### Portopulmonale Hypertonie (PoPH)

Eine PoPH ist definiert als das Auftreten einer PAH bei Patienten mit portaler Hypertension. Die Inzidenz einer PoPH bei Patienten mit Leberzirrhose scheint bei 0,5–1% zu liegen. Die Lebererkrankung kann dabei asymptomatisch sein, sodass bei Patienten mit ätiologisch unklarer PAH gezielt, d.h. sonografisch, nach einer portalen Hypertension gesucht werden sollte. Auf der anderen Seite muss bei Patienten mit Leberzirrhose und Belastungsdyspnoe auch an eine PAH gedacht werden. Bei Patienten, die zur Lebertransplantation evaluiert werden, sollte grundsätzlich eine Echokardiografie zum Ausschluss einer Rechtsherzbelastung durchgeführt werden, da die Prognose nach Transplantation bei Vorliegen einer PH äußerst schlecht ist.

Kontrollierte Daten zur Therapie der PoPH liegen praktisch nicht vor. Bei Patienten mit Child-A-Zirrhose, d.h. nur leicht eingeschränkter Leberfunktion, sind positive Erfahrungen mit Bosentan und Sildenafil publiziert [45,46]. Bei fortgeschrittener Lebererkrankung sind Endothelin-Rezeptor-Antagonisten kontraindiziert, sodass hier vornehmlich PDE-5-Hemmer und/oder Prostanoid eingesetzt werden. In seltenen Einzelfällen kommt bei therapierefraktärem Krankheitsbild eine kombinierte Lungen-Leber-Transplantation in Betracht [47].

### PAH bei HIV-Infektion

Etwa 0,5% aller HIV-infizierten Patienten entwickeln eine PAH [48] und eine Untersuchung auf das Vorliegen einer HIV-Infektion gehört zur Standarddiagnostik bei Patienten mit ätiologisch unklarer PAH. Auch hier orientiert sich die Therapie weitgehend an den oben genannten Empfehlungen. Positive Erfahrungen wurden mit Bosentan und Sildenafil beschrieben. In einigen, aber nicht in allen Fällen konnte auch der Einsatz einer antiretroviralen Therapie den Verlauf einer PAH günstig beeinflussen. Zu beachten sind potenzielle Interaktionen zwischen PAH-spezifischen Medikamenten und der antiretroviralen Therapie. Dies gilt v.a. für die Kombination von Sildenafil mit Protease-Inhibitoren (**Tab. 11**).

Tab. 11 Auswahl potenziell relevanter Medikamenteninteraktionen.

PAH-Medikament	Mechanismus	Interagierendes Medikament	Interaktion
<b>Ambrisentan</b>	?	Ciclosporin Ketoconazol	Vorsicht geboten bei der Koadministration von Ambrisentan mit Ketoconazol oder Ciclosporin.
<b>Bosentan</b>	CYP3A4 Inducer	Sildenafil	Sildenafil-Spiegel fallen um ca. 50%; Bosentan-Spiegel steigen um ca. 50%. Dosisanpassung möglicherweise nicht erforderlich.
	CYP3A4 Substrat	Ciclosporin	Ciclosporin-Spiegel fallen um 50%; Bosentan-Spiegel steigen um das 4-fache an. Kombination kontraindiziert.
	CYP3A4 Substrat	Erythromycin	Bosentan-Spiegel steigen. Dosisanpassung von Bosentan bei kurzzeitiger Erythromycin-Therapie nicht erforderlich.
	CYP3A4 Substrat	Ketoconazol	Bosentan-Spiegel steigen um den Faktor 2 an.
	CYP3A4 Substrat + Hemmer der Gallensalzpumpe	Glibenclamid	Höhere Inzidenz von Transaminasenanstiegen. Mögliche Absenkung des Blutzucker-senkenden Effekts von Glibenclamid. Kombination kontraindiziert.
	CYP2C9 und CYP3A4 Substrat	Fluconazol	Bosentan-Spiegel steigen deutlich an. Kombination kontraindiziert.
	CYP2C9 und CYP3A4 Inducer	Rifampicin	Bosentan-Spiegel fallen um 58%. Notwendigkeit der Dosisanpassung unsicher.
	CYP2C9 Inducer	HMG CoA Reductase Inhibitoren	Simvastatin-Spiegel sinken um 50%; ähnliche Effekte mit Atorvastatin wahrscheinlich. Cholesterolspiegel sollte überwacht werden.
	CYP2C9 Inducer	Warfarin	Warfarin-Metabolismus beschleunigt, Anpassung der Warfarin-Dosis erforderlich und intensivierte Monitoring nach Beginn der Bosentantherapie empfohlen.
	CYP2C9 and CYP3A4 Inducer	hormonelle Kontrazeptiva	Hormonspiegel sinken. Kontrazeption unzuverlässig.
<b>Sitaxentan</b>	CYP2C9 Inhibitor	Warfarin	Hemmt den Warfarin-Metabolismus, Warfarin-Dosis muss bis zu 80% reduziert werden, engmaschige INR-Kontrollen nach Änderung der Sitaxentan-Therapie erforderlich.
	Inhibition des OATP-Transporters (?)	Ciclosporin	Anstieg der Sitaxentan Spiegel; Kombination kontraindiziert.
<b>Sildenafil</b>	CYP3A4 Substrat	Bosentan	Sildenafil-Spiegel fallen um ca. 50%; Bosentan-Spiegel steigen um ca. 50%. Dosisanpassung beider Substanzen möglicherweise nicht erforderlich.
	CYP3A4 Substrat	HMG CoA Reductase Inhibitoren	Möglicher Anstieg der Simvastatin/Atorvastatin-Spiegel durch Competition um Metabolismus. Sildenafil-Spiegel können ansteigen. Mögliches Risiko von Rhabdomyolyse.
	CYP3A4 Substrat	HIV Protease Inhibitoren	Ritonavir und Saquinovir erhöhen den Sildenafil-Spiegel deutlich.
	CYP3A4 Substrat	Erythromycin	Sildenafil-Spiegel können ansteigen. Dosisanpassung meist nicht erforderlich.
	CYP3A4 Substrate	Ketoconazol	Sildenafil-Spiegel können ansteigen. Dosisanpassung meist nicht erforderlich.
	cGMP	Nitrate Nicorandil	Systemische Hypotension möglich, Kombination kontraindiziert.
	<b>Tadalafil</b>	CYP3A4 Substrate	Bosentan
cGMP		Nitrate Nicorandil	Systemische Hypotension möglich, Kombination kontraindiziert.

INR: International normalized ratio; cGMP: cyclisches Guanosin Monophosphate; OATP: organic anion transporter proteins.

### Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD)

Diese seltene Form der PAH kann gelegentlich durch die oben beschriebenen typischen Veränderungen im CT erkannt werden, die allerdings bei der Mehrzahl der PVOD-Patienten nicht nachweisbar sind. Somit ist eines der wichtigsten Kriterien für das mögliche Vorliegen einer PVOD das unzureichende Ansprechen bzw. eine klinische Verschlechterung unter einer PAH-spezifischen Therapie. Die PVOD gilt nach wie vor als medikamentös nicht behandelbar und hat eine ausgesprochen schlechte Prognose, sodass Patienten schon bei entsprechender Verdachtsdiagnose unverzüglich an einem Transplantationszentrum vorgestellt werden sollten.

### Andere Gruppen der pulmonalen Hypertonie (Nicht-PAH, Gruppen 2–5)

Aufgrund der Behandlungserfolge bei der PAH stellt sich zunehmend die Frage, inwieweit auch Patienten mit anderen Formen der PH von den bei PAH eingesetzten Medikamenten profitieren, sodass diese Erkrankungen jetzt zunehmend in den Fokus des Interesses rücken. Bislang gibt es keine hinreichende Evidenz dafür, dass PAH-spezifische Medikamente auch bei anderen PH-Formen wirksam sind, wobei es Grenzfälle gibt, in denen nicht klar zwischen PAH und anderen Formen unterschieden werden kann. In solchen Fällen können Behandlungsversuche gerechtfertigt sein, sofern sie in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, die ausreichende Erfahrungen mit der Therapie der PAH haben.

### Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (WHO-Gruppe II)

Hier handelt es sich um eine der häufigsten Formen der PH, und das Auftreten einer PH verschlechtert die Prognose von Patienten mit Linksherzinsuffizienz [49]. Bei bekannter Linksherzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer Funktion des linken Ventrikels (LV) ist die Diagnose zumeist nicht schwierig. Bei überwiegend oder rein diastolischer Dysfunktion des LV kann die Abgrenzung zur PAH schwierig sein. Typische echokardiografische Zeichen einer diastolischen LV-Dysfunktion sind ein vergrößerter linker Vorhof, charakteristische Flussprofile über der Mitralklappe und den Lungenvenen sowie eine LV-Hypertrophie. Häufig haben diese Patienten ein permanentes Vorhofflimmern. **Tab. 12** listet typische Faktoren auf, die mit einer diastolischen LV-Dysfunktion assoziiert sein können. In der Regel ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erforderlich, um zuverlässig zwischen einer PH bei Linksherzinsuffizienz und einer PAH zu unterscheiden. Ein erhöhter PCWP (> 15 mmHg) belegt in diesen Fällen das Vorliegen einer LV-Dysfunktion, ein normaler PCWP schließt diese aber nicht aus, insbesondere bei diuretisch vorbehandelten Patienten. In Zweifelsfällen wird eine Volumenbelastung (z.B. 500 ml NaCl 0,9% über 5–10 min) oder eine Belastungsuntersuchung empfohlen, um eine LV-Dysfunktion nachzuweisen bzw. auszuschließen. Diese Testverfahren sind allerdings bislang noch nicht hinreichend standardisiert. Ein transpulmonaler Gradient > 12 mmHg spricht für eine pulmonal-arterielle Komponente.

Die Rolle einer pulmonalen Vasoreagibilitätstestung bei diesen Patienten, die insbesondere bei Patienten mit erhöhten PVR-Werten vor geplanter Herztransplantation gelegentlich empfohlen wird, ist nicht ausreichend etabliert.

Bislang gibt es keine gezielte Therapie der PH bei Linksherzerkrankungen. Bei manifester Herzinsuffizienz wird primär eine

**Tab. 12** Faktoren, die häufig mit einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels einhergehen.

Alter > 65 Jahre
arterieller Hypertonus (auch anamnestisch)
Adipositas, metabolisches Syndrom
koronare Herzerkrankung
Diabetes mellitus
Vorhofflimmern

Leitlinien-gerechte Therapie der zugrunde liegenden Linksherzerkrankung empfohlen. Keine der bei Linksherzinsuffizienz empfohlenen Substanzen ist bei begleitender PH kontraindiziert. Kontrollierte Studien mit Prostazyklin [50] und Bosentan [51] zeigten keinen Nutzen dieser Substanzen bei Linksherzinsuffizienz, im Falle von intravenösem Prostacyclin wurde sogar eine höhere Sterblichkeit der Behandlungsgruppe dokumentiert. Für Sildenafil gibt es einzelne vielversprechende experimentelle sowie unkontrollierte klinische Daten [52–55], die jedoch noch keine generelle Empfehlung zulassen, zumal auch hier der Effekt auf die Langzeitprognose dieser Patienten noch nicht untersucht wurde. Unklar ist zudem, ob Patienten mit normalem oder erhöhtem TPG von einer zusätzlichen Therapie profitieren können.

### Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen (WHO-Gruppe III)

Sowohl bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) als auch mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) tritt eine PH häufig auf, in fortgeschrittenen Fällen teilweise in > 50% der Fälle [56,57]. In der Regel verläuft die PH jedoch mild und zeigt andere Charakteristika als die PAH, d.h. die Pulmonaldrücke sind weniger stark erhöht (PAPm selten > 35 mmHg), das Herzzeitvolumen bleibt meist normal und der pulmonal-vaskuläre Widerstand ist somit meist nur leicht erhöht. Dennoch gibt es zahlreiche Hinweise dafür, dass auch leichte Formen der PH bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen von prognostischer Bedeutung sind. Bislang gibt es weder für die COPD noch für ILD belastbare Daten, die den Einsatz PAH-spezifischer Medikamente bei diesen Formen der PH generell rechtfertigen würden. Für Bosentan zeigte eine randomisierte Studie bei Patienten mit COPD und milder PH eine Verschlechterung der Oxygenierung, die zudem mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einherging [58]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt beschränkt sich die Therapie der PH bei diesen Patienten auf konventionelle Maßnahmen sowie die Gabe von Sauerstoff entsprechend der dafür verfügbaren Empfehlungen. Patienten mit eher milder Ausprägung der Lungenerkrankung, aber unverhältnismäßig schwerer PH zeigen gelegentlich die klinischen Charakteristika von Patienten mit PAH [59,60] und könnten unter Umständen von einer gezielten Therapie profitieren. Für diese Frage sollte ein spezialisiertes Zentrum kontaktiert werden. In diesen Fällen ist darauf zu achten, dass die Diagnose durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigt wird, da die Zuverlässigkeit der Echokardiografie insbesondere bei Patienten mit COPD eingeschränkt ist [12, 13].

### Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH; WHO-Gruppe IV)

Die CTEPH ist eine der häufigsten Formen der schweren PH [61]. Im Rahmen der Erstdiagnostik einer neu diagnostizierten PH kommt dem Nachweis bzw. Ausschluss einer CTEPH besondere Bedeutung zu. Daher wird in diesen Fällen grundsätzlich eine Ventilations-Perfusions-Szintigrafie empfohlen, da eine normale

Lungenperfusion eine CTEPH mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt (s.o.). Bei Patienten mit anamnestischen und/oder szintigrafischen Hinweisen für eine CTEPH sollte die weitere diagnostische Abklärung idealerweise an einem Zentrum erfolgen, das über ein eigenes Endarterektomieprogramm (s.u.) verfügt bzw. das eng mit einem solchen Zentrum zusammenarbeitet. Dies gilt insbesondere für die Pulmonalisangiografie, die zur Klärung der Operabilität häufig unabdingbar ist.

Die Therapie der Wahl für die CTEPH ist die pulmonale Endarterektomie (PEA). Bei geeigneten Patienten angewandt, kann die Operation die Hämodynamik erheblich verbessern oder sogar vollständig normalisieren und zu einer dramatischen klinischen Erholung führen. Die Entscheidung, ob und wann ein Patient für eine solche Operation geeignet ist, sollte grundsätzlich in einem mit dieser Operation erfahrenen Zentrum unter Einschluss des verantwortlichen Chirurgen erfolgen. Eine chirurgische Klinik gilt als erfahrenes CTEPH-Zentrum, wenn dort >20 Operationen/Jahr mit einer Letalität < 10% durchgeführt werden.

Bei nicht operablen Patienten stellt sich die Frage nach der medikamentösen Therapie mit PAH-spezifischen Medikamenten. Bislang ist keine Substanz für die CTEPH zugelassen. In der bislang einzigen kontrollierten Studie, die explizit bei Patienten mit inoperabler CTEPH durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass Bosentan den PVR signifikant senkt [62]. Allerdings war dies nicht von einer Zunahme der 6 min Gehstrecke oder einer Verbesserung anderer klinischer Endpunkte begleitet, sodass der klinische Nutzen einer solchen Therapie nicht belegt ist. Im Gegensatz dazu gibt es zahlreiche unkontrollierte Studien, die einen möglichen Nutzen von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDE-5-Hemmern und Prostanoiden nahelegen [63–69]. *Trotz fehlender Zulassung besteht in Deutschland sowie international gegenwärtig Konsens unter Experten, dass Patienten mit nicht-operabler CTEPH in vielen Fällen von einer Therapie mit diesen Medikamenten profitieren. Dies deckt sich mit den aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinien. Allerdings gilt auch hier, dass diesbezügliche Therapieentscheidungen in erfahrenen Zentren getroffen werden sollen.*

### Definition von PH-Zentren

PH-Zentren sind in der Lage, die Diagnostik und Therapie aller oder nahezu aller Formen der PH selbständig und leitliniengerecht durchzuführen. PH-Zentren sollten kontinuierlich > 50 Patienten mit PAH und/oder CTEPH kontinuierlich betreuen und ≥ 2 neue PAH- bzw. CTEPH-Patienten pro Monat zugewiesen bekommen. Folgende Voraussetzungen sollten erfüllt sein:

- ▶ mind. 2 spezialisierte Ärzte, in der Regel Pneumologen und/oder Kardiologen
- ▶ ambulante und stationäre Betreuung inkl. Intensivversorgung unter Sicherstellung von PH-Expertise, im Bereich der Intensivmedizin rund um die Uhr
- ▶ mind. 2 spezialisierte Pflegekräfte im Ambulanzbereich
- ▶ Zugang zu Echokardiografie, Nuklearmedizin und Radiologie-Abteilungen mit entsprechender apparativer und personeller Ausstattung und PH-Expertise
- ▶ Fachkräfte für psychologische und soziale Betreuung der Patienten
- ▶ Verfügbarkeit bzw. etablierte Kooperation mit PEA-Programm, Zentrum für angeborene Herzfehler, Lungentransplantations-Programm, genetischer Untersuchung und Beratung

- ▶ Teilnahme an klinischen Phase II/III Studien auf dem Gebiet der PAH
- ▶ Erfahrung mit den verfügbaren PAH-Medikamenten inkl. parenteraler Prostanoid-Therapie
- ▶ etablierte Zusammenarbeit mit den Patienten-Selbsthilfeorganisationen

### Schlussbemerkungen

Die oben aufgeführten Empfehlungen zur Klassifikation und Diagnostik zeigen, dass bei der diagnostischen Abklärung von Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie ein komplexes diagnostisches Vorgehen notwendig ist. Im klinischen Alltag lässt sich jedoch nicht selten beobachten, dass die empfohlenen Algorithmen/Vorgehensweisen nicht konsequent umgesetzt werden. Dadurch bedingte Fehlklassifikationen können zu fälschlicher Verordnung kostspieliger und potenziell mit Nebenwirkungen behafteter PAH-Medikamente führen. Die genannten Substanzen dürfen keinesfalls unkritisch (z.B. alleine aufgrund eines pathologischen Echokardiografie-Befundes) verordnet werden, bevor eine korrekte Diagnose anhand der oben genannten Klassifikation erfolgt ist. An dieser Stelle sei nochmals betont, dass in jedem Einzelfall insbesondere auch eine CTEPH ausgeschlossen werden muss, damit betroffenen Patienten kein potenziell kurativer chirurgischer Behandlungsansatz vorenthalten wird. Aufgrund der komplexen Zusammenhänge und der oft schwierigen Therapieentscheidungen wird in den ESC/ERS-Leitlinien weiterhin empfohlen, Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie in einem dafür spezialisierten Zentrum vorzustellen.

### Informationen im Internet – Patientenverein (pulmonale Hypertonie e.V.)

Die pulmonale Hypertonie stellt derzeit sowohl klinisch als auch wissenschaftlich ein sehr dynamisches Feld dar, in dem aktuell rasche Fortschritte erzielt werden. Im klinischen Alltag lässt sich häufig beobachten, dass betroffene Patienten oder deren Angehörige unkritisch und unkommentiert Informationen aus dem Internet oder anderen Quellen beziehen, die zum Teil unrichtig oder veraltet sind (z.B. Lebenserwartung 2,8 Jahre nach Diagnose). Dies kann im Einzelfall zu erheblichen Unsicherheiten führen. Es sei an dieser Stelle empfohlen, sich bei begründetem Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie mit einem spezialisierten Zentrum oder mit dem Patientenverein „pulmonale Hypertonie e.V.“ (phev) in Verbindung zu setzen. Die Kontaktadresse des Patientenvereins ist:

„pulmonale Hypertonie e.V.“ (phev),  
Bruno Kopp (Bundesvorsitzender)  
Wormser Str. 20; 76287 Rheinstetten  
Internet: [www.phev.de](http://www.phev.de), e-mail: [info@phev.de](mailto:info@phev.de)

### Interessenkonflikte

M. M. Hoepfer: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, GSK, Lilly und Pfizer.  
H. A. Ghofrani: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, GSK, Lilly und Pfizer.  
M. Gorenflo: Vortragshonorare von Bayer  
E. Grünig: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, GSK, Lilly und Pfizer.

D. Schranz: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

S. Rosenkranz: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, GSK, Lilly und Pfizer.

#### Institute

- <sup>1</sup> Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- <sup>2</sup> Abteilung Pneumologie, Justus-Liebig-Universität Gießen
- <sup>3</sup> Abteilung Kinderkardiologie, UZ Leuven Campus Gasthuisberg, Belgien
- <sup>4</sup> Abteilung Pneumologie, Thoraxklinik Heidelberg
- <sup>5</sup> Abteilung Kinderkardiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen
- <sup>6</sup> Abteilung Kardiologie, Universitätsklinik Köln

#### Literatur

- 1 Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM et al. Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Pneumologie* 2006; 60: 749–771
- 2 Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM et al. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 301–330
- 3 Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–2278
- 4 Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. 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 Respir J* 2009; 34: 1219–1263
- 5 Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. 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* 2009; 30: 2493–2537
- 6 Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- 7 Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 55–66
- 8 Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223
- 9 Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 127–132
- 10 Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 944–950
- 11 Fisher MR, Forfia PR, Chamera E et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615–621
- 12 Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–740
- 13 Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914–921
- 14 Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684
- 15 Resten A, Maitre S, Humbert M et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 65–70
- 16 Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009; 71: 49–54
- 17 Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552
- 18 Jing ZC, Jiang X, Han ZY et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 1354–1360
- 19 Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111
- 20 Galie N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394–403
- 21 Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482–1489
- 22 de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 669–675
- 23 Dupuis J, Hoepfer MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 407–414
- 24 Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 198–209
- 25 Olschewski H, Gombert-Maitland M. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 801–901
- 26 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302
- 27 Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441–447
- 28 Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049–2056
- 29 Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903
- 30 Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010–3019
- 31 Galie N, Rubin L, Hoepfer M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100
- 32 Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54
- 33 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157
- 34 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903
- 35 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–1123
- 36 Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530
- 37 Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–804
- 38 Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329
- 39 Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1971–1981
- 40 Hoepfer MM, Gall H, Seyfarth HJ et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 132–137
- 41 McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–1263

- 42 Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858–863
- 43 Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088–1093
- 44 Bull TM, Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 451–464, vi
- 45 Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 1096–1102
- 46 Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 563–567
- 47 Grannas G, Neipp M, Hoeper MM et al. Indications for and Outcomes After Combined Lung and Liver Transplantation: A Single-Center Experience on 13 Consecutive Cases. *Transplantation* 2008; 85: 524–531
- 48 Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108–113
- 49 Grigioni F, Potena L, Galie N et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1241–1246
- 50 Califf RM, Adams KF, McKenna WJ et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54
- 51 Packer M, McMurray J, Massie BM et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005; 11: 12–20
- 52 Alaeddini J, Uber PA, Park MH et al. Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1475–1477
- 53 Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2136–2144
- 54 Lewis GD, Shah R, Shahzad K et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555–1562
- 55 Lewis GD, Lachmann J, Camuso J et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007; 115: 59–66
- 56 Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357–1367
- 57 Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371–1385
- 58 Stolz D, Rasch H, Linka A et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–628
- 59 Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194
- 60 Thabut G, Dauriat G, Stern JB et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536
- 61 Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020
- 62 Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension BENEfit (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–2134
- 63 Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 138–143
- 64 Hughes R, George P, Parameshwar J et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 707
- 65 Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599–2603
- 66 Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363–2367
- 67 Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–1141
- 68 Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–927
- 69 Bresser P, Fedullo PF, Auger WR et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 595–600