

# Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie

## Europäische Leitlinien 2009

### 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 länderspezifischer Aspekte zu kommentieren. Im nachfolgenden Text werden die ESC/ERS-Leitlinien in Kurzform zusammen-

gefasst. 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 Grenzbe-

reich 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:

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.).

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) gleichzeitig publiziert.

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

Definition	Charakteristika	Klinische Gruppen <sup>a</sup>
Präkapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PCWP $\leq$ 15 mmHg HZV normal oder erniedrigt <sup>b</sup>	1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PCWP $>$ 15 mmHg HZV normal oder erniedrigt <sup>b</sup>	2
– Passiv	TPG $<$ 12 mmHg	
– Reaktiv	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).  
<sup>a</sup>Bezugnehmend auf Tab. 2. <sup>b</sup>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. BMPR2-Mutationen
1.2.2. ALK1, 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 hämolytischer Anämie
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
<b>1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomasiose (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 Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
5.3 Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenenerkrankungen
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“

- 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, 4**)

- 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 venookklusive 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 häodynamischen 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 Pulmonalkomponente 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-Nävi 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 wichtigs-

**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 großen 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

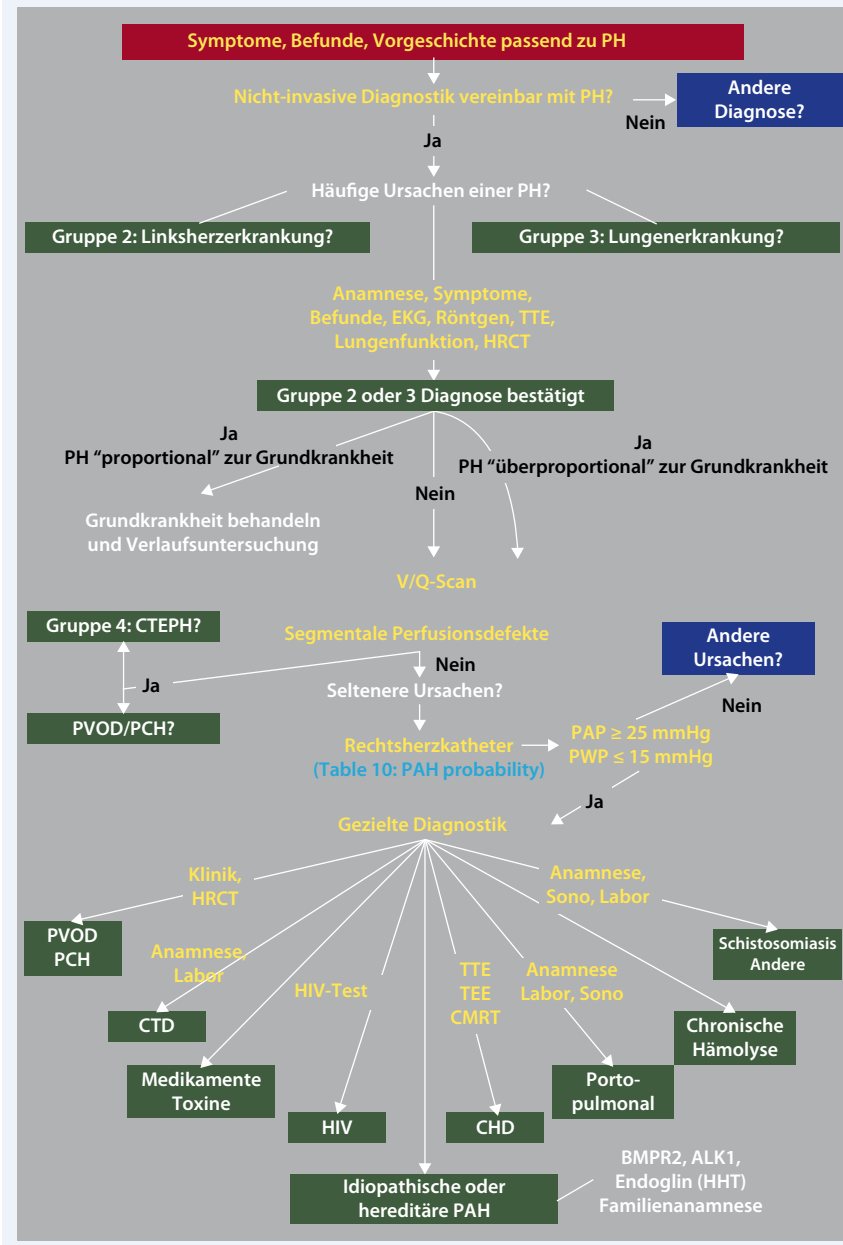
**Tab. 4 Anatomisch pathophysiologische Klassifikation kongenitaler Herzfehler, die mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie assoziiert sind**

<b>1. Art</b>
<b>1.1 Einfache prätrikuspide Shunts</b>
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
<b>1.2 Einfache posttrikuspide Shunts</b>
1.2.1 Ventrikelseptumdefekt (VSD)
1.2.2 Offener Ductus arteriosus
<b>1.3 Kombinierte Shunts</b>
<b>1.4 Komplexe angeborene Herzfehler</b>
1.4.1 Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt
1.4.2 Truncus arteriosus
1.4.3 „Single ventricle“ mit unbehindertem pulmonalem Blutfluss
1.4.4 Transposition der großen Arterien mit VSD (ohne Pulmonalarterienstenosen) und/oder offenem Ductus arteriosus
1.4.5 Andere
<b>2. Dimension (bei kombinierten Vitien für jeden Defekt zu spezifizieren)</b>
<b>2.1 Hämodynamisch (Qp/Qs)<sup>a</sup></b>
2.1.1 Restriktiv (Druckgradient über dem Defekt)
2.1.2 Nicht-restriktiv
<b>2.2 Anatomisch</b>
2.2.1 Klein bis moderat (ASD ≤2,0 cm und VSD ≤1,0 cm)
2.2.2 Groß (ASD >2,0 cm und VSD >1,0 cm)
<b>3. Richtung des Shuntflusses</b>
3.1 Vorwiegend links-rechts
3.2 Vorwiegend rechts-links
3.3 Bidirektional
<b>4. Assoziierte kardiale und nichtkardiale Fehlbildungen</b>
<b>5. 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)

<sup>a</sup>Verhältnis des pulmonalem (Qp) zum systemischen (Qs) Blutfluss.

ten 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].



**Abb. 1** ▲ Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen für eine pulmonale Hypertonie (PH). TTE transthorakale Echokardiographie, HRCT hochauflösendes CT, V/Q-Scan Ventilations-/Perfusionsszintigraphie, PAPm mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PCWP pulmonal-kapillärer Verschlussdruck, CTEPH chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PVOD pulmonale venookklusive Erkrankung, PCH pulmonal-kapilläre Hämangiomatose, CTD Bindegeweserkrankung („connective tissue disease“), CHD angeborene Herzfehler („congenital heart disease“), TEE transösophageale Echokardiographie, CMRT kardiale Kernspintomographie, Sono Abdomensonographie, ALK-1 „activin-receptor-like kinase“, BMPR2 „bone morphogenetic protein receptor 2“, HHT hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (M. Osler)

### Lungenfunktion und Blutgase

Die Lungenfunktionsdiagnostik dient v. a. der Suche nach zugrunde liegenden Lungenerkrankungen. Bei PAH finden sich meist eine leichte kombinierte Ventilationsstörung sowie eine eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO). Normale Lun-

genfunktionswerte inklusive 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 pCO<sub>2</sub> ist hingegen bei PAH praktisch immer erniedrigt (Median, 32 mmHg; [10]).

### Echokardiographie

Der transthorakalen Echokardiographie kommt eine zentrale Bedeutung in der initialen Abklärung der Verdachtsdiagnose PH zu. Die Abschätzung des PAP basiert auf der Doppler-gestützten Messung des Regurgitationsgeschwindigkeit (V<sub>max</sub>) über die Trikuspidalklappe. Mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ( $\Delta P = 4 \times V_{max}^2$ ) 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 erweisen [11]. Andere echokardiographische 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 Echokardiographie 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 Klappenvitium hinweisen können. Shuntvitien können unter Umständen direkt sichtbar gemacht werden oder durch indirekte Zeichen wie hoher Blutfluss über der Pulmonalklappe oder stark erweiterte Pulmonalarterien vermutet werden.

Die Echokardiographie des rechten Herzens hat zahlreiche Fehlerquellen und ist wenig standardisiert. So konnte bei COPD-Patienten nur in 38–70% der Fälle ein Doppler-Signal über der Trikuspidalklappe abgeleitet werden [12, 13]. In aktuellen Studien wichen in mehr als 50% der Fälle die invasiv bestimmten systolischen pulmonalarteriellen Drucke um mehr als 10 mmHg von den echokardiographisch bestimmten ab [11, 12]. Als wesentliche Fehlerquellen der Echokardiographie wurden zu hoch eingeschätzte rechtsatriale Drucke sowie die Heranziehung von nichtadäquaten Doppler-Signalen identifiziert [11, 12]. Studien, in de-

nen der  $V_{\max}$ -Grenzwert für eine PH bei 2,5–2,8 m/s lag, haben in 45–72% der Fälle falsch-positive Ergebnisse ergeben [11, 12]. Derzeit gelten die folgenden echokardiographischen Kriterien für die Diagnostik der PH (■ Tab. 5).

## Ventilations-/Perfusions-szintigraphie (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.

## Computertomographie (CT) des Thorax

Ein hochauflösendes CT (HR-CT) ist integraler Bestandteil der Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen und Lungenemphysem und kann wertvolle Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer PVOD (fleckförmige Milchglastrübungen, verdickte intra- und interlobuläre Septen, mediastinale Lymphadenopathie und Pleuraergüsse) geben [15]. Das kontrastmittelgestützte CT (KM-CT) dient neben der Pulmonalisangiographie der weiteren Abklärung einer CTEPH, auch im Hinblick auf eine mögliche Operabilität (s. unten; [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 inklusive 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-Erhöhungen nicht spezifisch für eine Rechtsherzinsuffizienz oder PAH.

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

<p><b>Echokardiographische Diagnose: PH unwahrscheinlich</b></p> <p>– Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets <math>\leq 2,8</math> m/s, PAPs <math>&lt; 36</math> mmHg und keine sonstigen echokardiographischen Hinweise für eine PH</p>
<p><b>Echokardiographische Diagnose: PH möglich</b></p> <p>– Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets <math>\leq 2,8</math> m/s, PAPs <math>&lt; 36</math> mmHg, aber anderweitige echokardiographische Hinweise für eine PH</p> <p>– Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets 2,9–3,4 m/s, PAPs 37–50 mmHg mit oder ohne sonstige echokardiographische Hinweise für eine PH</p>
<p><b>Echokardiographische Diagnose: PH wahrscheinlich</b></p> <p>– Flussgeschwindigkeit des trikuspidalen Regurgitationsjets <math>&gt; 3,4</math> m/s, PAPs <math>&gt; 50</math> mmHg, mit oder ohne sonstige echokardiographische Hinweise für eine PH</p>

## 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 (Morbidity 1,1%, Mortalität 0,055%; [17]).

Folgende Parameter müssen bei einer Rechtsherzkatheteruntersuchung obligat bestimmt werden: rechtsatrialer Druck, pulmonal-arterieller Druck, pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (soweit technisch möglich), Herzzeitvolumen (Thermodilution oder Fick-Prinzip mit gemessener  $O_2$ -Aufnahme, tabellarische  $O_2$ -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  $\mu$ g inhalativ über 5 min verabreicht, gefolgt von einer Bestimmung der hämodynamischen Parameter nach wei-*

teren 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 komplexerer Methoden, zu denen klinische Parameter inklusive der funktionellen Klasse (■ Tab. 6), Belastungstests, Laboruntersuchungen, Echokardiographie und RHK gehören. Die gebräuchlichsten Verfahren sowie Grenzwerte, die helfen, zwischen stabilen und instabilen Patienten zu unterscheiden, sind in ■ Tab. 7 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 Patientenvorstellung erhoben werden. Ein Vorschlag zur Häufigkeit von Verlaufs-

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

<b>Klasse 1</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
<b>Klasse 2</b>	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
<b>Klasse 3</b>	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
<b>Klasse 4</b>	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

**Tab. 7 Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten**

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 <sup>a</sup>	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 TAPSE >2,0 cm	Echokardiographische Befunde <sup>b</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>

BNP „brain natriuretic peptide“, CI Herzindex, Peak VO<sub>2</sub> maximale Sauerstoffaufnahme, RAP rechtsatrialer Druck, TAPSE „tricuspid annular plane systolic excursion“. <sup>a</sup>Abhängig von zahlreichen Variablen wie Alter, Größe, Trainingszustand, Komorbiditäten. <sup>b</sup>TAPSE und Perikarderguss wurden ausgewählt, da sie in der Mehrzahl der Patienten bestimmbar sind.

untersuchungen bei PAH-Patienten ist in **Tab. 8** 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 Parametern 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 Metaanalyse 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 geschuldeten 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 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 Antikoaganzien**

Trotz unzureichender Datenlage wird weiterhin empfohlen, Patienten mit PAH mit einem oralen Antikoagulans 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 Leitlinienkommentar nur in ihren wichtigsten Aspekten dargestellt. Für detaillierte Informationen wird auf die europäischen Leitlinien sowie die weiterführende Literatur verwiesen [4, 5, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38]. Der Zulassungsstatus der einzelnen Substanzen sowie deren Einsatz im Rahmen des therapeutischen Algorithmus sind in **Abb. 2** sowie **Tab. 11** 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

**Tab. 8** Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit PAH

	Ausgangsuntersuchung (vor Therapie)	Alle 3–6 Monate <sup>a</sup>	3–4 Monate nach Beginn oder Änderung der Therapie	Klinische Verschlechterung
Klinische Untersuchung WHO-FC, EKG, kap. BGA	X	X	X	X
6-min-Gehtest <sup>b</sup>	X	X	X	X
Spiroergometrie <sup>b</sup>	X		X	X
BNP/NT-proBNP	X	X	X	X
Echokardiographie	X		X	X
RHK	X <sup>c</sup>		X <sup>d</sup>	X <sup>e</sup>

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.

<sup>a</sup>Intervalle müssen der jeweiligen Situation angepasst werden. <sup>b</sup>Meist wird jeweils nur einer der beiden Tests durchgeführt. <sup>c</sup>Dringend empfohlen. <sup>d</sup>Je nach klinischem Ansprechen auf die Therapie. <sup>e</sup>Empfohlen.

**Tab. 9** Empfehlungsgrade

Grad I	Evidenz und/oder Konsens, dass eine Therapie hilfreich, sinnvoll und effektiv ist
Grad II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Ansichten über die Wirksamkeit einer Therapie
Grad IIa	Überwiegende Evidenz für die Wirksamkeit einer Therapie
Grad IIb	Wirksamkeit einer Therapie ist nicht gut etabliert, und es besteht kein Konsens bezüglich der Wirksamkeit
Grad III	Evidenz oder Konsens, dass eine Therapie im Allgemeinen nicht effektiv ist oder sogar nachteilig sein kann

**Tab. 10** Evidenzlevel

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

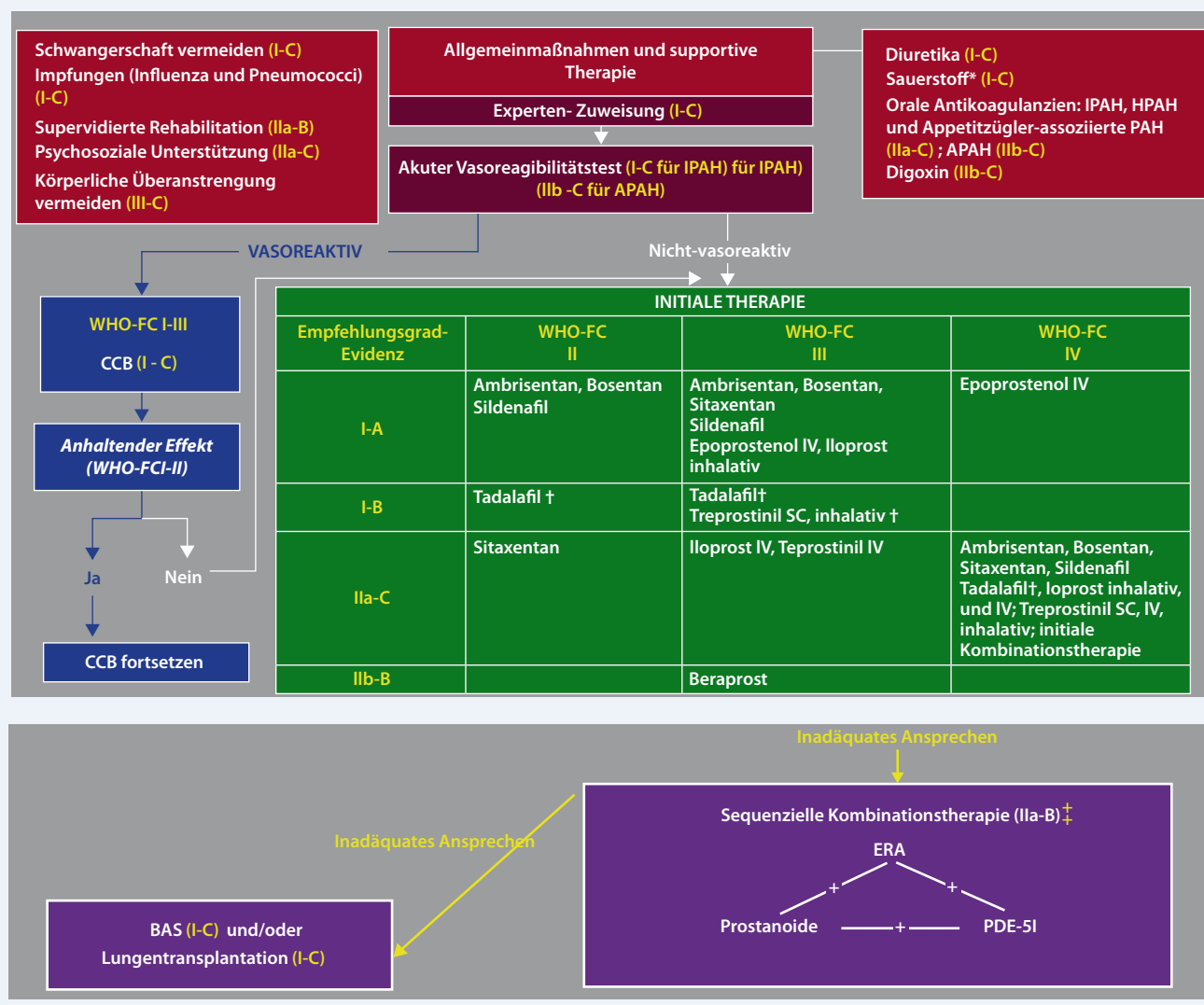
mit Kalziumantagonisten fatale Konsequenzen haben kann. *Obgleich die meisten Daten zu Nifedipin und Diltiazem vorliegen, wird in Deutschland mittlerweile an den meisten PAH-Zentren überwiegend Amlodipin eingesetzt. Die initiale Dosis beträgt 2,5 mg/Tag, und die Dosis wird unter sorgfältiger Beobachtung 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.

## 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 aufgeführten Zieldosierungen betreffen erwachsene Patienten; für Kinder bzw. Patienten <40 kg KG 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-mal 125 mg/Tag p.o. Für Kinder ist Bosentan ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen und auch in



**Abb. 2** ▲ Evidenzbasierter Therapiealgorithmus für Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (gilt nur für Patienten der Gruppe 1). \*Ziel ist eine O<sub>2</sub>-Sättigung ≥92%; †Im Zulassungsverfahren. ‡IIa-C für die funktionelle Klasse II. *IPAH* idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie, *APAH* assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie.

einer speziellen Darreichungsform von 4-fach teilbaren 32 mg Tabletten verfügbar.

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

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

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

Sildenafil [33, 36] – Zulassung für IPAH und PAH assoziiert mit Bindegeweberkrankungen in den funktionellen Sta-

dien II und III; zugelassene Dosis 3-mal 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-mal 80 mg/Tag in Deutschland gebräuchlich sind.

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

### Prostanoid

Iloprost inhalativ [38] – Zugelassen in Deutschland für die IPAH im funktionellen Stadium NYHA III. Administration über spezielle Vernebler, Dosis 2,5–5 µg 6- bis 9-mal/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 Treprostinil erfolgte nicht durch die EMEA, son-



dern durch die französische Arzneimittelbehörde. Diese Zulassung wurde in Deutschland anerkannt. Inhalatives Treprostinil befindet sich derzeit im Begutachtungsverfahren der EMEA.

## 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 Transplantati-

**Tab. 11** Empfehlungsgrad und Evidenzlevel für Therapiemaßnahmen bei pulmonalarterieller Hypertonie (Gruppe 1)

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 <sup>a</sup>	Ia-C <sup>a</sup>	Ia-C <sup>a</sup>	
Diuretika	I-C	I-C	I-C	
Digitalis	IIb-C	IIb-C	IIb-C	
Sauerstoff <sup>b</sup>	I-C	I-C	I-C	
Gezielte Rehabilitation	Ia-C	Ia-C	–	
<b>Gezielte Therapie</b>				
Kalziumantagonisten	I-C <sup>c</sup>	I-C <sup>c</sup>	–	
ERA	Ambrisentan	I-A	I-A	Ia-C
	Bosentan	I-A	I-A	Ia-C
	Sitaxentan	Ia-C	I-A	Ia-C
PDE5 I	Sildenafil	I-A	I-A	Ia-C
	Tadalafil	I-B	I-B	Ia-C
Prostanoide	Beraprost	–	IIb-B	–
	Epoprostenol (intravenös)	–	I-A	I-A
	Iloprost (inhalativ)	–	I-A	Ia-C
	Iloprost (intravenös)	–	Ia-C	Ia-C
	Treprostinil (subkutan)	–	I-B	Ia-C
Treprostinil (intravenös)	–	Ia-C	Ia-C	
Treprostinil (inhalativ) <sup>d</sup>	–	I-B	Ia-C	
Initiale Kombinationstherapie	–	–	Ia-C	
Sequenzielle Kombinationstherapie	Atrioseptostomie	–	I-C	I-C
	Lungentransplantation	–	I-C	I-C

WHO-FC Funktionelle Klasse nach WHO-Definition.

<sup>a</sup>Ia für idiopathische PAH, IIb für andere Formen der PAH. <sup>b</sup>Bei arterieller Sauerstoffsättigung <90% außer bei Eisenmangel-Syndrom. <sup>c</sup>Nur bei Erfüllung der Responder-Kriterien; I bei idiopathischer PAH, Ia für andere Formen der PAH. <sup>d</sup>Im Zulassungsverfahren.

on sollten frühzeitig an einem geeigneten Zentrum vorgestellt werden.

## Therapiealgorithmus

Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit PAH ist in **Abb. 2** dargestellt. Diese Empfehlungen gelten nicht für andere Formen der PH. Die dazugehörigen Evidenz- und Empfehlungsgrade

finden sich in den **Tab. 9 und 10** 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 Bindegewebskrankungen (**Tab. 11**). Für andere Formen der PAH gelten unter Um-

Tab. 12 Auswahl potenziell relevanter Medikamenteninteraktionen

PAH-Medikament	Mechanismus	Interagierendes Medikament	Interaktion
Ambrisentan	?	Ciclosporin Ketoconazol	Vorsicht geboten bei der Koadministration von Ambrisentan mit Ketoconazol oder Ciclosporin
Bosentan	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 blutzuckersenkenden 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-Reduktase-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 intensiviertes Monitoring nach Beginn der Bosentan-Therapie empfohlen
Sitaxentan	CYP2C9- und CYP3A4-Inducer	Hormonelle Kontrazeptiva	Hormonspiegel sinken. Kontrazeption unzuverlässig
	CYP2C9-Inhibitor	Warfarin	Hemmt den Warfarin-Metabolismus, Warfarin-Dosis muss bis zu 80% reduziert werden, engmaschige INR-Kontrollen nach Änderung der Sitaxentan-Therapie erforderlich
Sildenafil	Inhibition des OATP-Transporters (?)	Ciclosporin	Anstieg der Sitaxentan-Spiegel; Kombination kontraindiziert
	CYP3A4-Substrat	Bosentan	Sildenafil-Spiegel fallen um ca. 50%; Bosentan-Spiegel steigen um ca. 50%. Dosisanpassung beider Substanzen möglicherweise nicht erforderlich
Sildenafil	CYP3A4-Substrat	HMG-CoA-Reduktase-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-Substrat	Ketoconazol	Sildenafil-Spiegel können ansteigen. Dosisanpassung meist nicht erforderlich
	cGMP	Nitrate Nicorandil	Systemische Hypotension möglich, Kombination kontraindiziert
	Tadalafil	CYP3A4-Substrat	Bosentan
cGMP		Nitrate Nicorandil	Systemische Hypotension möglich, Kombination kontraindiziert

INR, „international normalized ratio“; cGMP zyklisches Guanosin-Monophosphat, OATP, „organic anion transporter proteins“.

ständen 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. 12** zusammengestellt.

### Spezielle PAH-Populationen

#### Pädiatrische Patienten

Auch diese Patienten sollten in Expertenzentren behandelt werden. *Die Komplexität der Diagnostik und Therapie unter-*

schiedlicher 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 erythematoses (SLE; 2–5%). Ein jährliches echokardiographisches Screening auch asymptomatischer Sklerodermiepatienten 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-assoziiertes 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-assoziiertes PAH verhalten sich meist wie Sklerodermiepatienten, 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. sonographisch, nach einer portalen Hypertension gesucht werden sollte. Auf der anderen Seite muss bei Patienten mit Leberzirrhose und Belas-

tungsdyspnoe auch an eine PAH gedacht werden. Bei Patienten, die zur Lebertransplantation evaluiert werden, sollte grundsätzlich eine Echokardiographie 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 Prostanoiden 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. 12).

### Pulmonale venookklusive 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 un-

**Tab. 13** 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

ter 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 Dysfunktio-

on des LV kann die Abgrenzung zur PAH schwierig sein. Typische echokardiographische 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. Die **Tab. 13** 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 Vasoreaktivitätstestung 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 Linksherzkrankungen. Bei manifester Herzinsuffizienz wird primär eine leitliniengerechte Therapie der zugrunde liegenden Linksherzkrankung 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 Prosta-cyclin wurde sogar eine höhere Sterblichkeit der Behandlungsgruppe dokumentiert. Für Sildenafil gibt es einzelne, viel versprechende experimentelle sowie unkontrollierte klinische Daten, [52, 53, 54, 55], die jedoch noch keine generelle Empfehlung zulassen, zumal auch hier der Effekt auf die Langzeitprognose dieser Pati-

enten 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 Pulmonaldrucke 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 Echokardiographie 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-Szintigraphie empfohlen, da eine normale Lungenperfusion eine CTEPH mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt (s. oben). Bei Patienten mit anamnestischen und/oder szintigraphischen Hinweisen für eine CTEPH sollte die weitere diagnostische Abklärung idealerweise an einem Zentrum erfolgen, das über ein eigenes Endarterektomieprogramm (s. unten) verfügt bzw. das eng mit einem solchen Zentrum zusammenarbeitet. Dies gilt insbesondere für die Pulmonalisangiographie, 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 nichtoperablen 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, 64, 65, 66, 67, 68, 69]. *Trotz fehlender Zulassung besteht in Deutschland sowie international gegenwärtig Konsens unter Experten, dass Patienten mit nichtoperabler 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 selbstständig und leitliniengerecht durchzuführen. PH-Zentren sollten kontinuierlich >50 Patienten mit PAH und/oder CTEPH betreuen und  $\geq 2$  neue PAH- bzw. CTEPH-Patienten pro Monat zugewiesen bekommen. Folgende Voraussetzungen sollten erfüllt sein:

- mindestens 2 spezialisierte Ärzte, in der Regel Pneumologen und/oder Kardiologen,
- ambulante und stationäre Betreuung inklusive Intensivversorgung unter Sicherstellung von PH-Expertise, im Bereich der Intensivmedizin rund um die Uhr,
- mindestens 2 spezialisierte Pflegekräfte im Ambulanzbereich,
- Zugang zu Echokardiographie, Nuklearmedizin und Radiologieabteilungen 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, Lungentransplantationsprogramm, genetische Untersuchung und Beratung,
- Teilnahme an klinischen Phase-II/III-Studien auf dem Gebiet der PAH,
- Erfahrung mit den verfügbaren PAH-Medikamenten inklusive parenteraler Prostanoid-Therapie,
- etablierte Zusammenarbeit mit den Patientenselbsthilfeorganisationen.

## 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 Echokardiographiebefundes) 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.*

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. M.M. Hoepfer**  
Klinik für Pneumologie,  
Medizinische Hochschule Hannover  
30625 Hannover  
hoepfer.marius@mh-hannover.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten: Actelion, Bayer, Gilead, GSK, Lilly, Pfizer.

## 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; D-76287 Rheinstetten  
Internet: <http://www.phev.de>,  
E-Mail: [info@phev.de](mailto:info@phev.de)

## Literatur

1. Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM et al (2006) Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Pneumologie* 60(12):749–771
2. Olschewski H, Hoepfer MM, Borst MM et al (2007) Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clin Res Cardiol* 96(5):301–330
3. Galie N, Torbicki A, Barst R et al (2004) 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* 25(24):2243–2278
4. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 34(6):1219–1263
5. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30(20):2493–2537
6. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34(4):888–894
7. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al (2009) Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl 1):S55–S66

8. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al (1987) Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107(2):216–223
9. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G et al (2007) Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 153(1):127–132
10. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T (2007) Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 29(5):944–950
11. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E (2009) Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 179(7):615–621
12. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al (2003) Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167(5):735–740
13. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP et al (2007) Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 30(5):914–921
14. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al (2007) 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* 48(5):680–684
15. Resten A, Maitre S, Humbert M et al (2004) Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 183(1):65–70
16. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M (2009) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 71(1):49–54
17. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al (2006) Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 48(12):2546–2552
18. Jing ZC, Jiang X, Han ZY et al (2009) Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 33(6):1354–1360
19. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al (2005) Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111(23):3105–3111
20. Galie N, Manes A, Negro L et al (2009) A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 30(4):394–403
21. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S et al (2006) Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 114(14):1482–1489
22. Man FS de, Handoko ML, Groepenhoff H et al (2009) Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 34(3):669–675
23. Dupuis J, Hoeper MM (2008) Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 31:407–414
24. Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA (2008) Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 32(1):198–209
25. Olschewski H, Gombert-Maitland M (2008) Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 31:801–901
26. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 334(5):296–302
27. Barst RJ, Langleben D, Frost A et al (2004) Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 169(4):441–447
28. Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al (2006) Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 47(10):2049–2056
29. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al (2009) Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119(22):2894–2903
30. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al (2008) 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* 117(23):3010–3019
31. Galie N, Rubin L, Hoeper M et al (2008) Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371(9630):2093–2100
32. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al (2006) Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 114(1):48–54
33. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353(20):2148–2157
34. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al (2002) Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346(12):896–903
35. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al (2001) Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358(9288):1119–1123
36. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al (2008) Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149(8):521–530
37. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al (2002) 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* 165(6):800–804
38. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al (2002) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347(5):322–329
39. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H et al (2009) Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(21):1971–1981
40. Hoeper MM, Gall H, Seyfarth HJ et al (2009) Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 34(1):132–137
41. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al (2006) Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174(11):1257–1263
42. Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E et al (2005) Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26(5):858–863
43. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al (2003) Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 62(11):1088–1093
44. Bull TM, Fagan KA, Badesch DB (2005) Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 31(3):451–464, vi
45. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G et al (2007) Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 30(6):1096–1102
46. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al (2006) Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 28(3):563–567
47. Grannas G, Neipp M, Hoeper MM et al (2008) Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 85(4):524–531
48. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al (2008) Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 177(1):108–113
49. Grigioni F, Potena L, Galie N et al (2006) Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 25(10):1241–1246
50. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ et al (1997) A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 134(1):44–54
51. Packer M, McMurray J, Massie BM et al (2005) Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 11(1):12–20
52. Alaeddini J, Uber PA, Park MH et al (2004) Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 94(11):1475–1477
53. Guazzi M, Samaja M, Arena R et al (2007) Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50(22):2136–2144
54. Lewis GD, Shah R, Shahzad K et al (2007) Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 116(14):1555–1562
55. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J et al (2007) Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 115(1):59–66
56. Behr J, Ryu JH (2008) Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 31(6):1357–1367
57. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E (2008) Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 32(5):1371–1385
58. Stolz D, Rasch H, Linka A et al (2008) A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 32(3):619–628
59. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al (2005) Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172(2):189–194
60. Thabut G, Dauriat G, Stern JB et al (2005) Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 127(5):1531–1536

61. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ (2006) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 113(16):2011–2020
62. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al (2008) 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* 52(25):2127–2134
63. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al (2006) The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 28(1):138–143
64. Hughes R, George P, Parameshwar J et al (2005) Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 60(8):707
65. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al (2005) Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 128(4):2599–2603
66. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H et al (2005) Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 128(4):2363–2367
67. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al (2003) Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 167(8):1139–1141
68. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al (2007) Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 30(5):922–927
69. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR et al (2004) Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 23(4):595–600