



Differenzialdiagnose der pulmonalen Hypertonie und therapeutische Konsequenzen

Autor:
Stephan Rosenkranz
Klinik III für Innere Medizin,
Herzzentrum der Universität zu Köln

Pulmonale Hypertonie (PH) stellt die gemeinsame Konsequenz einer Reihe von Erkrankungen dar, die aufgrund unterschiedlicher, jedoch überlappender Pathomechanismen zu einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf und infolge dessen zu einer chronischen Rechtsherzbelastung führen.^{1,2} Insgesamt ist die PH ein häufiges Phänomen, welches meist als Folge chronischer Linksherz- und/oder Lungenerkrankungen auftritt. Demgegenüber ist die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) eine relativ seltene Erkrankung der kleinen pulmonalen Widerstandsgefäße, zu deren Behandlung gezielte Therapien zugelassen sind. Die geschätzte Prävalenz aller PH-Formen beträgt weltweit etwa 1 % der Normalbevölkerung, bei älteren Individuen (> 65 Jahre) sogar bis zu 10 %.³

Unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache geht die PH mit einer erheblichen Einschränkung der Lebenserwartung und Lebensqualität einher. Im Hinblick auf die klinische Bedeutung und Therapieentscheidungen sind die rechtzeitige Diagnosestellung sowie die korrekte Zuordnung anhand der klinischen Klassifikation (ESC/ERS 2016) von erheblicher Bedeutung, da sich die gezielte Therapie der PAH grundlegend von der anderer PH-Formen unterscheidet.⁴ Hierbei werden 5 Subgruppen der PH unterschieden⁴⁻⁶ (Abb. 1): PAH (Gruppe 1), PH bei Linksherzkrankungen (Gruppe 2), PH bei chronischen Lungenerkrankungen (Gruppe 3), chronisch-thromboembolische PH (CTEPH, Gruppe 4) und PH aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen (Gruppe 5).

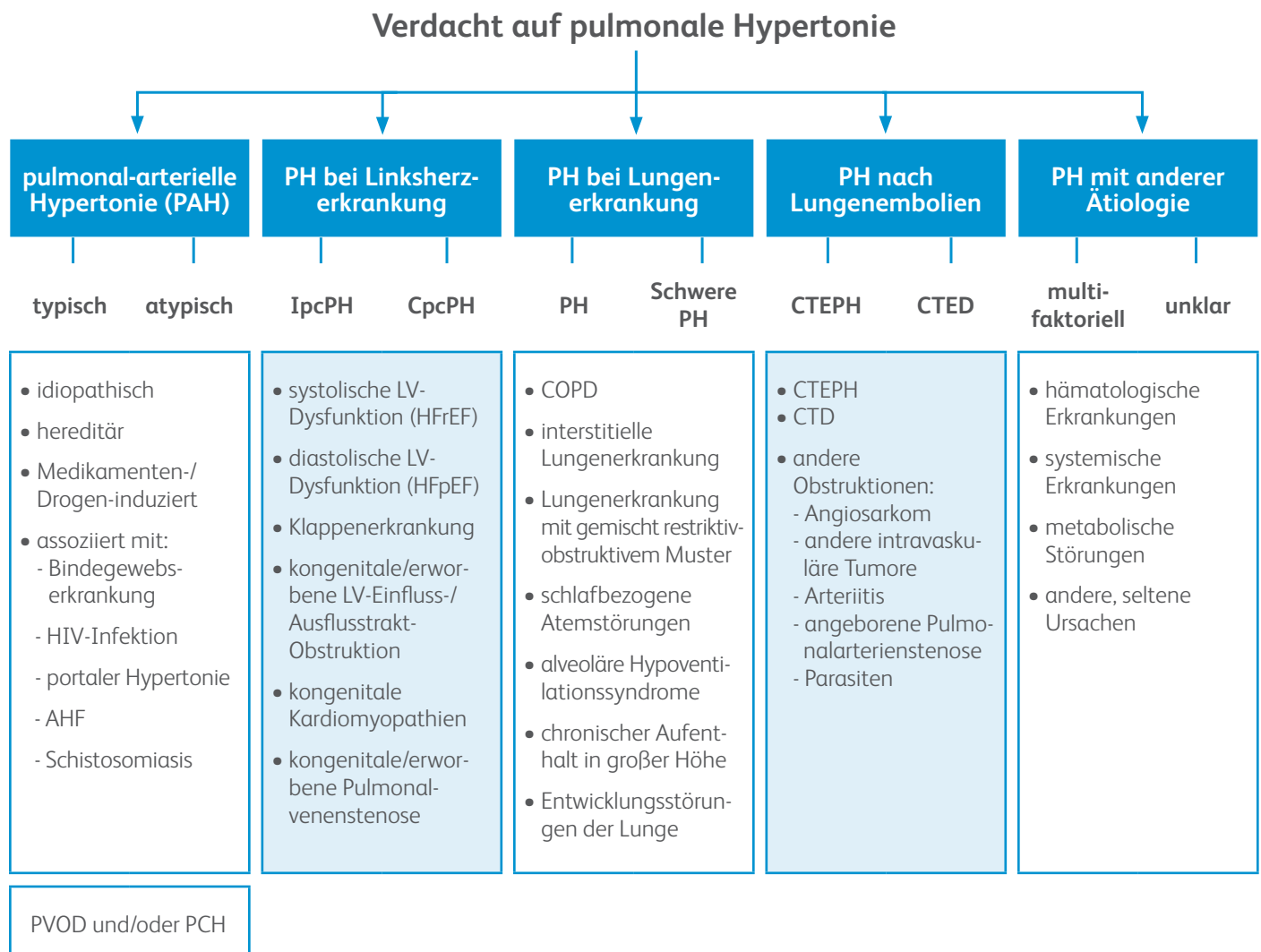


Abbildung 1: Differenzialdiagnostik und klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach^{4,5,6}).

Neue Standards und Definitionen wurden zuletzt im Jahre 2013 auf dem „5th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013“ (WSPH 2013) in Nizza festgelegt, deren Ergebnisse auch als Grundlagen für internationale Leitlinien dienen. Zur praktischen Implementierung der Europäischen Leitlinien (ESC/ERS 2015) im deutschsprachigen Raum fand im Juni 2016 die „Kölner Konsensus-Konferenz“ statt, die von den Arbeitsgruppen PH der Deutschen Gesellschaften für Kardiologie (DGK), Pneumologie (DGP) und Pädiatrische Kardiologie (DGPK) organisiert wurde.^{7,15,19,28,29,35,39,40} Hierbei wurden auch aktuelle Fortschritte auf diesem Gebiet berücksichtigt.

Pathobiologie, Phänotyp und Prognose

Im Hinblick auf die Pathobiologie der PAH wird die Erkrankung zunehmend als proliferative und inflammatorische Erkrankung verstanden,^{8,9} was auch Einfluss auf die Identifizierung neuer Targets und somit die Entwicklung neuer Therapiestrategien hat. Darüber hinaus wird dem venösen Teil der Lungenstrombahn eine größere Bedeutung zugeschrieben.⁸ Dementsprechend wurde die Klassifikation der pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung (PVOD, Gruppe 1) in den ESC/ERS-Leitlinien auf der Basis neuer Erkenntnisse erweitert.⁴

Während der letzten Jahrzehnte hat sich eine deutliche Veränderung des Phänotyps von PAH-Patienten gezeigt. Diese betrifft insbesondere das Alter, das Geschlecht, Komorbiditäten sowie das Überleben.¹⁰ Während das mittlere Alter bei Patienten mit idiopathischer PAH (IPAH) in dem NIH-Register (Datensammlung 1981–1982) 36 ± 15 Jahre betrug,^{11,12} wird eine PAH mittlerweile deutlich häufiger bei älteren Patienten diagnostiziert, sodass das mittlere Alter in aktuellen Registern zwischen 50 ± 14 und 71 ± 16 Jahren beträgt.^{13,14} Eine mögliche Erklärung für diese Entwicklung kann das gestiegene Bewusstsein für die Erkrankung PAH sein, da heutzutage effektive Therapien verfügbar sind. Jedoch sollte auch an mögliche Fehlklassifikationen zwischen PAH und PH insbesondere bei diastolischer Herzinsuffizienz (HFpEF) gedacht werden, da auch im Rahmen der invasiven Diagnostik Unsicherheiten besonders bei der Messung des pulmonal-arteriellen Wedge-Drucks (PAWP) bestehen,² die gerade bei

Der Fokus dieser CME-Fortbildung liegt auf der differenzialdiagnostischen Abgrenzung der verschiedenen Formen der PH. Darüber hinaus wird auf die unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen in Abhängigkeit der diagnostischen Abklärung, Klassifizierung und Risikostratifizierung hingewiesen.

älteren Patienten relevant sind. Im Gegensatz zu jüngeren PAH-Patienten ohne Komorbiditäten („typische PAH“) weisen ältere Patienten häufig kardiopulmonale Komorbiditäten und/oder Risikofaktoren auf („atypische PAH“).

Eine weitere wesentliche Veränderung ist die verbesserte Prognose der Patienten mit PAH. Während die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung in den frühen Registern (NIH) lediglich 2,8 Jahre betrug,^{11,12} weisen aktuelle Registerdaten auf ein 3-Jahres-Überleben von bis zu 83 % hin.¹⁴ Dies zeigt, dass die verbesserte Versorgung von PAH-Patienten inklusive der Therapie mit gezielten PAH-Medikamenten die Lebensqualität und die Prognose nachhaltig verbessert hat. Jedoch weisen ältere Patienten trotz einer weniger ausgeprägten Beeinträchtigung der pulmonalen Hämodynamik im Vergleich zu jüngeren Patienten eine schlechtere Prognose auf.¹⁴

Bei Patienten mit PH in Zusammenhang mit einer Linksherz- oder Lungenerkrankung muss entschieden werden, ob die PH infolge der Grunderkrankung auftritt oder als zusätzlich bestehende pulmonal-vaskuläre Erkrankung anzusehen ist.



Differenzialdiagnostik und diagnostische Standardisierung

Angesichts der Komplexität der hämodynamischen Zusammenhänge zwischen linkem Herz, Lungenkreislauf und rechtem Herz sind die Bestätigung der Diagnose PH und die konkrete Klassifikation (Gruppe 1–5) im Hinblick auf Therapieentscheidungen von großer Bedeutung. Im klinischen Alltag wird jedoch häufig nicht konsequent zwischen den verschiedenen PH-Formen differenziert, was zu zweifelhaften Therapieentscheidungen und Fehlverordnungen von PAH-Medikamenten führt. Zudem wird die Diagnose PAH in den meisten Fällen weiterhin erst mit erheblicher Verzögerung und in weit fortgeschrittenen Stadien (WHO/NYHA-Stadium III/IV) gestellt.

– **Diagnostischer Algorithmus:** Zur differenzialdiagnostischen Abklärung sind zahlreiche diagnostische Maßnahmen indiziert, die in einem diagnostischen Algorithmus zusammengefasst sind (Abb. 2).^{4,15} Bei klinischem Verdacht (meist begründet durch Symptomatik und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz) kommt in der Regel zunächst der Echokardiografie die entscheidende Bedeutung zu. Die ESC/ERS-Leitlinien beziffern die „echokardiografische Wahrscheinlichkeit“ für das Vorliegen einer PH anhand des abgeschätzten systolischen rechtsventrikulären Drucks bzw. der Regurgitationsgeschwindigkeit des Trikuspidalklappen-Reflux-Jets und weiterer Parameter, die auf eine PH hinweisen können (Ventrikel, Pulmonalarterie, Vena cava inferior/rechter Vorhof), als niedrig, intermediär oder hoch (Tab. 1).

Tabelle 1: Echokardiografische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach^{4,5}).

Maximale Trikuspidal-Regurgitationsgeschwindigkeit (m/s)	Vorliegen anderer echokardiografischer „PH-Zeichen“	Echokardiografische Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale Hypertonie
≤ 2,8 oder nicht messbar	nein	niedrig
≤ 2,8 oder nicht messbar	ja	intermediär
2,9–3,4	nein	
2,9–3,4	ja	hoch
> 3,4	nicht erforderlich	

Der diagnostische Algorithmus zielt darauf ab, zunächst die häufig zugrunde liegenden Linksherz- oder Lungenerkrankungen zu diagnostizieren oder auszuschließen und fokussiert dann auf andere Formen wie PAH, PVOD oder CTEPH. Die Echokardiografie spielt eine Schlüsselrolle in der Differenzialdiagnostik, da neben der Evaluation des rechten Herzens insbesondere auch Zeichen einer Linksherzerkrankung, die ursächlich für eine PH sein kann, detektiert werden können. Bei entsprechender Symptomatik wird bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine PAH oder CTEPH im Zweifelsfall auch ohne eindeutige echokardiografische Hinweise die Spiroergometrie empfohlen, da hiermit unter Belastung bereits frühzeitig Zeichen einer pulmonalen Vaskulopathie zu detektieren sind. Zum Ausschluss chronischer Lungenerkrankungen finden Lungenfunktionsdiagnostik (Spirometrie, DLCO) und bildgeben-

de Verfahren Anwendung. Von erheblicher Bedeutung für das therapeutische Vorgehen ist darüber hinaus der Nachweis oder sichere Ausschluss chronisch-rezidivierender Lungenembolien als Ursache für eine PH. Hierfür ist die Ventilations-Perfusions-Szintigrafie (V/Q-Scan) der Lunge notwendig,^{4,15} in der isolierte Perfusionsdefekte bei erhaltener Ventilation („Mismatch“-Befund) als beweisend für Lungenembolien gelten. Die Sensitivität der konventionellen CT-Angiografie ist nicht ausreichend für diese Fragestellung. Zukünftig dürfte der Nachweis auch peripher gelegener Perfusionsdefekte jedoch mithilfe des „Dual-Energy-CT“ bzw. „Jod-Mapping“ gelingen, eine entsprechende Validierung dieser Methode steht allerdings derzeit noch aus.

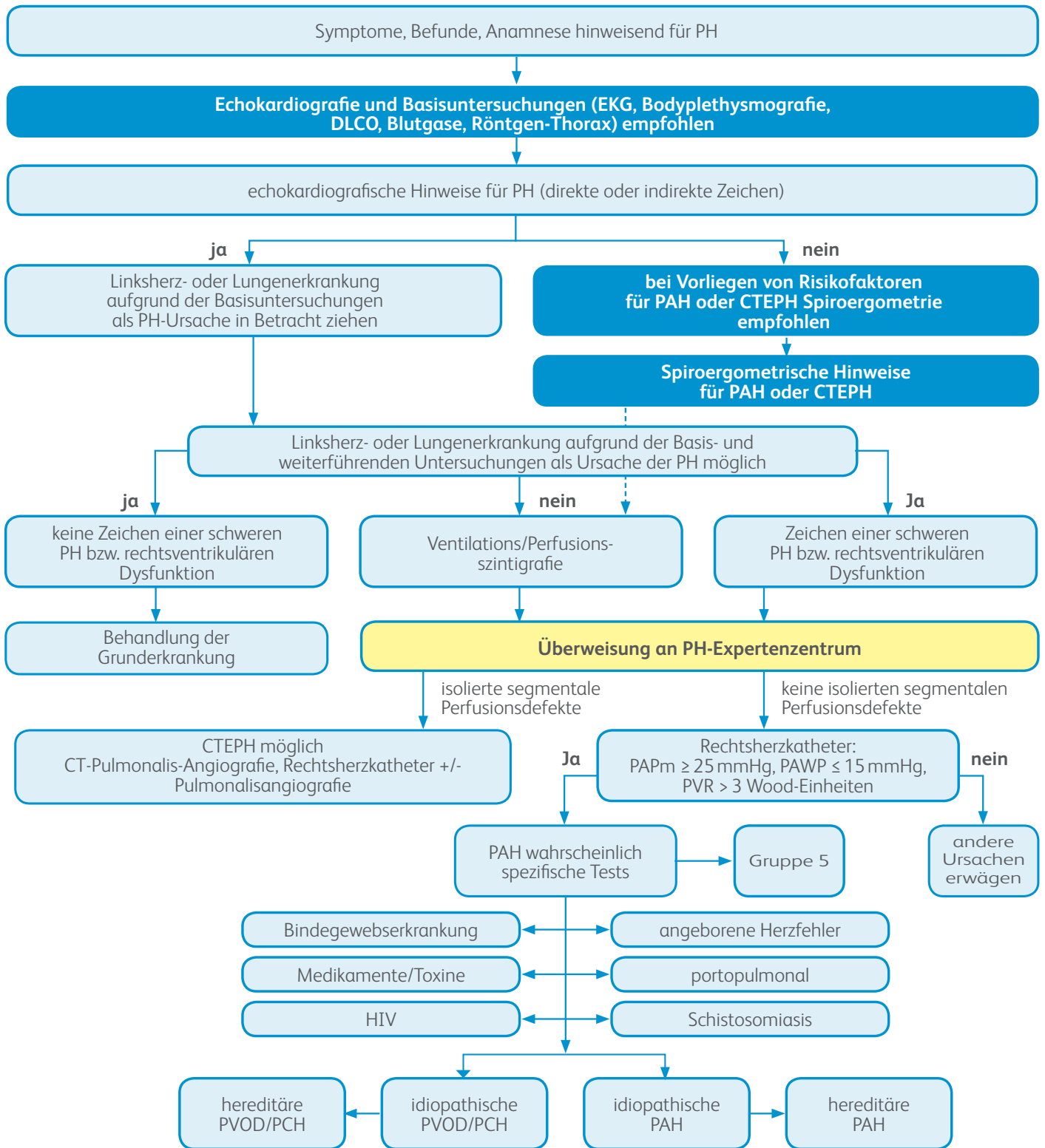
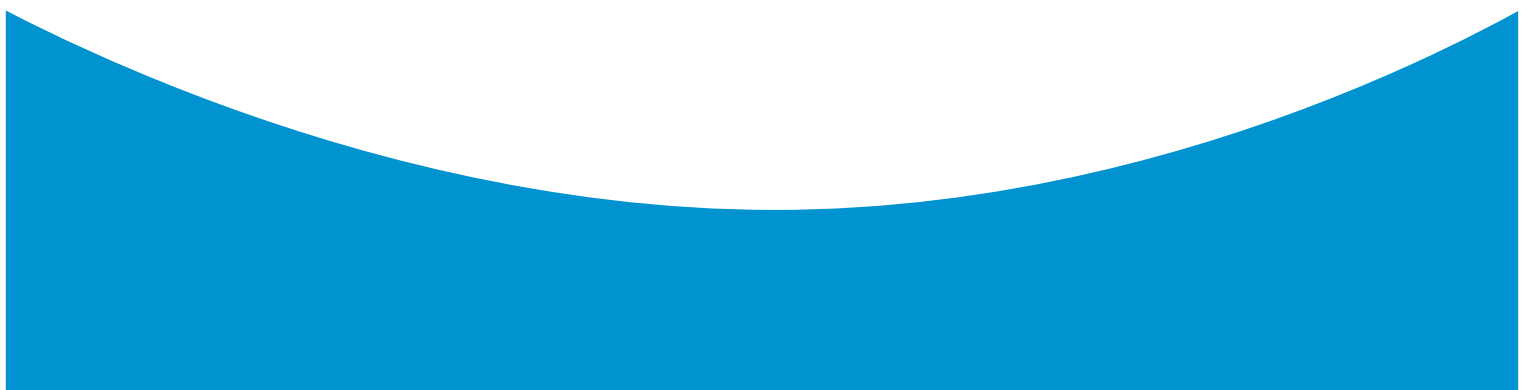


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus zur Detektion und Klassifikation einer PH nach der Kölner Konsensus-Konferenz.¹⁵ CTEPH: chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie; HIV: Human immunodeficiency virus; PAPm: pulmonal-arterieller Mitteldruck; PAWP: pulmonal-arterieller Wedge-Druck; PCH: pulmonale kapilläre Hämangiomatose; PVOD: pulmonale veno-okklusive Erkrankung; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand

– **Rechtsherzkatheter:** Im Zweifelsfall sollte bei Verdacht auf eine relevante Druck- bzw. Widerstandserhöhung in der pulmonalen Zirkulation und/oder eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung erfolgen. Hierbei ist wichtig, dass die invasiven hämodynamischen Messungen mit großer Sorgfalt und unter Berücksichtigung der geltenden Standards durchgeführt werden und dass sich der Untersucher auch der Unsicherheiten und potenziellen Fehlerquellen bewusst ist.^{2,16,17} Zu den Standards gehören u. a. die korrekte Nullpunkt-Kalibrierung (50 % Thoraxdurchmesser),¹⁸ die Messung der Druckwerte am Ende der normalen Expiration, die Erfassung aller invasiven Parameter inklusive Messung des HZV, die Berechnung des PVR, der Ausschluss eines Shuntvitiums sowie bei Erstdiagnose einer (I)PAH die Durchführung eines Vasoreagibilitätstests (bei IPAH, HPAH und DPAH), um ein mögliches Ansprechen auf Calciumantagonisten vorhersagen zu können.

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist hämodynamisch definiert durch einen invasiv gemessenen pulmonal-arteriellen Mitteldruck (PAPm) ≥ 25 mmHg.^{2,4,16} Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist neben einem PAPm ≥ 25 mmHg durch einen pulmonal-arteriellen Wedge-Druck (PAWP) ≤ 15 mmHg (präkapilläre PH) und einen pulmonal-vaskulären Widerstand (PVR) > 3 Wood-Einheiten charakterisiert.^{2,4,16} Die präzise Messung des PAWP ist dabei besonders wichtig, da dieser zur Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH herangezogen wird und somit unmittelbare therapeutische Konsequenz besitzt.² Im Hinblick auf die Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer PH muss bedacht werden, dass der linksseitige Füllungsdruck (gemessen als PAWP oder LVEDP) etwa bei Patienten mit diastolischer LV-Funktionsstörung durch die Einnahme von Diuretika „artefiziell“ gesenkt wird und somit keineswegs immer aussagekräftig ist.

Die Kölner Konsensus-Konferenz weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass zur Interpretation der Messergebnisse und exakten Diagnosestellung die integrative Betrachtung invasiver und nichtinvasiver Messmethoden (insbesondere Echokardiografie) essenziell ist, da die letztendlich gestellte Diagnose (z. B. PAH versus PH-HFpEF) unmittelbare therapeutische Konsequenzen besitzt. Sie weist in diesem Zusammenhang auch auf die Bedeutung der Spiroergometrie sowohl in der Früherkennung als auch in der Differenzialdiagnostik der PH hin.¹⁵



Risikostratifizierung bei PAH

Die Einführung der Risikostratifizierung ist eine Neuerung in den ESC/ERS-Leitlinien.⁴ Für PAH-Patienten wird eine regelmäßige Beurteilung in PH-Expertenzentren empfohlen. Basierend auf der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität werden Patienten nach eingehender Untersuchung in solche mit „niedrigem Risiko“ (< 5%), „intermediärem Risiko“ (5–10%) oder „hohem Risiko“ (> 10%) eingestuft. Zur Bewertung des Schweregrades, der Krankheitsprogression und des individuellen Risikos ist der Einsatz komplementärer Untersuchungsverfahren erforderlich (Tab. 2).^{4,19} Die Bewertung sollte stets durch die integrative Beurteilung verschiedener Parameter erfolgen und ist hilfreich zur prognostischen Einschätzung sowie für Thera-

pieentscheidungen. Das Gesamtziel der Behandlung von Patienten mit PAH ist es, den Status „geringes Risiko“ zu erreichen.

Da die invasive Hämodynamik den Schweregrad einer PAH unabhängig von Alter, Geschlecht und Ätiologie widerspiegelt und daher als „harter“ Parameter gilt und hämodynamische Parameter zudem hohe Priorität bei Therapieentscheidungen besitzen, hat die Kölner Konsensus-Konferenz den Stellenwert der invasiven Hämodynamik besonders betont.¹⁹ Die weitere Abfolge der nichtinvasiven Parameter unterliegt hingegen keiner Priorisierung.

Tabelle 2: Risikostratifizierung bei PAH nach der Kölner Konsensus-Konferenz,¹⁹ (modifiziert nach den ESC/ERS-Leitlinien⁴).

Parameter	Messgröße	geringes Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
Hämodynamik	rechtsatrialer Druck	< 8 mmHg	8–14 mmHg	> 14 mmHg
	Herzindex	≥ 2,5 l/min/m ²	2–2,4 l/min/m ²	< 2 l/min/m ²
	SvO ₂	> 65 %	60–65 %	< 60 %
RV-Funktion	BNP	< 50 ng/l	50–300 ng/l	> 300 ng/l
	NT-proBNP	< 300 ng/l	300–1400 ng/l	> 1400 ng/l
	TTE: RA-Fläche	< 18 cm ²	18–26 cm ²	> 26 cm ²
	TTE: Perikarderguss	nein	nein bis minimal	ja
funktionelle Parameter	NYHA-Klasse	I–II	III	IV
	6-Minuten-Gehtest	–	–	Reduktion ≥ 15 % bzgl. Vorwert
	Spiroergometrie: Sauerstoffaufnahme	Höchstwert ≥ 15 ml/min/kg bzw. ≥ 65 % Normwert	Höchstwert 11–15 ml/min/kg bzw. 35–65 % Normwert	Höchstwert < 11 ml/min/kg bzw. < 35 % Normwert
	Spiroergometrie: VE/VCO ₂ -Slope	< 36	36–44,9	≥ 45
Klinik	Symptomprogression, Ödeme, Synkope, Afib/Aflut ect.	nein	Progression langsam, Ödeme beherrschbar, Synkopen selten	Progression rasch, Ödeme progredient, Synkopen häufig, Afib/Aflut

Therapeutische Konsequenzen in Abhängigkeit der PH-Subklassifikation

Therapie der PAH (Gruppe 1)

– **Gezielte PAH-Medikamente:** Zur gezielten Therapie der PAH sind Medikamente aus mehreren Substanzklassen zugelassen.^{1,4} Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA): Ambrisentan, Bosentan, Macitentan; Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren: Sildenafil, Tadalafil; sGC-Stimulatoren: Riociguat; Prostazyklin-Analoga: Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil; Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten: Selexipag. Der Einsatz dieser Substanzen wird im aktuellen Therapiealgorithmus der Europäischen Leitlinien (ESC/ERS) aufgrund der vorliegenden Studiendaten und in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Weltkonferenz in Dana Point in Abhängigkeit des klinischen Schweregrades nach Evidenzklassen empfohlen.^{4,20}

– **Kombinationstherapie:** Studiendesign, Datenlage und Behandlungsstrategien haben sich während der letzten Jahre grundlegend geändert. Während die frühen Studien zu PAH-Medikamenten (z. B. Iloprost, Bosentan, Sildenafil) lediglich eine kurze Beobachtungszeit von 12–16 Wochen aufwiesen und als primären Endpunkt einen Surrogatparameter (6-Minuten-Gehstrecke) untersuchten, wurden aktuellere Studien als ereignisgetriebene Langzeitstudien mit einem kombinierten Morbiditäts-/Mortalitäts-Endpunkt angelegt (Abb. 3). So zeigte sich in der SERAPHIN-Studie²¹ für den ERA Macitentan und in der GRIPHON-Studie²² für den Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten Selexipag, dass diese Substanzen gegenüber Placebo in der Lage waren, zukünftige Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignisse zu verhindern. Die oben genannten Studien weisen auch auf eine Wirksamkeit von Kombinationstherapien hin, da sich auch bei bereits mit PAH-Medikamenten vorbehandelten Patienten ein signifikanter Therapieerfolg erzielen ließ. In der AMBITION-Studie zeigte sich gar, dass bei neu diagnostizierter PAH und demnach therapienaiven Patienten eine „initiale Kombinationstherapie“ mit dem PDE5i Tadalafil und dem ERA Ambrisentan im Hinblick auf die Verhinderung von Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignissen einer Monotherapie mit einer der Substanzen alleine deutlich überlegen war.²³ Die initiale Kombination reduzierte den primären Endpunkt („Clinical Failure“, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Tod, Hospitalisierung wegen Verschlechterung der PAH, Krankheitsprogression oder unbefriedigendes klinisches Langzeitergebnis) um 50 % verglichen mit der gepoolten Ambrisentan- und Tadalafil-Monotherapie-Gruppe.²³ Die Verbesserung der 6MWD betrug in der Kombinationstherapie-Gruppe +49,0 m, in der gepoolten Monotherapie-Gruppe +23,8 m. Eine aktuelle Analyse der AMBITION-Studie ergab darüber hinaus Hinweise auf ein verbessertes Überleben von Patienten

mit neu diagnostizierter PAH, die mit der Kombination aus Tadalafil und Ambrisentan behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die nur eines dieser Medikamente erhielten.²⁴ Die Daten der AMBITION-Studie stehen letztlich im Einklang mit den oben genannten Studienergebnissen zu Macitentan und Selexipag.^{21,22} und denen der PATENT-Studie, in der sich auch der sGC-Stimulator Riociguat bei vorbehandelten Patienten als effektiv erwiesen hat.²⁵ Zusammengefasst stellen diese Ergebnisse das seitherige Konzept der an Therapiezielen orientierten sequenziellen Kombinationstherapie in Frage und implizieren, dass der Großteil der Patienten mit PAH einer initialen bzw. frühen Kombinationstherapie zugeführt werden sollte. Dies wird weiter untermauert durch Registerdaten und aktuelle Daten aus einer Pilotstudie, in der gezeigt werden konnte, dass ein aggressives Vorgehen im Sinne einer Dreifachkombinationstherapie (Epoprostenol, Bosentan, Sildenafil) bei Patienten mit sehr schwerwiegender PAH (WHO-FC III/IV; PVR > 1.500 dyn x sec x cm⁻⁵) mit einer substanzialen Verbesserung der hämodynamischen Parameter und einem exzellenten Überleben assoziiert war.²⁶ Insgesamt wird die Behandlung der PAH aufgrund der nun zahlreichen zur Verfügung stehenden Medikamente und der neuen Studienergebnisse deutlich komplexer. Aufgrund der Datenlage wird die initiale Kombinationstherapie bei PAH in den neuen ESC/ERS-Leitlinien mit einem höheren Evidenzgrad empfohlen,⁴ und eine dauerhafte Monotherapie bei PAH erscheint für die meisten Patienten nicht mehr adäquat.

– Therapiealgorithmus der Kölner Konsensus-Konferenz:

In dem aktualisierten ESC/ERS-Therapiealgorithmus werden je nach dem Schweregrad der PAH spezifische Behandlungsempfehlungen gegeben.⁴ Patienten mit PAH sollten in Expertenzentren betreut werden, und im Rahmen der diagnostischen Abklärung sollte bei IPAH/APAH/DPAH ein akuter Vasoreagibilitätstest durchgeführt werden. Bei ausgewählten Patienten, die im Rahmen dieses Tests die „Responder“-Kriterien erfüllen, ist weiterhin ein Therapieversuch mit hoch dosierten Calciumantagonisten indiziert. Alle anderen Patienten werden je nach klinischem Schweregrad und Evidenzlevel mit spezifischen PAH-Medikamenten behandelt. Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit von klinischem Schweregrad und individuellem Risiko. Für Patienten mit hohem Risiko empfehlen die ESC/ERS-Leitlinien eine initiale Kombinationstherapie unter Einbeziehung eines parenteralen Prostazyklin-Analogs.⁴ Hingegen kann bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko entweder eine Monotherapie oder eine orale duale Kombinationstherapie mit einem ERA und einem PDE5i erwogen werden. Als Ultima ratio stehen die Lungentransplantation und die Ballon-Atrioseptostomie (BAS) zur Verfügung.⁴

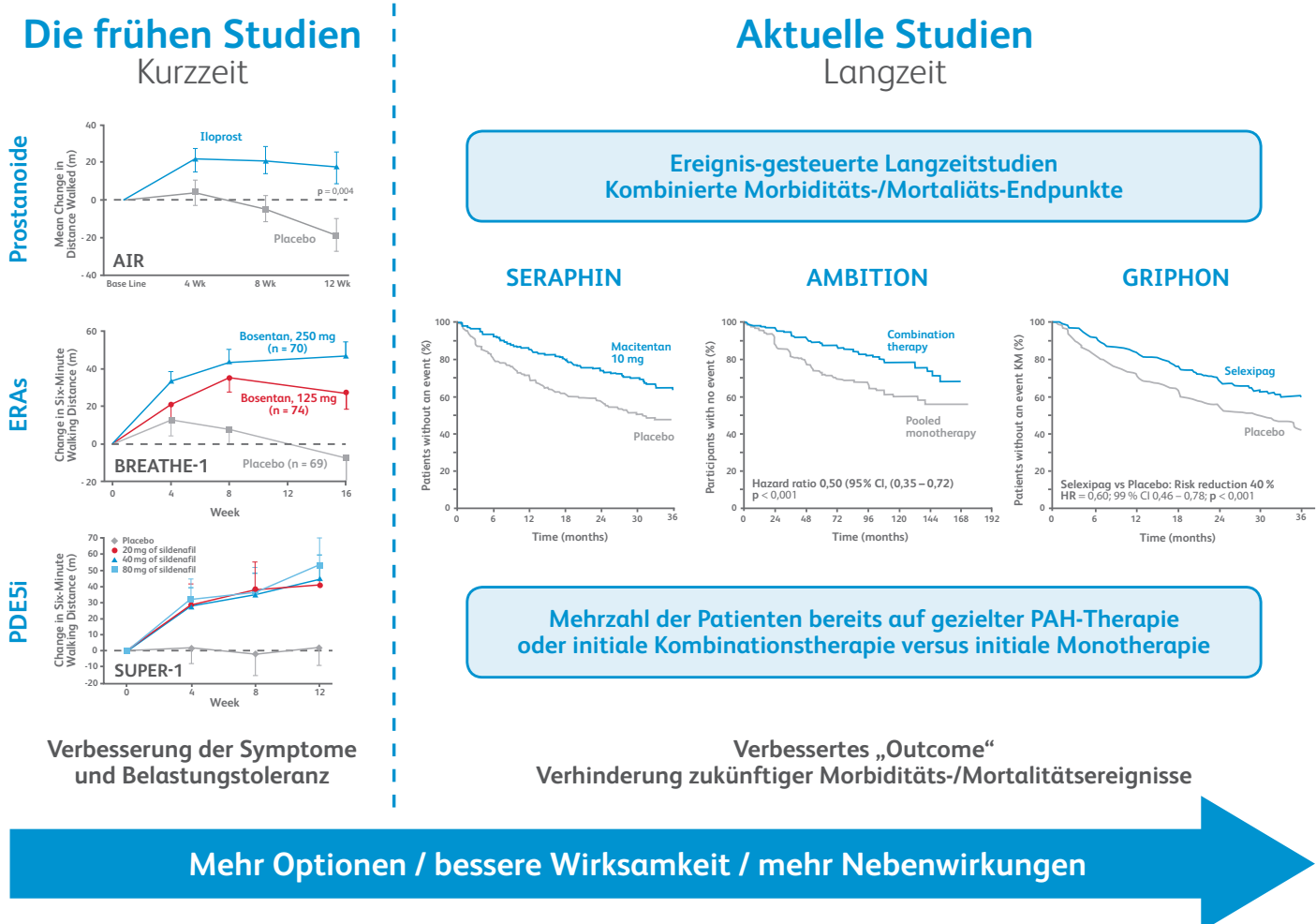


Abbildung 3: Studiendesign der frühen und aktuellen Studien zu gezielter PAH-Therapien.

Die Therapieempfehlungen der ESC/ERS-Leitlinien bieten einen erheblichen Handlungsspielraum und müssen Zulassungsstatus und Erstattungsfähigkeit in zahlreichen europäischen Ländern gerecht werden. Aufgrund der Daten der AMBITION-Studie muss eine initiale Kombinationstherapie mit den dort untersuchten Substanzen (Ambrisentan, Tadalafil) nun für die meisten Patienten empfohlen werden. Da jedoch auch für Macitentan (SERAPHIN), Riociguat (PATENT) und Selexipag (GRIPHON) hochsignifikante Effekte im Rahmen von Kombinationstherapien gezeigt wurden,^{21,22,25} können auch diese Substanzen als Kombinationspartner eingesetzt werden. Jedoch dürfen PDE5i und sGC-Stimulatoren (Riociguat) nicht kombiniert werden. Zu bedenken ist jedoch, dass die Empfehlungen vorwiegend auf den Daten von jüngeren PAH-Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen basieren. Das COMPERA-Register belegt jedoch eine davon abweichende Versorgungsrealität in Deutschland. Hier beträgt das mediane Alter erstdiagnostizierter Patienten mit idiopathischer PAH 71 Jahre¹⁴ und ältere Patienten weisen häufig Komorbi-

ditäten und Risikofaktoren für Linksherz- oder Lungenerkrankungen auf. Solche Patienten wurden jedoch insbesondere in der Studie, auf der die Empfehlungen zur initialen Kombinationstherapie beruhen (AMBITION), explizit ausgeschlossen. In Abhängigkeit von Alter, Begleiterkrankungen und Risikoprofil sollte daher zwischen „typischer“ und „atypischer“ PAH unterschieden werden.^{23,27} Um diesen Besonderheiten und der Versorgungslage im deutschsprachigen Raum gerecht zu werden, hat die Kölner Konsensus-Konferenz einen neuen Therapiealgorithmus für Patienten mit PAH erarbeitet (Abb. 4).²⁸ Da die Überlegenheit der initialen dualen Kombinationstherapie mit ERA und PDE5i für Patienten mit „typischer“ PAH und niedrigem oder intermediärem Risiko in der AMBITION-Studie eindeutig belegt wurde,^{23,24} sollten solche Patienten konsequent entsprechend behandelt werden. Hingegen sollte bei Patienten mit „atypischer“ PAH zunächst eine Monotherapie erfolgen, welche bei inadäquatem klinischen Ansprechen eskaliert werden sollte. „Typische PAH“ beschreibt dabei jüngere Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen. Demgegen-

über sind Patienten mit „atypischer PAH“, welche die hämodynamischen Kriterien einer PAH aufweisen (präkapilläre PH, PVR > 3 WE), meist älter und weisen kardiopulmonale Komorbiditäten auf („kardialer Phänotyp“: Hypertonie, KHK, Diabetes, Adipositas [BMI > 30 kg/m²]; ≥ 3 dieser Merkmale; „pulmonaler Phänotyp“: normale bzw. nahezu normale Bodyplethysmografie; CT-Thorax ohne klinische relevante Lungenparenchymveränderungen; CO-Diffusionskapazität [DLCO] < 45 % des Sollwerts; häufig Hypoxämie).²⁸ Für alle PAH-Patienten gilt, dass bei Fortschreiten der Erkrankung die Umstellung von einem PDE5i auf einen sGC-Stimulator oder die Hinzunahme eines Prostazyklin-Analogs bzw. eines Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten erwogen werden kann.²⁸

– **Supportive Therapien:** Zusätzlich zu gezielten PAH-Therapien stellen Allgemeinmaßnahmen und supportive Behandlungskonzepte einen integralen Bestandteil der PAH-Therapie dar,^{4,29} mit dem Morbidität und Mortalität zusätzlich zur gezielten medikamentösen Behandlung zum Teil substanziiell verbessert werden können. Die Kölner Konsensus-Konferenz gibt dazu detaillierte Empfehlungen (Abb. 5).²⁹

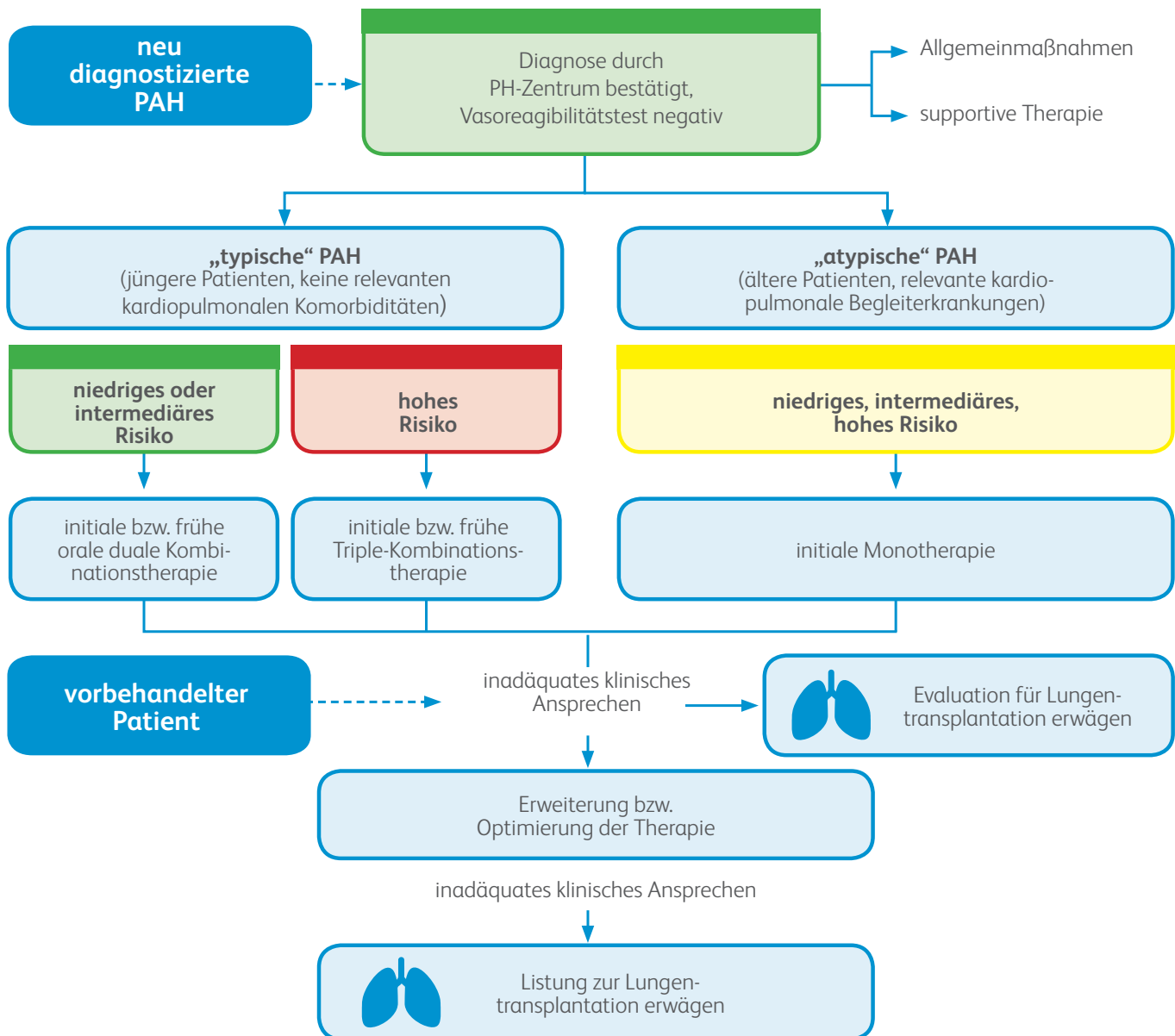


Abbildung 4: Aktualisierter Therapiealgorithmus für Patienten mit „typischer“ oder „atypischer“ pulmonal-arterieller Hypertonie nach den Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz,²⁸ (modifiziert nach⁴).

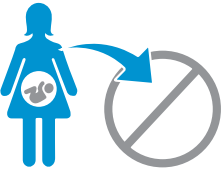
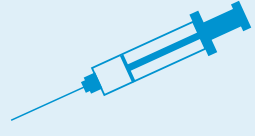



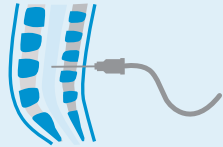

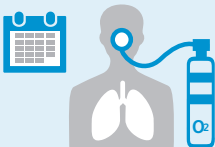




Allgemeine Maßnahmen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie		
 <p>Schwangerschaft vermeiden IC</p>	 <p>Influenza- und Pneumokokken-Immunisierung nach STIKO IC</p>	 <p>Psychologische Betreuung Häufig Depressionen, Angststörungen IC</p>
 <p>Überwachtes körperliches Training IIa B In I A</p>	 <p>Sauerstoffgabe (bei Flügen und Höhengaufenthalt >1500 Meter üNN) IIa C</p>	 <p>Regionalanästhesie wenn möglich einer Allgemeinanästhesie vorziehen IIa C</p>
Supportive Therapie		
 <p>Diuretika Schleifendiuretika, Aldosteron-Antagonisten IIa B</p>	 <p>Langzeitsauerstofftherapie Sättigung < 90 %; PaO₂ < 8 kPa (60 mmHg) IC</p>	 <p>Antikoagulation INR 2–3 CTEPH I/H/DPAH prüfen Nicht generell bei APAH IIb C</p>
 <p>Eisenmangel-Korrektur IIb C</p>	 <p>Anwendung von ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten, β-Blockern, Ivabradin nur bei spezieller Indikation wie Komorbidität III C</p>	 <p>Behandlung von Arrhythmien Elektrokonversion/ Ablation bei Vorhofflimmern IIa C</p>

Abbildung 5: Allgemeinmaßnahmen und supportive Therapiemaßnahmen bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie nach den Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz,²⁹ (modifiziert nach ⁴).

Zu den Allgemeinmaßnahmen und supportiven Therapien bei PAH zählen:

Allgemeinmaßnahmen:

- Schwangerschaft vermeiden
- Influenza- und Pneumokokken-Immunisierung
- psychosoziale Betreuung
- supervidiertes körperliches Training
- Regionalanästhesie bei Operationen

Supportive Therapien:

- Diuretika
- Sauerstofftherapie
- Antikoagulation
- Eisenmangelkorrektur
- Behandlung von Arrhythmien

Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen – Gruppe 2

Die PH bei systolischer (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF) oder diastolischer (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) Linksherzinsuffizienz ist die weitaus häufigste Form der PH. Nach der hämodynamischen Definition liegt hierbei eine postkapilläre PH vor (PAP_{mean} \geq 25 mmHg, PAWP $>$ 15 mmHg).^{2,4} Der PAWP kann bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz jedoch durch eine vorherige diuretische Therapie normalisiert sein. Die Schwere einer PH sowie die Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion haben erheblichen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz^{4,30} und/oder linksseitigen Klappenerkrankungen.^{31,32} Die pathophysiologische Sequenz besteht primär in einer Rückwärtsübertragung pathologisch erhöhter Füllungsdrücke im linken Herzen über die pulmonale Zirkulation bis zum rechten Herzen. Die CHAMPION-Studie zeigte, dass das kontinuierliche Monitoring und die Berücksichtigung des PAP als Therapieziel bei Herzinsuffizienz die Häufigkeit Herzinsuffizienz-assoziiert Hospitalisierungen bei HFrEF und HFpEF erheblich zu verringern vermochte.^{33,34} Im Vordergrund der Therapie stehen daher eine leitliniengerechte Behandlung der Linksherzerkrankung und die Optimierung des Volumenstatus. Gezielte PH-Medikamente sind nach den ESC/ERS-Leitlinien nicht indiziert (Klasse-3-Empfehlung).⁴

Zeigen sich jedoch trotz Entwässerung eine ausgeprägte PH und eine Rechtsherzbelastung, so sollte eine detaillierte Abklärung inklusive exakter hämodynamischer Charakterisierung erfolgen. Die ESC/ERS-Leitlinien unterscheiden unter Berücksichtigung des DPG und des PVR zwischen isoliert postkapillärer PH (Ipc-PH) und kombiniert post- und präkapillärer

PH (Cpc-PH).^{2,4} Im Einzelfall muss dann überlegt werden, ob Linksherzerkrankung und P(A)H als zwei weitgehend voneinander unabhängige Erkrankungen zu interpretieren sind. Bei Cpc-PH mit erhöhtem PVR und DPG kann daher ein Therapieversuch mit PAH-Medikamenten gerechtfertigt sein. Die Kölner Konsensus-Konferenz beschreibt diesbezüglich ein Spektrum von Phänotypen, welches einerseits die Terminologie der „typischen“ und „atypischen“ PAH sowie andererseits die in den ESC/ERS-Leitlinien genannte Unterscheidung zwischen Ipc-PH und Cpc-PH berücksichtigt und helfen soll, anhand hämodynamischer und klinischer Parameter die relative Bedeutung von Linksherzerkrankung und pulmonal-vasculärer Erkrankung einzuordnen (Abb. 6).³⁵ Während PDE5i bei Ipc-PH nicht wirksam sind,³⁶ zeigte eine kleine randomisierte Studie³⁷ und Daten des COMPERA-Registers²⁷, dass ausgewählte Patienten mit Cpc-PH und HFpEF von einer gezielten PH-Therapie profitieren können, wobei sich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil von PAH-Medikamenten bei den genannten Phänotypen jedoch erheblich unterscheiden. Insbesondere bei Cpc-PH HFpEF scheinen PDE5i besser verträglich zu sein als ERA²⁷, während Prostanoiden hier aufgrund negativer Studienergebnisse keine Anwendung finden. Kontrollierte Studien sind hier notwendig, und die PASSION-Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von PDE5i bei Cpc-PH und HFpEF untersuchen.

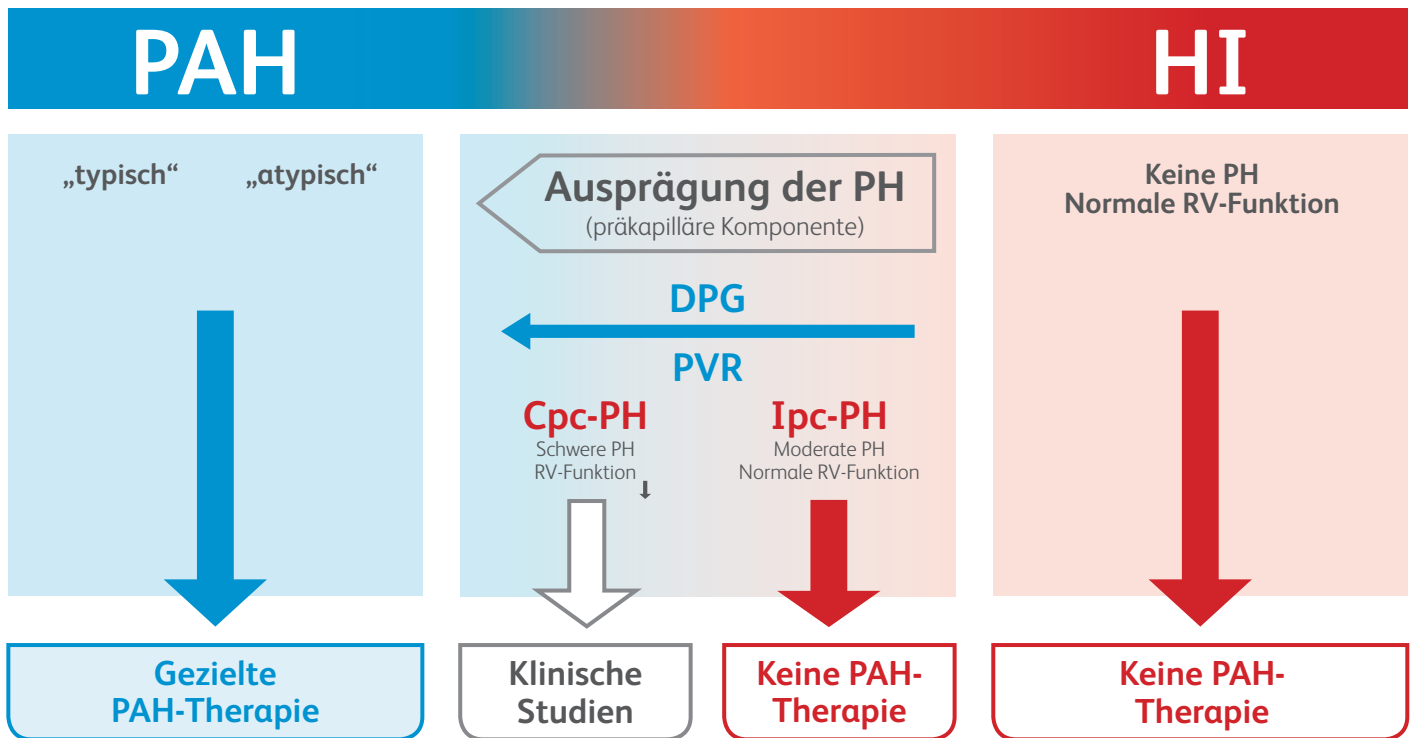


Abbildung 6: Spektrum der Phänotypen bei PAH und PH-LHD nach der Kölner Konsensus-Konferenz.³⁵

Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie – Gruppe 3

Chronische Lungenerkrankungen wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), idiopathische Lungenfibrose (IPF) und die kombinierte pulmonale Fibrose und Emphysem (CPFE) sind häufig mit einer PH assoziiert, welche für die klinische Symptomatik und die Prognose bedeutsam ist. Eine moderate pulmonale Druck- und Widerstandserhöhung stellt jedoch keine Indikation für eine gezielte PAH-Therapie dar. Jedoch können die Einordnung und Klassifikation einer ausgeprägten PH bei gleichzeitig bestehender Lungenerkrankung schwierig sein. Im Hinblick auf Therapieentscheidungen müssen sowohl die Schwere einer PH als auch das Ausmaß der Lungenerkrankung berücksichtigt werden. Insbesondere bei Patienten mit schwerer PH ist eine definitive Klassifikation häufig nicht möglich. Anhand verschiedener Kriterien muss entschieden werden, ob eine PAH (Gruppe 1) bei gleichzeitig bestehender Lungenerkrankung oder eine PH aufgrund einer Lungenerkrankung (Gruppe 3) vorliegt. Die Kölner Konsensus-Konferenz hat für die Definition einer „schweren PH“, welche Grundlage für Therapieentscheidungen sein kann, strengere Kriterien definiert als die in den ESC/ERS-Leitlinien

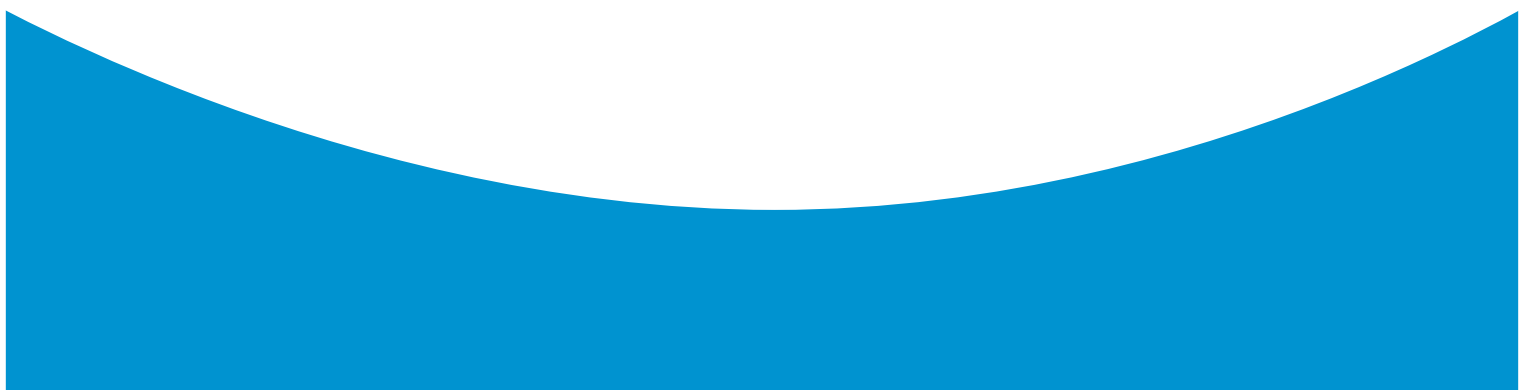
genannten Kriterien. Demnach ist die „schwere PH“ definiert durch: (i) PAP > 35 mmHg; (ii) PAP ≥ 25 mmHg und CI < 2,0 l/min/m²; (iii) PVR > 6 WE (2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein).³⁸ Diese Einteilung wird durch eine Studie gestützt, in der sich zeigte, dass Patienten mit COPD ohne PH oder mit milder PH eine ventilatorische Limitierung aufweisen, während Patienten mit COPD und schwerer PH vor allem durch eine zirkulatorische Limitierung charakterisiert sind.³⁹ Grundlage für die strengere Regelung sind jedoch auch neue Studiendaten, die eine fehlende Wirksamkeit und sogar eine Übersterblichkeit bei Patienten mit moderater PH und zugrunde liegender Lungenerkrankung gezeigt haben. Mit der strengeren Definition soll sichergestellt werden, dass PAH-Medikamente, welche ihre primäre Wirkung auf den PVR entfalten, einen relevanten Angriffsort vorfinden. Solche Patienten sollten in einem Expertenzentrum (mit Expertise für PAH und Lungenerkrankungen) betreut werden.

Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) – Gruppe 4

Eine häufig erst mit erheblicher Verzögerung erkannte Ursache für eine PH sind chronisch-rezidivierende Lungenembolien. Die Ventilations-Perfusions-Szintigrafie der Lunge bleibt der Goldstandard für die Detektion chronischer Embolien bei Patienten mit PH.⁴ Bei Patienten mit CTEPH, die unbehandelt eine schlechte Prognose aufweisen, ist die primäre Behandlungsoption neben einer lebenslangen Antikoagulation die operative Entfernung des thrombotischen Materials im Sinne einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) (Abb. 7).⁴⁰ Mithilfe dieser Operation lässt sich durch die Entfernung der zugrunde liegenden chronischen Lungenembolien in den meisten Fällen sehr effizient eine erhebliche Verbesserung oder gar Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik erzielen.^{41–43} Registerdaten belegen, dass sich der pulmonal-vaskuläre Widerstand (PVR) bei vielen der operierten Patienten nahezu normalisieren lässt. Dies ist in den meisten Fällen mit einer Erholung der rechtsventrikulären Funktion verbunden, sodass die Prognose erheblich verbessert werden kann. Daten eines internationalen CTEPH-Registers zeigten eindrücklich, dass operierte Patienten mit CTEPH eine signifikant bessere Überlebensrate aufweisen als nicht operierte Patienten.⁴⁴ Dieser komplexe Eingriff, der meist in DHCA (Deep Hypothermia Cardiac Arrest) durchgeführt wird, stellt eine potenziell kurative Therapie dar. Die perioperative Letalität ist abhängig von der Erfahrung des PEA-Chirurgen und beträgt nach aktuellen Daten aus Fallserien und einem internationalen CTEPH-Register zwischen 2,2 und 4,7%.^{41–43}

Jedoch kann eine PEA bei zu weit in der Peripherie lokalisierten Gefäßläsionen technisch nicht möglich bzw. ineffizient sein, sodass nur etwa 2/3 der Patienten mit CTEPH Kandidaten für eine erfolgreiche Operation sind. Zudem kann auch nach erfolgreicher Operation eine PH fortbestehen oder wiederkehren. Für diese Patienten sind sowohl eine spezifische medikamentöse Therapie als auch eine interventionelle Therapie

im Sinne einer pulmonalen Ballon-Angioplastie (BPA) zu erwägen. Basierend auf den Daten der CHEST-Studie ist der sGC-Stimulator Riociguat zur Therapie der inoperablen oder rekurrenten CTEPH zugelassen.⁴⁵ Weitere Substanzen wie der ERA Macitentan (MERIT-1) werden derzeit für die Indikation CTEPH in klinischen Studien untersucht. Trotz der Verfügbarkeit medikamentöser Therapien zur Behandlung der CTEPH dürfen diese nicht als Ersatz für die PEA angesehen werden. Zusätzlich zu PEA und medikamentöser Therapie könnte sich die BPA zu einer weiteren Behandlungsoption für Patienten mit inoperabler CTEPH entwickeln. Präliminäre Studien haben gezeigt, dass repetitive BPAs bei solchen Patienten die pulmonale Hämodynamik und die Langzeitprognose verbessern können.⁴⁶ Jedoch ist diese Methode, die mit signifikanten Risiken wie pulmonalen Hämorrhagien behaftet ist, bisher nicht etabliert und muss in weiteren Studien im Hinblick auf potenziellen Nutzen und Risiken sorgfältig evaluiert werden. Voraussetzung für die Indikation zur BPA ist die Feststellung der Inoperabilität bei gleichzeitigem Nachweis von interventionell behandelbaren Zielgebieten. Dies erfordert eine multidisziplinäre Evaluation mit erfahrenen PEA-Chirurgen, Interventionalisten und PH-Spezialisten. Die kurz- und mittelfristigen hämodynamischen und klinischen Effekte sind vielversprechend, jedoch wurden auch schwerwiegende und fatale Komplikationen beschrieben. Der therapeutische Stellenwert der BPA kann gegenwertig noch nicht zuverlässig beurteilt werden. In Anlehnung an die ESC/ERS-Leitlinien hat die Kölner Konsensus-Konferenz einen speziellen Behandlungsalgorithmus für die CTEPH erarbeitet (Abb. 7).⁴⁰



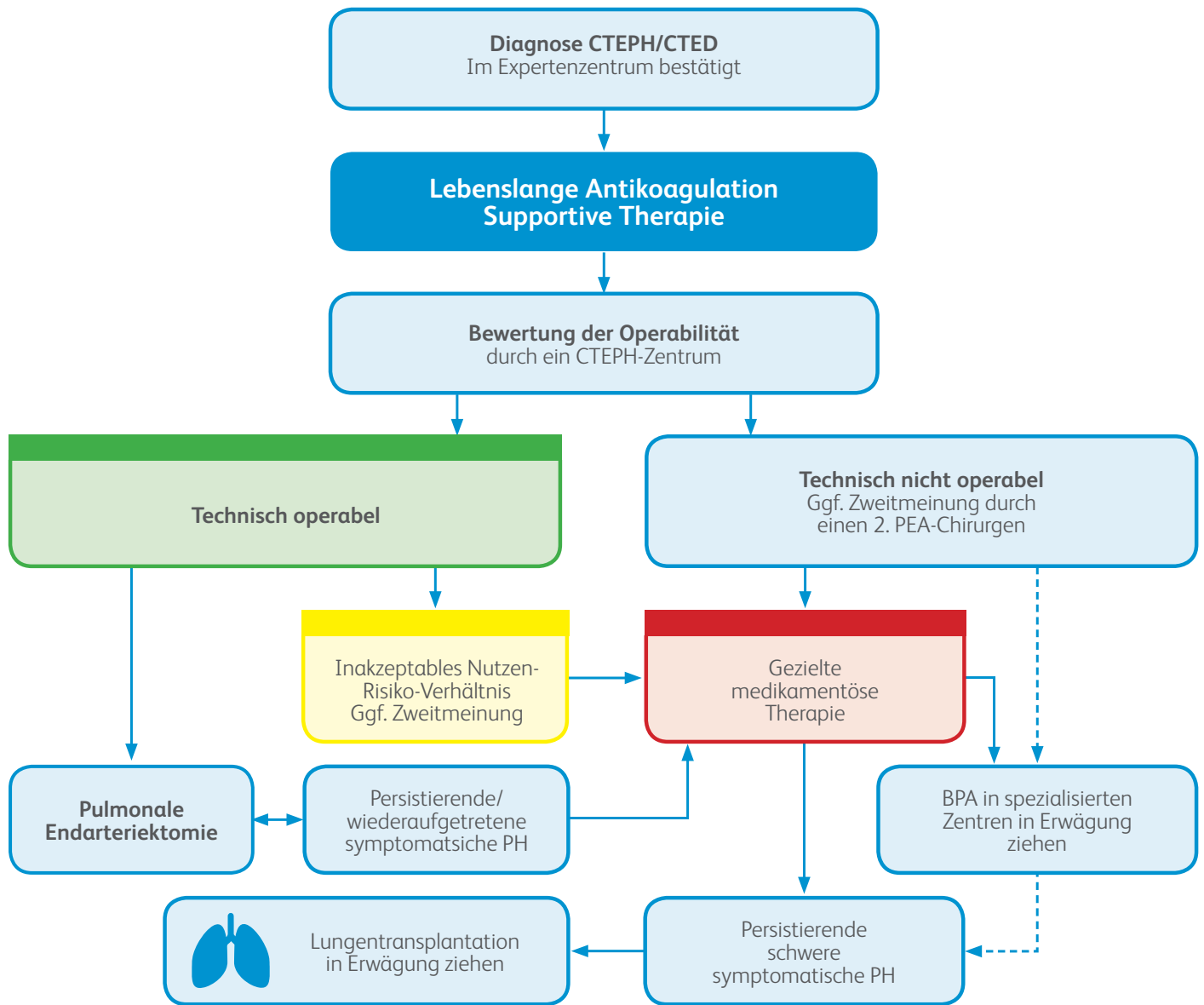


Abbildung 7: Behandlungsalgorithmus für die CTEPH nach den Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz.⁴⁰

Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer/multifaktorieller Mechanismen – Gruppe 5

Gruppe 5 der Nizza-Klassifikation fasst andere Formen der PH zusammen, welche durch unklare bzw. multifaktorielle Mechanismen hervorgerufen werden.² Diese beinhalten hämatologische, systemische oder metabolische Erkrankungen sowie weitere Entitäten, die mit einer PH assoziiert sein können (Abb. 1). Während gezielte Therapien für die PAH (Gruppe 1)

zugelassen sind, existieren für die verschiedenen Subpopulationen der Gruppe 5 lediglich Daten aus kleinen Studien, sodass eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit nur begrenzt möglich ist. Daher müssen Therapieentscheidungen bei Patienten mit PH der Gruppe 5 auf individueller Basis getroffen werden.

Literatur

1. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options. *Clin Res Cardiol* 2015;104(3):197–207
2. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37(12):942–954
3. Hoeper MM, Humbert M, Souza R et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):306–322
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67–119
5. Rosenkranz S, Baldus S, Grünig E et al. Kommentar zu den 2015 ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. *Der Kardiologe* 2016;10(4):211–221
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34–41
7. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grünig E et al. Pulmonale Hypertonie: Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(24):1778–1782
8. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D4–D12
9. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D13–21
10. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D51–59
11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216–223
12. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343–349
13. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122(2):156–163
14. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168(2):871–880
15. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A et al. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie und initiale Diagnostik. Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:S10–18
16. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definition and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D42–50
17. Rosenkranz S, Behr J, Ewert R et al. Rechtherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136(50):2601–2616
18. Kovacs G, Avian A, Olschewski A et al. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013;42(6):1586–1594
19. Leuchte HH, ten Freyhaus H, Gall H et al. Risikostratifizierung und Verlaufskontrollen bei PAH-Patienten: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S19–25
20. Galiè N, Corris PA, Frost A et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D60–72
21. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al.; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2013;369(9):809–818
22. Sitbon O, Channick R, Chin KM et al.; GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(26):2522–2533
23. Galiè N, Barberà JA, Frost AE et al. Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2015;379(9):834–844
24. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barberà JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016;4(11):894–901
25. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al.; PATENT Investigators. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):330–340
26. Sitbon O, Jais X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43(6):1691–1697

27. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: A pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(4):368–378
28. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S33–41
29. Grünig E, Benjamin N, Krüger U et al. Allgemeine und supportive Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S26–32
30. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl):D100–108
31. Seiffert M, Sinning JM, Meyer A et al. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 2014;103(8):631–640
32. Zuern CS, Eick C, Rizas K et al. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* 2012;101(2):81–88
33. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9766):658–666
34. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7(6):935–944
35. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R et al. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S48–56
36. Hoendermis E, Liu LC, Hummel YM et al. Effects of sildenafil on invasive hemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(38):2565–2573
37. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124(2):164–174
38. Olschewski H, Behr J, Bremer H et al. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S57–61
39. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142(5):1166–1174
40. Wilkens H, Konstantinides S, Lang I et al. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S62–69
41. Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(3):702–710
42. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D92–99
43. Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94(1):97–103
44. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2016;133(9):859–871
45. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al.; CHEST Investigators. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):319–329
46. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012;76(2):485–488