

# Die frühe Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie – Aspekte einer Vision

## Early Diagnosis and Therapy in Pulmonary Hypertension – Aspects of a Vision

### Autoren

R. Ewert<sup>1,\*</sup>, H. Olschewski<sup>2,\*</sup>, H. A. Ghofrani<sup>3,\*</sup>, C. F. Opitz<sup>4,\*</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 9.5.2013  
akzeptiert nach Revision  
27.5.2013

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344316>  
Online-Publikation: 24.6.2013  
Pneumologie 2013; 67: 376–387  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Ralf Ewert**  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald, Universitätsmedizin  
Klinik für Innere Medizin B,  
Bereich Pneumologie/  
Infektiologie  
Fleischmannstraße 8  
17475 Greifswald  
ewert@uni-greifswald.de

### Zusammenfassung



Im Rahmen einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse eines Expertentreffens wird zu ausgewählten Problemen bei der Frühdiagnostik der Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH), den ersten Daten bei frühzeitigem Behandlungsbeginn und den vorliegenden Erfahrungen bei der Ableitung von Prognose- bzw. Zielkriterien Stellung genommen.

Die aktuelle Definition einer manifesten PH anhand eines mittleren pulmonalarteriellen Druckes  $\geq 25$  mmHg in Ruhe stellt für die meisten PH-Formen kein frühes Stadium der Erkrankung dar. Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass sich eine frühe PH durch die Überschreitung eines niedrigen Grenzwertes des pulmonalarteriellen Druckes oder einen überproportionalen Anstieg des Druckes in Beziehung zum Herzzeitvolumen unter körperlicher Belastung manifestiert. Neben dem als Goldstandard geltenden Rechtsherzkatheter werden in der Praxis mehrere diagnostische Methoden zur Erfassung einer frühen PH genutzt, von denen der Echokardiografie besondere Bedeutung beigemessen wird.

Die gezielte medikamentöse Behandlung ist aktuell nur für PH-Patienten der WHO-Gruppe I (Pulmonale Arterielle Hypertonie, PAH) überwiegend ab einer funktionellen Klasse (FC) II zugelassen. Erste Pilotstudien legen den Einsatz der zur Verfügung stehenden Substanzen in kontrollierten Therapiestudien schon bei Patienten in der FC I nahe.

In der klinischen Praxis werden zur Beschreibung von „Therapiezielen“ bei der Behandlung der PH überwiegend Faktoren mit relevanter prognostischer Bedeutung gewählt, wobei der Analyse meist retrospektive Daten zugrunde lagen, die oft nicht prospektiv geprüft wurden. Die für ein solches Vorgehen eigentlich notwendigen Studien fehlen bisher. Für die Patienten in der FC I existieren nicht einmal retrospektive Daten. Vor diesem

### Abstract



In patients with pulmonary hypertension progressive vascular changes in the lung precede the clinical and hemodynamic manifestations of the disease. Therefore, early diagnosis and timely treatment of the disease are crucial. This has been the topic of an expert meeting in Greifswald, Germany in June 2012.

The current definition of pulmonary hypertension requires a mean pulmonary artery pressure  $\geq 25$  mmHg at rest, a hemodynamic abnormality already reflecting pulmonary vascular changes beyond early disease. There is increasing evidence supporting the concept that a lower pressure threshold at rest or an abnormal pressure response with exercise better characterize early disease. While right heart catheterization at rest remains the diagnostic gold standard other methods for detecting early disease are explored with echocardiography being the most frequently used technique.

Targeted therapy has been approved for patients with pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO-group I) in functional class II–IV. Preliminary data in functional class I patients suggest therapeutic potential of these drugs in early disease as well.

Current guidelines propose therapeutic goals based on parameters with prognostic importance. However, these recommendations are based on mostly retrospective analyses of pre-treatment data obtained in patients with pulmonary hypertension in functional class II–IV. Therefore, evidence-based therapeutic goals for early interventions in functional class I patients are lacking.

\* im Namen der Teilnehmer der Greifswald Konferenz für frühe pulmonale Hypertonie.

Hintergrund ist verständlich, dass spezifische Zielkriterien für die Behandlung von frühen Formen der PH derzeit (noch) nicht zur Verfügung stehen.

### Vorbemerkungen

Der Beitrag stellt einen Kommentar mit abgeleiteten Thesen zu ausgewählten Ergebnissen einer Konferenz von PH-Experten aus dem deutschsprachigen Raum dar, welche vom 7.–9.6.2012 in Greifswald/Deutschland stattgefunden hat. Während der Veranstaltung wurden drei Themenkomplexe (Frühdagnostik der PH/Leitung: Prof. Olschewski, Graz; Frühe Therapie bei PH/Leitung: Prof. Ghofrani, Gießen; Geeignete Therapieziele bei PH/Leitung: Priv.-Doz. Opitz, Berlin) in Arbeitsgruppen sowie im Plenum diskutiert. Die Teilnehmer der Diskussion in den Arbeitsgruppen sind im Anhang aufgelistet.

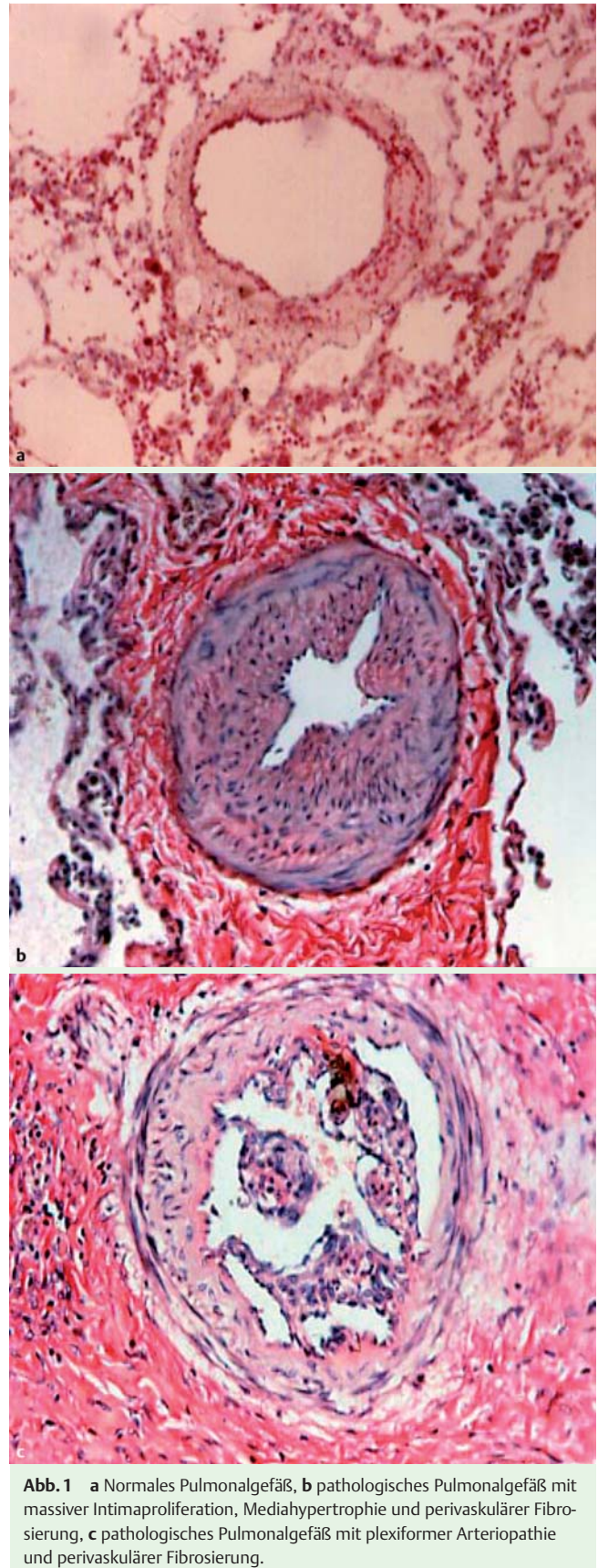
### Einleitung

Die PH beschreibt den pathophysiologischen Zustand einer Druckerhöhung im kleinen Kreislauf. Bei Anwendung des Rechtsherzkatheters (RHK) in Ruhe wurden als Normalwerte ein systolischer Druck von 15–25 mmHg, ein diastolischer Druck von 6–10 mmHg und ein Mitteldruck von 13 mmHg benannt [1]. Auf der 1961 durchgeführten ersten WHO-Expertenkonferenz zum „Cor pulmonale chronicum“ wurde das Vorliegen eines mittleren pulmonalarteriellen Drucks (PAPm) > 25 mmHg als definitiv pathologisch bezeichnet [2]. In weiterer Folge wurde dies als Definition der PH interpretiert. Die WHO-Konferenz zur PH 1973 gab zur hämodynamischen Definition folgende Bewertung: „The usually accepted upper limits of normal mean pulmonary artery pressure of 25 mmHg at rest, with a borderline range of 15–25 mmHg, are empirically and arbitrarily defined.“ ([3], S.28–29). In beiden WHO-Dokumenten wurde zur PH unter Belastung ausgeführt, dass aufgrund vieler methodischer Einflüsse keine gute Definition möglich ist. Ungeachtet dessen wurde noch bis 2008 ein PAPm > 30 mmHg unter Belastung zur Definition der PH genutzt [4]. Auf der Basis einer umfassenden Literaturanalyse [5] konnte jedoch gezeigt werden, dass der normale pulmonalarterielle Druck liegend in Ruhe  $14,0 \pm 3,3$  mmHg beträgt, der obere Grenzwert unter Belastung jedoch von der Art der Belastung und dem Alter abhängig ist. Konsequenterweise wurde deshalb seit dem 4. Weltsymposium zur PH in Dana Point 2008 auf die Definition einer PH anhand der Überschreitung eines Grenzwertes für den PAPm unter Belastung verzichtet.

### These 1

Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz für die Definition einer manifesten PH anhand eines PAPm  $\geq 25$  mmHg in Ruhe bzw. einer belastungsinduzierten PH bei einem PAPm > 30 mmHg unter körperlicher Belastung. Die aktuelle Definition der manifesten PH ist Ergebnis einer Festlegung durch Experten.

Die seit Beginn des 19. Jh. zunehmenden Daten zu histologischen Veränderungen der Lungengefäße bei Patienten mit einem „Cor pulmonale“ und die Systematisierung der publizierten Fälle zeigte als typische Veränderungen die Proliferation der Intima, eine Hypertrophie der Media sowie eine Fibrose der Adventitia (Abb. 1; [6]). Die kausale Verbindung zwischen der Rechtsherzhypertrophie bzw. -dilatation und den vaskulären Veränderun-



**Abb. 1** a Normales Pulmonalgefäß, b pathologisches Pulmonalgefäß mit massiver Intimaproliferation, Mediahypertrophie und perivaskulärer Fibrosierung, c pathologisches Pulmonalgefäß mit plexiformer Arteriopathie und perivaskulärer Fibrosierung.

gen blieb über lange Zeit unerkannt [7,8]. Erst durch die humanen Studien zur Anwendung der Fick'schen Gleichung [9] und die ersten Versuche zur medikamentösen Senkung des pulmonalarteriellen Druckes [10,11] konnte der Zusammenhang

zwischen gestörter Struktur und Funktion der Gefäße mit nachfolgender Rechtherzbelastung erkannt werden. In der Folge entstanden mehrere Klassifikationen der histologischen Veränderungen an den Gefäßen mit einer Graduierung der Schweregrade [12–15]. Von einigen PH-Experten wird das Vorliegen sog. plexiformer Läsionen als pathognomonisch für die Idiopathische Pulmonale Arterielle Hypertonie (IPAH) angesehen, wobei solche Veränderungen auch bei anderen Formen der Pulmonalen Arteriellen Hypertonie (PAH) anzutreffen sind. Eigene Untersuchungen [16] und neuere Studien an explantierten Lungen von PAH-Patienten zeigen lediglich eine schwache Korrelation zwischen histologischen Veränderungen der Gefäße und der Hämodynamik [17]. Histologische Verlaufsuntersuchungen der pulmonalen Gefäße stehen bisher nur bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern vor bzw. nach einer operativen Korrektur zur Verfügung [18]. Dabei konnten bei leichter PH nur in 48% und bei schwerer PH in 76% der Fälle histologische Veränderungen gefunden werden. In der Gesamtschau aller berichteten Fälle konnte eine Rückbildung der histologischen Veränderungen nach operativer Korrektur gezeigt werden. Histologische Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit gezielter medikamentöser Therapie der PAH fehlen bisher. Erste frühe Arbeiten zur Gewinnung solcher histologischen Proben wurden bisher nicht weiter verfolgt [19]. Berichte über die Histologie von mit PAH-Medikamenten behandelten Patienten zeigen eine nur geringe Beeinflussung der Gefäßveränderungen durch die aktuell verwendeten Präparate [20–22].

Im Gegensatz zur unzureichenden Datenlage bei PAH-Patienten sind Erkenntnisse zu frühen pulmonalen Gefäßveränderungen bei anderen Patientengruppen umfangreicher vorhanden. Diese stammen u. a. von COPD-Patienten ohne PH [23–26] oder Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen [27, 28]. Das histologische Bild der kleinen pulmonalen Gefäße ist geprägt von einer Intimahypertrophie und Muskularisation sowie einer eher gering ausgeprägten Mediahypertrophie.

## These 2

▼ Eine frühe PH ist charakterisiert durch histologische Veränderungen der pulmonalen Gefäße, welche unbehandelt meist progredient verlaufen. Diese allgemein für PAH-Patienten akzeptierte Aussage, konnte in praxi bisher nicht durch Verlaufsuntersuchungen belegt werden. Die Diagnostik einer frühen PH anhand von Veränderungen pulmonaler Gefäße ist aufgrund spärlicher Daten, vor allem aber wegen unzureichender Verfügbarkeit solcher histologischer Proben nicht praktikabel.

## Diagnostische Möglichkeiten zur Erfassung der frühen pulmonalen Vaskulopathie (PV)

▼ Erste Daten stammen von COPD-Patienten, bei denen in einem frühen Stadium ihrer Erkrankung schon Gefäßveränderungen ohne manifeste PH nachweisbar waren. Diese Patienten zeigten während einer körperlichen Belastung einen pathologischen Druckanstieg in der pulmonalen Strombahn [29, 30]. In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass von solchen COPD-Patienten (keine manifeste PH, aber eine Belastungs-PH) im Verlauf von  $6,8 \pm 2,9$  Jahren bereits 24/76 (31,6%) eine manifeste Ruhe-PH entwickelten. Die Kontrollpatienten (ohne manifeste oder Belastungs-PH) entwickelten im Verlauf nur in 9/55 (16,4%) Fällen eine manifeste Ruhe-PH [31].

Vergleichbare Daten existieren bei Patienten mit einer systemischen Sklerose (SSc), ohne dass bei diesen eine frühe PV histologisch belegt wurde. So entwickelten von 42 SSc-Patienten mit alleiniger Belastungs-PH im Verlauf von  $2,3 \pm 1,3$  Jahren insgesamt 19% eine manifeste Ruhe-PH [32]. In einer strukturierten Verlaufsbeobachtung mit 384 SSc-Patienten konnte bei einer medianen Beobachtung von  $3,4 \pm 0,5$  Jahren bei 18 Patienten eine PH neu diagnostiziert werden [33].

Aus methodischer Sicht ist anzumerken, dass bei allen genannten Untersuchungen die Belastungs-PH durch das Überschreiten eines Grenzwertes des PAPm definiert wurde. Dabei ist zu beachten, dass bei Betrachtung weiterer Parameter (u. a. pulmonal arterieller Wedgedruck, pulmonalvaskulärer Widerstand, transpulmonaler Gradient) verschiedene hämodynamische Reaktionsmuster unter Belastung resultieren können [34]. Statt eines Grenzwertes des PAPm zur Definition einer „Belastungs-PH“ kann auch die Relation zwischen PAPm und Herzzeitvolumen an mehreren Punkten der Belastung erfasst werden, um eine PV aufzudecken [35–37]. Normwerte für diese Daten und daraus abgeleiteter Parameter wurden für Gesunde jüngst publiziert [38]. In dieser systematischen Analyse aller publizierten Daten von Rechtsherzkatheteruntersuchungen von spontan atmenden Probanden in Rückenlage mit mindestens zwei Belastungsstufen wurde deutlich, dass der PVR nur sehr wenig vom HZV abhängt und daher bereits die in Ruhe gemessenen Werte auf die Werte unter Belastung schließen lassen.

## These 3

▼ Eine frühe PH (bzw. PV) kann mittels RHK durch die Überschreitung eines Grenzwertes des pulmonalarteriellen Druckes oder über einen überproportionalen Anstieg des PAPm in Beziehung zum Herzzeitvolumen (HZV-PAPm slope) unter körperlicher Belastung oder bereits über einen erhöhten pulmonal vaskulären Widerstand in Ruhe erfasst werden. Problematisch ist aktuell die unzureichende Datenlage zu einer „physiologischen“ Beziehung von HZV und PAPm unter Belastung und deren Einflussfaktoren bei verschiedenen Erkrankungen und die fehlende Standardisierung des RHK mit Belastung.

Die Echokardiografie nimmt eine zentrale Stellung bei der Diagnostik, der Differenzierung der Ursachen und bei der Schweregradbeurteilung der PH ein. Mittels verschiedener Parameter kann das Vorliegen auch einer frühen Form der PH (anhand der damit verbundenen veränderten rechtsventrikulären Morphologie und Funktion) mit gewisser Wahrscheinlichkeit detektiert werden [39, 40], wobei die Sensitivität (insbesondere in der Frühdiagnostik) auch in Risikogruppen eher als gering anzusehen ist [41]. Dabei ist zu beachten, dass die Sensitivität zur Erkennung einer frühen PH von den gewählten Grenzwerten der trikuspidalen Refluxgeschwindigkeit (TRV) abhängig ist. Bei Patienten (insbesondere bei Vorliegen einer anderweitig nicht erkläraren Dyspnoe) erscheint bei einer TRV von 2,9–3,4 m/s (entspricht etwa einem systolischen PAP von 37–50 mmHg) das Vorliegen einer PH möglich und es sollte eine invasive Kontrolle erfolgen [42]. Auch bei Unterschreiten des Grenzwertes der TRV, aber vorhandenen anderen echokardiografischen Hinweisen auf eine PH oder bei Risikogruppen für die PH (z. B. SSc-Patienten mit ungeklärter Dyspnoe und einem  $TRV > 2,5$  m/s) kann ein RHK empfohlen werden [43].

Obwohl die Stressechokardiografie (d.h. Untersuchung unter körperliche Belastung) in den aktuellen Leitlinien nicht zur Diagnostik der PH empfohlen wird, mehren sich die Daten zur sinnvollen Anwendung dieser Methode zum Screening auf eine frühe PH. Vor dem Hintergrund der in den letzten Jahren publizierten Daten scheint bei Patienten vor dem 50. Lebensjahr ein TRV-Wert von >3,1 m/s bzw. eine rechtsventrikuläre Dysfunktion hinreichend verdächtig auf das Vorliegen einer PH [44–47]. In Analogie zu den Befunden des RHK mit Belastung kann auch während der Stressechokardiografie die Beziehung zwischen PAP und HZV untersucht werden [48, 49].

Bei einzelnen Patientengruppen wurde die Sensitivität der Echokardiografie zur Detektion einer PH durch Kombination mit anderen Variablen erhöht (Erhöhung der sog. Vortestwahrscheinlichkeit). Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine präkapilläre PH und einem echokardiografisch abgeschätzten systolischen PAP > 36 mmHg konnte durch die Kombination mit anderen Verfahren (Zeichen der rechtsventrikulären Belastung im EKG und Wert des BNP) die Sensitivität zur nichtinvasiven Erkennung einer präkapillären PH verbessert werden [50]. Bei Verwendung eines echokardiografischen Grenzwertes zur Detektion einer PH haben Patienten mit SSc eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH bei Bestehen einer limitierten Form der SSc > 10 Jahre, ungeklärter Dyspnoe bzw. bei Abfalls der globalen Diffusionskapazität der Lungen für Kohlenmonoxid (DLCO) (> 15% im letzten Jahr bzw. absolut unter einen Wert von 50% der Norm, [51]).

Es bleibt jedoch anzumerken, dass die Befunde der Echokardiografie eine relevante „inter-observer“ Variabilität aufweisen [52] und zudem eine relevante Anzahl von Patienten mittels dieser Methode nur unzureichend untersucht werden kann (Adipositas, Emphysem).

**These 4**

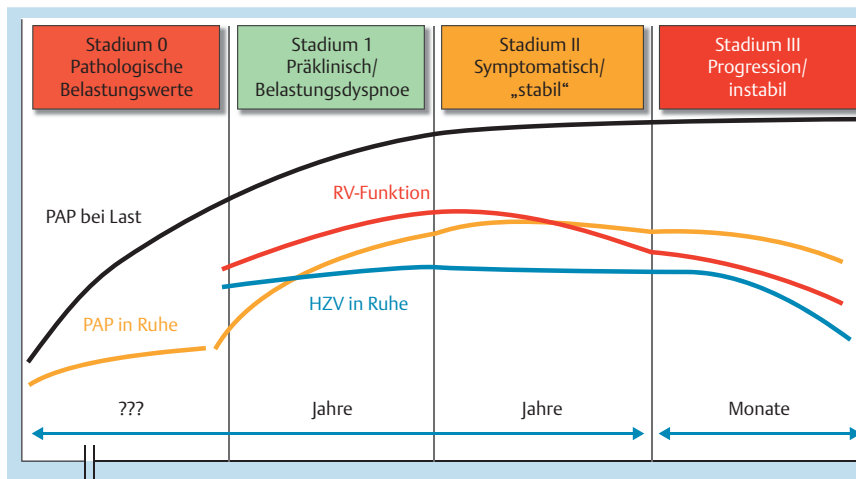
Mittels der Echokardiografie in Ruhe und unter Belastung können frühe Formen der PH mit gewisser Wahrscheinlichkeit detektiert werden, wobei die Sensitivität vom gewählten Grenzwert der TRV abhängig ist. Durch Kombination mit bestimmten Charakteristika der Patienten und Befunden weiterer diagnostischer Methoden (Laborwerte, EKG-Zeichen) kann die Sensitivität zur Erkennung der PH verbessert werden. Bei Patienten mit systemischer Sklerose gelingt dieses auch unter Verwendung des

Wertes DLCO, was im Rahmen der DETECT Studie nochmals gezeigt wurde (Clinicaltrials.gov NCT00706082). In der praktischen Anwendung sind die Variabilität der erhobenen Befunde und die eingeschränkte Anwendbarkeit der Methoden bei bestimmten Patienten limitierend.

Weitere bildgebende Methoden zur Frühdiagnostik der PH sind die thorakale Computertomografie (Thorax-CT) und die thorakale bzw. kardiale Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT). Insbesondere durch die quantitative Lungenperfusion im Thorax-CT können frühe Formen der PH erkannt werden, wobei die Strahlenbelastung gegen eine breite Anwendung bei der Frühdiagnostik im Sinne eines Screenings spricht [53]. Dagegen bietet die MRT des Thorax (einschließlich des Herzens) eine Vielzahl technischer Möglichkeiten zur indirekten Diagnostik einer PV und deren Einfluss auf die Rechtsherzfunktion sowie -morphologie [54,55]. Mittels moderner MRT-Software kann der pulmonalarterielle Druck ausreichend genau bestimmt werden [56]. Die MRT stellt somit heute den Goldstandard bei den bildgebenden Methoden in der Diagnostik der manifesten (aber auch frühen) PH dar und kann insbesondere zur kardialen Funktion, den Flussverhältnissen und zur Charakteristik des Myokards gute Aussagen treffen [57,58]. Zusätzlich lassen sich mittels der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) auch Aussagen zum Sauerstoffverbrauch des Myokards und des bevorzugten Weges der Energiebereitstellung treffen [59,60].

**These 5**

Von den bildgebenden Methoden bietet neben der Thorax-CT auch die MRT gute technische Möglichkeiten zur Diagnostik einer frühen PH. Aktuell stellt die eingeschränkte Verfügbarkeit sowie die fehlende Möglichkeit zur Untersuchung von Patienten mit implantierten ferromagnetischen Elementen eine Limitierung bei der Anwendung der MRT im klinischen Alltag dar. Für die in diesem Abschnitt beschriebenen diagnostischen Möglichkeiten zur Erfassung einer frühen PH bzw. PV fehlt aus erkenntnistheoretischer Sicht bisher der Nachweis, ob die dokumentierten hämodynamischen, funktionellen und morphologischen Veränderungen allein schon die mögliche Entwicklung in Richtung einer manifesten PH anzeigen (☛ Abb. 2). Bisherige Untersuchungen basieren auf der Analyse von Risikopopulationen für die Entstehung einer PH, von denen jedoch auch jeweils nur ein Teil der Patienten dann eine manifeste PH entwickelt. So



**Abb. 2** Modell für die Entwicklung einer PH über die Zeit in vier Stadien (PAP: pulmonal-arterieller Druck; HZV: Herzzeitvolumen; RV: rechter Ventrikel).

weisen Angehörige von IPAH-Patienten mit einer BMPR2 Mutation häufig einen überproportionalen Druckanstieg bei körperlicher Belastung und eine gestörte pulmonale Vasoreagibilität auf, jedoch ist nicht bekannt, ob diese Patienten häufiger eine manifeste PH entwickeln [61, 62]. Somit bleibt die Hoffnung, bisher bekannte genetische Merkmale in Risikogruppen von Patienten für eine Frühdiagnostik zu nutzen, durch die geringe Penetranz der beschriebenen genetischen Marker hinsichtlich der Entstehung einer manifesten PH begrenzt. Die aktuell laufende prospektive DELPHI-2-Studie (Clinicaltrials.gov NCT 01600898) zur Früherfassung einer PH bei asymptomatischen BMPR-2 Mutations-Trägern wird hierzu sicher neue Erkenntnisse generieren. Das Vorliegen bestimmter anamnestischer Befunde (Dyspnoe unklarer Genese, längere Erkrankungsdauer) in Kombination mit auffälligen Befunden apparativer Verfahren (geringer Wert der Diffusionskapazität bzw. der Abfall des Wertes über die Jahre) zeigt bei Patienten mit SSc eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine PV an [63]. Neuere Daten zu dieser Frage sind durch die bereits abgeschlossene DETECT Studie (Clinicaltrials.gov NCT00706082) zu erwarten.

Eine Vielzahl anamnestischer Daten sowie klinischer, apparativer und laborchemischer Befunde werden aktuell zur Beschreibung der Erkrankungsschwere, der Prognose und teilweise auch zur Vorhersage eines therapeutischen Ansprechens bei Patienten mit manifester PH verwendet (z. B. periphere endotheliale Dysfunktion [64, 65]; Biomarker [66]; Spiroergometrie [67, 68]). Zur frühen Diagnosestellung einer PH bzw. PV sind sie entweder unzureichend untersucht bzw. aus methodischer Sicht ungeeignet. Letztere sind solche Parameter, welche die rechtsventrikuläre Funktion bzw. deren Beeinträchtigung anzeigen. Insbesondere die Spiroergometrie hat jedoch das Potenzial, zukünftig bei der Frühdiagnostik der PH eine bedeutsame Rolle zu spielen. So konnten (nach Ausschluss eines Shunts bzw. relevanter ventilatorischer Einschränkungen) über den Nachweis einer Atemeffizienzstörung am aerob-anaeroben Übergang (anaerobic threshold, AT) ( $VE/VCO_2$  an AT  $> 40$  mmHg bzw. den endtidalen Partialdruck für  $CO_2$  an der AT ( $petCO_2$  an AT)  $< 30$  mmHg) frühe Formen einer PV detektiert werden [69]. Diese Daten wurden mit vergleichbaren Grenzwerten bei verschiedenen Patientengruppen nachvollzogen [70, 71]. Allerdings konnte mittels spirometrischer Parameter, u. a. der  $VE/VCO_2$  an AT, nicht zwischen Patienten mit vs. ohne Belastungs-PH unterschieden werden [71]. Ungeachtet der noch offenen Fragen bei der Anwendung zur CPET bei der Diagnostik einer frühen PH, wird übereinstimmend eine reduzierte kardiopulmonale Belastbarkeit und gestörte Atemeffizienz bei Patienten ohne manifeste PH aber mit PV nachgewiesen [72–75].

Vor diesem Hintergrund ist es überraschend, dass sich weder in aktuellen Übersichten zur Frühdiagnostik der PH [76, 77] noch in der kürzlich zu dieser Fragestellung durchgeführten DETECT Studie (Clinicaltrials.gov NCT00706082) ein Hinweis auf die CPET findet.

### Möglichkeiten und Grenzen einer frühen gezielten Therapie der PH

Nach dem aktuellen Verständnis wird unter einer „frühen Therapie“ die Einbeziehung von Patienten mit manifester PH, aber noch geringer Einschränkung der Funktionsklasse (FC) verstanden. Die Rationale für dieses Vorgehen liegt darin begründet, dass die verfügbaren medikamentösen Ansätze zur gezielten

Behandlung bisher ausnahmslos nur für PAH-Patienten ab einer FC II zugelassen sind. Hintergrund dafür ist, dass Patienten mit einer FC I bisher kaum diagnostiziert und somit auch nicht in Therapiestudien eingeschlossen wurden. Auch in den weltweit existierenden PH-Registern sind Patienten mit einer FC I eine ausgesprochene Rarität [78–80].

Das auch die PAH-Patienten mit einer FC II von einer gezielten Therapie profitieren können, wurde durch Subgruppenanalysen in den unterschiedlichen Zulassungsstudien belegt. Zur Bestätigung dieser Daten wurde die EARLY-Studie ausschließlich mit PAH-Patienten in der FC II durchgeführt [81]. Es konnte gezeigt werden, dass die Verum-Patienten unter der gezielten PAH-Therapie mit Bosentan eine signifikante hämodynamische Verbesserung und weniger klinische Ereignisse nach 6 Monaten aufwiesen. Anzumerken gilt, dass im hämodynamischen Sinne keine „frühen“ Formen der PH eingeschlossen wurden (PAPm im Mittel  $> 50$  mmHg bei Einschluss).

Für SSc-Patienten ohne manifeste PAH (PAPm  $< 25$ ) wurde kürzlich eine erste Therapiestudie publiziert [82]. Bei dieser monozentrischen, unkontrollierten Studie zeigten alle der 10 Patienten unter körperlicher Belastung einen Anstieg des PAPm  $> 30$  mmHg (bei 50 Watt  $28,1 \pm 5,5$  mmHg). Sie wurden nach Diagnosestellung zunächst über 12 Monate beobachtet und anschließend für 6 Monate mit Bosentan behandelt. Der primäre Endpunkt war der PAPm bei 50 Watt, welcher in der Beobachtungsphase signifikant anstieg (auf  $32,1 \pm 5,9$ ) und unter Therapie dann wieder leicht abfiel ( $30,6 \pm 6,4$ ), statt, wie erwartet, weiter anzusteigen. Bei der Einzelanalyse der Daten wurde jedoch deutlich, dass nicht alle Patienten von der gezielten Therapie profitiert haben.

Bei den Betrachtungen zur frühen gezielten Therapie wurde die Gruppe der Patienten mit angeborenem Herzfehler (insbesondere die mit deutlichem Restshunt und bestehender Shuntumkehr, dem sog. „Eisenmenger-Syndrom“) nicht berücksichtigt. Diese Patienten sind meistens schon seit dem Kindesalter bekannt, sodass sich die Frühdiagnostik erübrigt. Die jahrelange Hyperperfusion der Lungen ist bei diesen Patienten ursächlich für den pulmonalvaskulären Umbau und letztendlich die Entstehung der PAH verantwortlich. Daher ist man mit der frühzeitigen gezielten PAH-Therapie bei wenig symptomatischen Patienten (FC I/II) derzeit noch zurückhaltend. Hintergrund sind Befürchtungen, dass man mit einer verbesserten Lungendurchblutung nicht doch das ursächliche Krankheitsgeschehen weiter anheizt.

### These 6

Die gezielte medikamentöse Behandlung von P(A)H-Patienten ist aktuell auf Patienten ab einer FC II ausgerichtet. Aufgrund der unzureichenden Datenlage sollten zukünftig kontrollierter Therapiestudien auch mit Patienten in der FC I erfolgen.

### Ableitung von Therapiezielen bei Patienten mit unterschiedlichen Formen der PH

Es ist aus klinischer Sicht durchaus nachvollziehbar, dass zur Beschreibung von „Therapiezielen“ bei der Behandlung von bisher seltenen und/oder nicht heilbaren Erkrankungen sog. Surrogate (Marker/Befunde/Parameter) als Ersatz genutzt werden. Da die PH relativ selten und eine Heilung aktuell nicht möglich ist, werden als Surrogate häufig Faktoren mit relevanter prognostischer Bedeutung gewählt. Hintergrund ist die Vorstellung, an der

„positiven“ Beeinflussung solcher Faktoren auch eine Verbesserung der Prognose ablesen zu können. Obwohl in der Onkologie [83,84], aber auch in der Kardiologie [85] klare Empfehlungen zur Erstellung diesbezüglicher prognostischer Parameter existieren, sind kaum solch valide erstellten Marker für PH-Patienten vorhanden. Die Gewinnung solcher Daten ist aktuell Gegenstand des amerikanischen REVEAL-Registers, welches prospektiv die prognostischen Faktoren für das 1-Jahresüberleben erfasst [86]. Als sog. Replikationskohorte gelten hierbei die eingeschlossenen „inzidenten“ Fälle. Ein abgeleiteter Score zur Abschätzung der Prognose [87] wurde mittlerweile auch an anderen Kohorten überprüft [88]. Auch in Frankreich wird eine Studie zur Erfassung von Prognosefaktoren und Zielkriterien bei PAH-Patienten durchgeführt (EFORT Studie, Clinicaltrials.gov NCT 01185730).

Auch die Gleichsetzung von prognostisch relevanten Faktoren mit Zielkriterien einer Therapie bedarf in der klinischen Praxis der Bestätigung in gut geplanten Studien. So konnte ungeachtet der prognostischen Bedeutung einer gestörten Hämodynamik bei Patienten mit Herzinsuffizienz mehrfach gezeigt werden, dass die akute hämodynamische Verbesserung mittels inotroper Medikamente zu einer Übersterblichkeit der „gebesserten“ Patienten führte (FIRST Studie, [89]). Für Patienten mit PH fehlen bisher prospektiv geplante Studien zum Nachweis des prognostischen Gewinns durch die Beeinflussung bestimmter Befunde/Parameter. Erste retrospektive Analysen [90] weisen zumindest darauf hin, dass die an Zielkriterien orientierte Therapie eine Verbesserung der Prognose zur Folge hat. In Ermangelung solcher in prospektiven Studien geprüften Daten wurden in den geltenden Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit PH etablierte „Prognosekriterien“ als „Zielkriterien“ verwendet [91, 92]. Dabei gilt es zu beachten, dass diese Parameter überwiegend aus Studien mit PAH-Patienten und vor dem Beginn einer spezifischen Therapie gewonnen wurden. Zudem basieren diese Befunde auf Patienten, welche bei Einschluss in die Studien bzw. Register deutlich jünger als die meisten aktuell betreuten Patienten waren. Erste Daten aus dem Compera-Register belegen, dass bei den heute behandelten Patienten der Anteil der über 65-jährigen deutlich zugenommen hat und damit auch wichtige (und meist die Prognose beeinflussende) Komorbiditäten zunehmen [93]. In einer kürzlich publizierten Studie mit IPAH-Patienten konnte eindrucksvoll nachgewiesen werden, dass sich im Verlauf einer gezielten Behandlung die prognostisch relevanten Parameter ändern [94]. Während die 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) vor Therapiebeginn eine Prognoseabschätzung ermöglichte, korrelierten im weiteren Verlauf unter gezielter Therapie weder die Veränderungen noch ein Grenzwert der 6-MWD mit dem Überleben der untersuchten IPAH-Patienten in der multivariaten Analyse.

Ungeachtet der bestehenden Limitierungen wurde die verfügbare Literatur am Beispiel der Patienten mit IPAH dahingehend analysiert, ob es neuere Daten zu prognostisch relevanten Parametern/Befunden gibt und ob diese sich als Zielkriterien einer Therapie eignen. Übergreifend wurde auf dem Expertentreffen auch für andere PH-Formen die Datenlage zu den vorliegenden Prognose- und Zielkriterien diskutiert, wobei die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt werden.

## Prognosefaktoren und Zielkriterien einer gezielten Therapie bei Patienten mit IPAH

Schon seit Jahrzehnten wird versucht, anhand von sog. Prognosefaktoren IPAH-Patienten mit erhöhtem Risiko für ein schlechtes Überleben zu identifizieren. Verständlicherweise sind solche Faktoren u. a. von der Struktur der ausgewerteten Patienten (Alter, Komorbiditäten), dem methodischen Ansatz solcher Datensammlungen, der Form der statistischen Analysen sowie nicht zuletzt von der angewendeten Therapie abhängig. Ungeachtet dessen wird jedoch deutlich, dass die NYHA Klasse, die Rechtsherzfunktion (vorbestehendes Rechtsherzversagen), echokardiografische Parameter (u. a. tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE; Nachweis eines Perikardergusses), der Cardiac Index (CI) bzw. der rechtsatriale Druck (RAP), die kardiopulmonale Belastbarkeit (Sauerstoffaufnahme [VO<sub>2</sub>] bzw. 6-MWD) sowie die Befunde ausgewählter Laborwerte (u. a. natriuretischer Peptide, wie NT proBNP) gut geeignet sind, die Prognose der IPAH-Patienten zu bewerten. Es ist daher nachvollziehbar, dass diese Werte zur Beschreibung des Schweregrades bzw. der Prognose bei der Therapieentscheidung genutzt werden, was erstmalig 2006 [95] und dann später in den amerikanischen und europäischen Therapieempfehlungen beschrieben wurde [91,96]. Es wurde dabei deutlich gemacht, dass die Prognose nicht an einem einzelnen Parameter festgemacht werden kann und zudem diese Parameter überwiegend nur für die IPAH-Patienten gelten. Zudem wurden die empirisch gewonnenen Parameter in den europäischen Empfehlungen zur Charakterisierung eines stabilen vs. instabilen Patientenzustandes genutzt und dabei andere als in der Literatur beschriebene Grenzwerte herangezogen.

Bisher ist bei den Betrachtungen etablierter prognostischer Daten unzureichend berücksichtigt, ob es sich um Ausgangswerte vor Beginn einer spezifischen PAH-Therapie handelt oder ob diese Werte auch nach Etablierung solcher Therapien gelten. Mehrfach konnte gezeigt werden, dass nach Etablierung einer spezifischen Therapie (meist kontrolliert nach 3 Monaten) andere prognostische Parameter bzw. andere Grenzwerte als vor Beginn einer Therapie gelten [94,97].

Als Grundlage der Aufbereitung der Daten galt die Übersichtsarbeit zu Prognosefaktoren bei IPAH [98], welche Untersuchungen bis August 2009 berücksichtigt hat. Es wurde daher gezielt nach publizierten Daten gesucht, welche in diese vorliegende Analyse noch nicht eingegangen waren. In der genannten Arbeit wurden 107 Parameter mit Einfluss auf die Mortalität herausgearbeitet (11 anamnestiche/klinische Befunde; 18 EKG-Befunde und apparative/laboranalytische Daten; 16 echokardiografische bzw. MRT-Befunde und 35 hämodynamische Daten). Dabei wurde deutlich, dass es auch für die sog. etablierten Prognosefaktoren sehr unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben der jeweils untersuchten Patienten gibt (☛ Tab. 1).

## Hämodynamische Parameter

Neben den bereits in der Übersichtsarbeit [98] genannten Studien konnten weitere Arbeiten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten für die gemischtvenöse Sättigung (SvO<sub>2</sub>) zeigen [94,99,100]. Auch ein niedriger PVR [67,100,101,104], ein höherer CI [94,100,102] sowie ein niedriger RAP [79,87,94,103,105] waren signifikant mit einem besseren Überleben assoziiert.

| Parameter                                  | Überwiegend mit Einfluss auf das Überleben | Überwiegend ohne Einfluss auf das Überleben |
|--|--|---|
| <b>Hämodynamische Parameter</b>            |  |   |
| Mittlerer pulmonalarterieller Druck        |  | x   |
| Mittlerer rechtsatrialer Druck             | x  |   |
| Herzzeitvolumen                            |  | x   |
| Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck |  | x   |
| Pulmonalvaskulärer Widerstand              | x  |   |
| Schlagvolumenindex                         | x  |   |
| Gemischtenvenöse Sättigung                 | x  |   |
| <b>Funktionelle Befunde</b>                |  |   |
| Funktionelle Klasse                        | x  |   |
| 6-Minuten-Gehstrecke                       | x  |   |
| Diffusionskapazität für CO                 |  | x   |
| Herzfrequenz                               | x  |   |
| Nachweis eines Perikardergusses            | x  |   |

**Tab. 1** Darstellung ausgewählter Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben der Patienten (nach [98]).

## These 7

Von den hämodynamischen Variablen scheinen für die prognostische Beurteilung von IPAH-Patienten folgende besonders geeignet: der RAP, der PVR und das HZV (bzw. der CI oder die SvO<sub>2</sub>).

## Funktionelle Befunde

Die funktionelle Klasse der Patienten vor Beginn einer gezielten Therapie ist signifikant mit dem Überleben assoziiert, was mehrfach bestätigt wurde [106–108]. Dabei galt, je niedriger die FC (I/II) vor Therapie war, desto besser war das Überleben unter Therapie.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine längere 6-MWD vor Beginn einer gezielten Therapie mit einem besseren Überleben assoziiert war. So wurde in der PACES Studie anhand von 267 PAH-Patienten (davon mehr als 75% IPAH) gezeigt, dass eine reduzierte 6-MWD (im Mittel 182 Meter; Spanne 108–238) eine erhöhte Sterblichkeit anzeigte [109]. Somit wurden ältere Daten bestätigt, die unter intravenöser Therapie mit Epoprostenol für Patienten mit einer 6-MWD von unter 250 Metern eine schlechtere Prognose zeigten [110]. Auch für andere gezielte Therapien der PAH konnte der Zusammenhang zwischen reduzierter Gehstrecke und schlechterer Prognose belegt werden [68, 102, 103, 106, 111, 112].

Metaanalyse unter Einbeziehung von Zulassungsstudien der PAH-Medikamente über 12–16 Wochen konnten bestätigen, dass die 6-MWD unter der jeweils geprüften aktiven Substanz signifikant verbessert wurde [113, 114]. Vor 405 Patienten unter Tadalafil über 16 Wochen konnte eine minimale klinisch bedeutsame Differenz der 6-MWD unter Therapie von 33 Metern ermittelt werden [115]. Die Überschreitung dieser Differenz geht mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Verbesserung der Prognose einher. In einer Metaanalyse aller FDA-Zulassungsstudien von PAH-Medikamenten (n=2404 Patienten) konnte eine Verbesserung der 6-MWD unter Verum gegenüber Placebo von 22,4 Metern im Mittel errechnet werden. Die Wahrscheinlichkeit zur Verbesserung des klinischen Verlaufes unter Therapie wurde jedoch erst bei einer Überschreitung der Zunahme von im Mittel 41,8 Metern signifikant erhöht [116]. Eine neuere Metaanalyse mit 3112 Patienten aus randomisierten Studien konnte interessanterweise keinen Einfluss der Differenz der 6-MWD unter Therapie und Verbesserung der klinischen Endpunkte finden [117].

Somit bleibt die prognostische Bedeutung der Differenz der 6-MWD unter laufender Therapie aufgrund der unterschiedlichen Bewertungen weiter offen.

Bei Verwendung der Spiroergometrie als Belastungstest zeigte die Analyse von 40 Kindern mit PAH (davon 20 mit IPAH), dass eine peak VO<sub>2</sub> < 45% der Norm mit einem schlechteren klinischen Verlauf verbunden war (Tod oder Beginn einer Epoprostenolgabe) [118]. Die Untersuchung eines gemischten Patientengutes (68 IPAH- und 40 PAH-Patienten) konnte im Beobachtungszeitraum von knapp 5 Jahren zeigen, dass eine reduzierte Atemeffizienz für CO<sub>2</sub> an der AT, ein geringerer Partialdruck für CO<sub>2</sub> an der AT und eine geringere Sauerstoffaufnahme an der AT sowie der Nachweis oder die Entwicklung eines Rechts-Links-Shunts unter Belastung signifikant mit einem schlechterem Überleben verbunden waren [107].

In einer anderen Arbeit wurden 226 Patienten mit IPAH über 4±3 Jahre verfolgt und in der multivariaten Analyse für die peak VO<sub>2</sub> (in Prozent der Norm) ein signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben dokumentiert [67]. Bei 85 IPAH-Patienten wurde eine signifikante Assoziation mit dem Überleben für die peak VO<sub>2</sub>, den VE/VCO<sub>2</sub> slope und die Atemeffizienz für CO<sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle nachgewiesen [68].

Für die Diffusionskapazität für CO fand sich eine signifikante Assoziation mit dem Überleben lediglich bei Analysen mit gemischten PAH-Patientengruppen [87, 88, 106, 119], sodass dieser Befund eher nicht für die IPAH-Patienten spezifisch ist.

Eine signifikante Assoziation mit dem Überleben konnte für die Herzfrequenz in Ruhe (aber auch für den Anstieg unter Belastung) bei 226 IPAH-Patienten bestätigt werden [67]. Auch anhand der Analyse der Daten von PAH-Patienten (unter Einbeziehung von IPAH-Patienten) konnte ein signifikanter Einfluss der Herzfrequenz nachgewiesen werden [86]. In einem gemischten Patientengut (IPAH, PAH) von Kindern war der Nachweis einer gestörten HF-Variabilität mit einem schlechten Überleben verbunden [120]. Der Abfall der Herzfrequenz in der ersten Minute nach einem 6-Minuten-Gehtest war bei 75 IPAH-Patienten signifikant mit einem schlechteren klinischen Verlauf (einschließlich Tod) einhergehend [121]. Keinen Einfluss auf die Prognose (Tod/Transplantation) hatte die Herzfrequenz bei 19 Patienten mit IPAH [122].

Von den laborchemischen Parametern wurde eine signifikante Assoziation mit dem Überleben bei IPAH-Patienten für das NT proBNP (vor und unter Therapie, [92]), einen erhöhten Spiegel der proinflammatorischen Zytokine [123, 124], einen Wachs-

**Tab. 2** Echokardiografische Variable mit Einfluss auf das Überleben (nach [128–131]).

|   |
|---|
| TAPSE; TAPSE < 15 mm                              |
| RV-Verkürzungsfraktion                            |
| Moderate/schwere Trikuspidal-Regurgitation        |
| Y-Typ des Flusses in die obere Hohlvene           |
| Inspiratorischer Kollaps der Vena cava            |
| LV-Exzentrizitätsindex in der Diastole $\geq 1,7$ |
| LV enddiastolisches Volumen                       |
| RV-Diameter < 36,5 mm                             |
| Vorliegen eines Perikardergusses                  |

tumsdifferenzierungsfaktor [125] und für Angiotensin-2 [126] nachgewiesen.

Von den vielfältig untersuchten echokardiografischen Parametern waren bei IPAH-Patienten folgende signifikant mit dem Überleben assoziiert: Quotient aus RVEDD/LVEDD [127] und der echokardiografisch abgeschätzte systolische PAP [106]. In verschiedenen Analysen von IPAH-Patienten konnte eine Reihe von Variablen mit einem signifikanten Einfluss auf das Überleben dokumentiert werden (• **Tab. 2**, [128–131]). Interessanterweise waren der TEI-Index und der Nachweis eines Perikardergusses in einzelnen Analysen hinsichtlich des Überlebens nicht signifikant.

### These 8

Die günstigere FC (I/II gegenüber III/IV) sowie eine längere 6-MWD (mehr als 250 Meter) vor Beginn einer gezielten Therapie sind mit einem besseren Überleben assoziiert. Gleiches gilt für eine höhere peak  $\dot{V}O_2$ , eine bessere Atemeffizienz sowie echokardiografische Zeichen der erhaltenen rechtsventrikulären Funktion. Auch für ausgewählte laborchemische Befunde konnte eine signifikante Assoziation mit dem Überleben gezeigt werden. Die Zunahme der 6-MWD von mehr als 33 [116] bzw. 42 [117] Metern sowie der Abfall der NT proBNP [93] unter laufender Therapie erhöht die Wahrscheinlichkeit eines besseren klinischen Verlaufes.

### Verwendung von Prognoseformeln

Basierend auf den Daten des seit 1981 durch das National Heart, Lung and Blood Institut des National Institutes of Health (NIH) unter Mitwirkung von 32 amerikanischen Zentren etablierten Registers, wurde die erste Prognoseformel für das Überleben von IPAH-Patienten aufgestellt. Diese Formel war über Jahrzehnte die Grundlage für die Berechnung der Lebenserwartung einer sog. „historischen Kontrollgruppe“ für vergleichende Untersuchungen [132]. Diese erste NIH-Formel für das Überleben der IPAH-Patienten basierte auf drei hämodynamischen Kriterien (PAPm, RAPm, CI) vor Beginn einer Therapie.

Anhand der Daten von 576 PAH-Patienten eines amerikanischen Zentrums (idiopathische, familiäre Form und Appetitzügler assoziierte Form) aus den Jahren 1982–2007 wurde eine weitere Formel zur Prognoseabschätzung entwickelt [133]. Auch diese schließt die aus der NIH-Formel bekannten hämodynamischen Parameter ein. Durch die Angabe von Konfidenzintervallen und die getrennte Berechnung von hämodynamischen Respondern vs. Nicht-Respondern kann diese Pulmonary Hypertension Con-

nection (PHC) Formel das beobachtete Überleben deutlich besser als die NIH-Formel voraussagen.

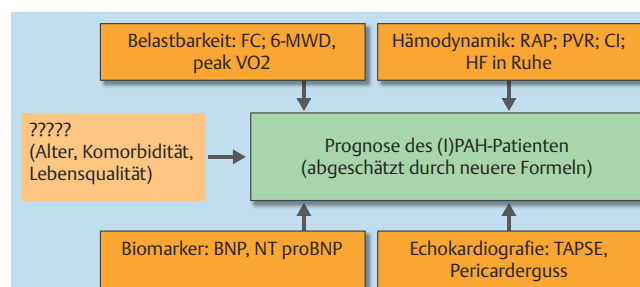
Auf der Basis der seit 2002 in 17 Zentren rekrutierten 354 PAH-Patienten (idiopathische, familiäre Form und Appetitzügler assoziierte Formen) des französischen Registers wurde eine neue Überlebensformel erstellt. Dafür wurden jedoch nur die 190 inzidenten Fälle aus der prospektiven Erfassung und die in den letzten drei Jahren diagnostizierten Fälle eingeschlossen [134]. In diese „französische“ Formel gingen das Geschlecht, die 6-MWD und das HZV vor Start einer gezielten Therapie ein.

Aus den Daten der multizentrisch in den USA erhobenen 2716 PAH-Patienten wurden nach einer mittleren Beobachtung von 521 (Spanne 1–731) Tagen die Prädiktoren für das Überleben nach 12 Monaten analysiert und daraus ein Score zur Abschätzung der Prognose bei PAH-Patienten erstellt [88]. In diesen gingen die Werte mit signifikantem Einfluss auf das Überleben ein (u.a. die 6 MWD (>440 vs. <165 Meter), das Geschlecht (bei über 60 Jahren), Herzfrequenz in Ruhe (>92/min vs. <92/min), PVR (>32 WU vs. <32 WU), FC IV sowie das Vorliegen einer renalen Insuffizienz). Die praktische Anwendung dieses Scores wurde mittlerweile an anderen Kohorten überprüft [88].

Kürzlich wurde vorgeschlagen, zukünftig die Entwicklung eines komplexen Scores zur Abschätzung der Prognose von PAH-Patienten mittels moderner mathematischer Modellierungen voranzutreiben [135]. In diesen sollen dann neben hämodynamischen Variablen (HZV, CI, RAP, Compliance), echokardiografische Befunde (RV/LV Quotient, Geschwindigkeits-Zeit-Integral, Schlagvolumenindex), MRT-Daten (Schlagvolumen und -index, RV-Masse, Konfiguration des Ventrikelseptums) und Biomarker (BNP, NT proBNP, Toponin T, Kreatininclearance und Serumkonzentration für Natrium) eingehen. Interessanterweise wurde dabei die Wichtung der Bedeutung einzelner Parameter in einem solchen „Heart Score“ als Ziel angegeben.

### These 9

Zur Bestimmung der Prognose von IPAH-Patienten wurden mehrfach Formeln für die praktische Anwendung aus untersuchten Patientengruppen erstellt. Sie basieren jeweils auf funktionellen oder hämodynamischen Befunden vor Beginn einer spezifischen Therapie (• **Abb. 3**). Die generelle Verwendung von Grenzwerten, die aus bestimmten Patientengruppen unter spezifischen Bedingungen der Therapie abgeleitet wurden, erscheint problematisch.

**Abb. 3** Etablierte Faktoren mit Einfluss auf die Prognose bei (I)PAH-Patienten (Abkürzungen siehe Text).



## Ausblick



Das pathophysiologische Verständnis der P(A)H hat sich in den letzten 20 Jahren enorm entwickelt, was sich u.a. durch die Einführung einer Vielzahl therapeutischer Optionen manifestiert. Im Ergebnis kann für die Mehrzahl der P(A)H-Patienten heute ein verlängertes Überleben bei verbesserter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit erreicht werden. Zur Fortführung dieser Entwicklung bedarf es neuer Strategien eines frühzeitigen Screenings auf das Vorliegen einer frühen PH (insbesondere bei Risikogruppen). Dazu ist es notwendig, über krankheitsspezifische Fragebögen und geeignete nicht-invasive apparative Methoden oder laborchemische Parameter die „Vortestwahrscheinlichkeit“ für die diagnosesichernde invasive Diagnostik zu erhöhen. Frühe Formen der PH lassen sich nur über die Durchführung von Belastungsuntersuchungen sichern. Hier sind weitere Arbeiten zu Standardisierung, Bestimmung der Normalwerte und Einflussfaktoren notwendig.

Es sollte bei zukünftigen Entwicklungen auf dem Gebiet neuerer medikamentöser Ansätze geprüft werden, ob eine Wirksamkeit auch für die frühen Formen der P(A)H vorhanden ist. Bisher bereits zugelassene Medikamente sollten mit solchen Patienten in kontrollierten Studien unter der Fragestellung einer Indikationserweiterung getestet werden.

### Anlage:

Teilnehmer am Expertentreffen waren (in alphabetischer Reihenfolge) Prof. Dr. J. Behr, Bochum, PD Dr. D. Bondermann, Wien, Dr. T. Bollmann, Greifswald; Dr. S. Desole, Innsbruck; Prof. Dr. R. Ewert, Greifswald; Prof. Dr. H. A. Ghofrani, Gießen; PD Dr. S. Gläser, Greifswald; PD Dr. A. Hager, München; Dr. M. Halank, Dresden; Dr. M. Held, Würzburg; Prof. Dr. C. Kähler, Innsbruck; PD Dr. G. Kovacs, Graz, Prof. Dr. I. Lang, Wien; Dr. T. Lange, Regensburg; PD Dr. H. Leuchte, München; Prof. Dr. F. J. Meyer, München; Prof. Dr. R. Naeije, Brüssel; Prof. Dr. A. Olschewski, Graz; Prof. Dr. H. Olschewski, Graz; PD Dr. C. F. Opitz, Berlin; PD Dr. D. Skowasch; Prof. Dr. R. Speich, Zürich; Dr. H. Tiede, Gießen/Marburg; PD Dr. S. Ulrich, Zürich; Dr. Voswinckel, Gießen; Prof. Dr. H. Wilkens, Homburg.

### Interessenkonflikt



Die Veranstaltung wurde finanziell durch die Firmen Actelion Pharmaceuticals GmbH, Deutschland, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Österreich; Bayer Vital GmbH, Deutschland; GlaxoSmith-Kline, Deutschland; Lilly Deutschland GmbH; Novartis Pharma GmbH, Deutschland; OMT GmbH, Deutschland, und Pfizer Pharma GmbH, Deutschland, unterstützt.

### Institute

<sup>1</sup> Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Innere Medizin B, Greifswald, Deutschland

<sup>2</sup> Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>3</sup> Universitätskliniken Gießen und Marburg GmbH, Lungenzentrum (UGMLC), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DLZ), Gießen

<sup>4</sup> DRK-Kliniken Berlin, Klinik für Innere Medizin, Berlin

## Literatur

- 1 Cournand A. Some aspects of the pulmonary circulation in normal man and in chronic cardiopulmonary diseases. *Circulation* 1950; 2: 641–657
- 2 Chronic Cor Pulmonale. Report of the WHO Expert Committee. Technical Report Series, No. 213 WHO; 1961
- 3 Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO meeting. Geneva: WHO; 1975
- 4 Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 40–47
- 5 Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- 6 Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. *Arch Intern Med* 1935; 56: 211–237
- 7 De Navasquez S, Forbes JR, Holling HE. Right ventricular hypertrophy of unknown origin; so-called pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1940; 2: 177–188
- 8 East T. Pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1940; 2: 189–200
- 9 Motley HL, Cournand A, Werko L et al. The influence of short periods of induced anoxia upon pulmonary artery pressure in man. *J Clin Invest* 1950; 29: 1387
- 10 Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary Hypertension: I. Clinical and hemodynamic Study. *Am J Med* 1951; 11: 686–705
- 11 Harris P. Influence of acetylcholine on the pulmonary arterial pressure. *Br Heart J* 1957; 19: 272–286
- 12 Heath D. Structural alterations of pulmonary vessels in response to pulmonary hypertension. In: *Pulmonary Circulation*. New York: Grune & Stratton; 1959: 122–125
- 13 Wood P. The Eisenmenger syndrom. *Am J Cardiol* 1972; 30: 172–174
- 14 Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1970; 42: 1163–1184
- 15 Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG et al. PPH-vasculare structure, morphometry and responsiveness to Vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1207–1221
- 16 Ewert R, Voigt A, Wensel R et al. Graduierung der Gefäßveränderungen bei pulmonaler Hypertonie. *J Hyperton* 1999; 2: 17–26
- 17 Stacher E, Graham BB, Hunt JM et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 261–272
- 18 Hoffmeister HE, Apitz J, Fischbach H et al. Pulmonaler Hochdruck und histologischer Befund vor und Jahre nach chirurgischer Behandlung angeborener Herzfehler. *Thoraxchirurgie* 1977; 25: 387–390
- 19 Ewert R, Modersohn D, Meyer R et al. Histologische Materialgewinnung bei pulmonaler Hypertonie mittels perkutaner, transvasaler Biopsie (PTB) – tierexperimentelle und erste klinische Daten. *Z Kardiologie* 1997; 86: 622–629
- 20 Rich S, Pogoriler J, Husain AN et al. Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2010; 138: 1234–1239
- 21 Achcar RO, Yung GL, Saffer H et al. Morphologic changes in explanted lungs after prostacyclin therapy for pulmonary hypertension. *Eur J Med Res* 2006; 1: 203–207
- 22 Price L, Wort SJ, Perros F et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 210–221
- 23 Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892–905
- 24 Szilasi M, Dolinay T, Nemes Z et al. Pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 52–60
- 25 Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808–814
- 26 Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274: L908–L913
- 27 Franco de Carvalho E, Parra ER, de Souza R et al. Parenchymal and vascular interactions in the pathogenesis of nonspecific interstitial pneumonia in systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia. *Respiration* 2008; 76: 146–153
- 28 Parra ER, Otani LH, de Cavalho EF et al. Systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia: histomorphometric differences in lung biopsies. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 529–540
- 29 Magee F, Whright JL, Wiggs BR et al. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43: 183–189

- 30 Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung* 1992; 170: 109–124
- 31 Kessler R, Faller M, Weitzenblum E et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 164: 219–224
- 32 Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151–157
- 33 Hachulla E, de Groot P, Gressin V et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1831–1839
- 34 Saggari R, Khanna D, Furst DE et al. Exercise-induced pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: four distinct entities. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3741–3750
- 35 Huez S, Naeije R. Exercise stress tests for detection and evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2007; 9 (Suppl. 5): H17–H21
- 36 Saggari R, Sitbon O. Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: current and future perspectives. *Am J Cardiol* 2012; 110 (Suppl. 6): 9S–15S
- 37 Bossone E, Naeije R. Exercise-induced pulmonary hypertension. *Heart Failure Clin* 2012; 8: 485–495
- 38 Kovacs G, Olschewski A, Berghold A et al. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; 39: 319–328
- 39 Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713
- 40 Forfia PR, Vachiéry JL. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 110 (Suppl. 6): 16S–24S
- 41 Vachiéry JL, Simonneau G. Management of severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 279–287
- 42 Grünig E, Barner A, Bell M et al. Nichtinvasive Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (Suppl. 3): 67–77
- 43 Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Heart Failure Clin* 2012; 8: 413–425
- 44 Grünig E, Weissmann S, Ehlken N et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119: 1747–1757
- 45 D’Andrea A, Naeije R, D’Alto M et al. Range in pulmonary artery systolic pressure among highly trained athletes. *Chest* 2011; 139: 788–794
- 46 D’Alto M, Ghio S, D’Andrea A et al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart* 2011; 97: 112–117
- 47 Collins N, Bastian B, Quiquere L et al. Abnormal pulmonary vascular responses in patients registered with a systemic autoimmunity database: Pulmonary Hypertension Assessment and Screening Evaluation using stress echocardiography (PHASE-I). *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 439–446
- 48 Argiento P, Chesler N, Mulé M et al. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1273–1278
- 49 Pavelescu A, Vanderpool R, Vachiéry JL et al. Echocardiography of pulmonary vascular function in asymptomatic carriers of BMPR2 mutations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1287–1289
- 50 Bonderman DW, Exberg P, Martischinig AM et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37: 1096–1103
- 51 Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J* 2007; 37: 485–494
- 52 Janda S, Shahidi N, Gin K et al. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97: 612–622
- 53 Vonk-Noordegraaf A, van Wolferen SA, Marcus JT et al. Noninvasive assessment and monitoring of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2005; 25: 758–766
- 54 Schön SP, Sandfort V, Abas A et al. Die Rolle der Magnetresonanztomografie bei der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. *Atemwegs- und Lungenerkrankheiten* 2012; 38: 151–157
- 55 Vonk-Noordegraaf A, Souza R. Cardiac magnetic resonance imaging: what can it add to our knowledge of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension? *Am J Cardiol* 2012; 110 (Suppl. 6): 25S–31S
- 56 Reiter G, Reiter U, Kovacs G et al. Magnetic resonance-derived 3-dimensional blood flow patterns in the main pulmonary artery as a marker of pulmonary hypertension and a measure of elevated mean pulmonary arterial pressure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 23–30
- 57 Marrone G, Mamone G, Luca A et al. The role of 1.5T cardiac MRI in the diagnosis, prognosis and management of pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26: 665–681
- 58 Franco V. Right ventricular remodeling in pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 403–412
- 59 Kluge R, Barthel H, Pankau H et al. Different mechanisms for changes in glucose uptake of the right and left ventricular myocardium in pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2005; 46: 25–31
- 60 Wong YY, Rajmakers PG, Knaapen P et al. Supine-exercise-induced oxygen supply to the right myocardium is attenuated in patients with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011; 97: 2069–2074
- 61 Grünig E, Janssen B, Mereles D et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000; 102: 1145–1150
- 62 Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2509–2515
- 63 Hachulla E, Gressin V, Guillemin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–3800
- 64 Peled N, Bendayan D, Shitrit D et al. Peripheral endothelial dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008; 102: 1791–1796
- 65 Wolff B, Lodziewski S, Bollmann T et al. Impaired peripheral endothelial function in severe idiopathic pulmonary hypertension correlates with the pulmonary vascular response to inhaled iloprost. *Am Heart J* 2007; 153: e1–7
- 66 Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS et al. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011; 97: 1054–1060
- 67 Wensel R, Francis DP, Meyer FJ et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 09. 04 2012 [Epub ahead of print]
- 68 Deboeck G, Scoditti C, Huez S et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 1410–1419
- 69 Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG et al. End-tidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637–1646
- 70 Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transpl* 2004; 23: 88–95
- 71 Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One* 2010; 5: e14293
- 72 Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL et al. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 2183–2189
- 73 Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W et al. Detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing. *Clin Cardiol* 2012; 35: 548–553
- 74 Kovacs G, Maier R, Aberer E et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 881–886
- 75 Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA et al. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest* 2006; 130: 176–181
- 76 Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 306–312
- 77 Lau EM, Manes A, Celermajer DS et al. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J* 2011; 32: 2489–2498

- 78 Lee WT, Ling Y, Sheares KK et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012; 40: 604–611
- 79 Escribano-Subias P, Blanco I, López-Mesequer M et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596–603
- 80 McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 8–18
- 81 Galié N, Rubin LJ, Hooper MM et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100
- 82 Kovacs G, Maier R, Aberer E et al. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1257–1262
- 83 McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W et al. Reporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer* 2005; 93: 387–391
- 84 Pepe SM, Feng Z, Janes H et al. Pivotal evaluation of the accuracy of a biomarker used for classification or prediction: standards for study design. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1432–1438
- 85 Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 2408–2416
- 86 Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–172
- 87 Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 354–362
- 88 Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP et al. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139: 1285–1293
- 89 Califf RM, Adam KF, McKenna WJ et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54
- 90 Hooper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858–863
- 91 Galié N, Hooper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537
- 92 Opitz CF, Blindt R, Blumberg F et al. Pulmonal Hypertonie: hämodynamische Evaluierung. Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (Suppl. 3): 78–86
- 93 Hooper MM, Huscher D, Ghofrani HA et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 16. 11 2012; Epub ahead
- 94 Nickel N, Golpon H, Greer M et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589–596
- 95 McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417–1431
- 96 McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc. 2009; 53: 1573–1619
- 97 Vachiéry JL, Yerly P, Huez S. How to detect disease progression in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 40–47
- 98 Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. *Respir Med* 2010; 104: 1588–1607
- 99 Opitz CF, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895–1902
- 100 Tillmann O, Speich R. Primäre Pulmonale Hypertonie. Klinische Aspekte, Follow-up und prognostische Faktoren. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 923–934
- 101 Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012; 125: 113–122
- 102 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: 156–163
- 103 Hooper MM, Pletz MW, Golpon H et al. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 944–950
- 104 Ni XH, Tao XC, Zhang JQ et al. The prognosis study of 108 idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2009; 37: 708–711
- 105 Herese GA, Tang WH, Aytekin M et al. Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 939–944
- 106 Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 1294–1301
- 107 Oudiz RJ, Midde R, Hovnesyan A et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1186–1191
- 108 Moledina S, Hislop AA, Forster H et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96: 1401–1406
- 109 Simonneau G, Rubin LJ, Galié N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530
- 110 Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788
- 111 Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest* 2011; 140: 1274–1283
- 112 Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2013; 143: 315–323
- 113 Macchia A, Marchioli R, Marfisi R et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 2007; 153: 1037–1047
- 114 Galié N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394–403
- 115 Mathai SC, Puhon MA, Lam D et al. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 428–433
- 116 Gabler NB, French B, Strom BL et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349–356
- 117 Savarese G, Paolillo S, Costanzo P et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1192–1201
- 118 Yetman AT, Taylor AL, Doran A et al. Utility of cardiopulmonary stress testing in assessing disease severity in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95: 697–699
- 119 Ruiz-Cano MJ, Escribano P, Alonso R et al. Comparison of baseline characteristics and survival between patients with idiopathic and connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 621–627
- 120 Lammers AE, Munnery E, Hislop AA et al. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 142: 159–165
- 121 Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S et al. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 400–408
- 122 Sajjan I, Manthot C, Reyes J et al. Pulmonary arterial capacitance in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart

- disease: relation to pulmonary vascular resistance, exercise capacity, and survival. *Am Heart J* 2011; 162: 562–568
- 123 *Soon E, Holmes AM, Treacy CM* et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 122: 920–927
- 124 *Lorenzen JM, Nickel N, Krämer R* et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest* 2011; 139: 1010–1017
- 125 *Nickel N, Kempf T, Tapken H* et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 534–541
- 126 *Kümpers P, Nickel N, Lukasz A* et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 3: 2291–2300
- 127 *Zeng WJ, Sun YJ, Xiong CM* et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 1672–1677
- 128 *Ghio S, Klersy C, Magrini G* et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010; 140: 272–278
- 129 *Ghio S, Pazzano AS, Klersy C* et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 107: 628–632
- 130 *Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M* et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1–14
- 131 *Forfia PR, Vachiéry JL*. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 110 (Suppl. 6): 16S–24S
- 132 *Rich S, Dantzker DR, Ayres SM* et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223
- 133 *Thenappan T, Shah SJ, Rich S* et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079–1087
- 134 *Humbert M, Sitbon O, Yaici A* et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–555
- 135 *Galiè N, Rubin L, Simonneau G*. Developing a heart score: next steps. *Am J Cardiol* 2012; 110 (Suppl. 6): 49S–51S