Aktuelle Einteilung in fünf sich unterscheidende Hauptklassen

Pulmonale Hypertonie

Elisabeth Hasler, Séverine Müller-Mottet, Stéphanie Saxer, Rudolf Speich, Silvia Ulrich*

Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich

* Alle Autoren sind Mitglieder der Schweizerischen Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (www.sgph.ch)

Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronisch-progrediente Erkrankung der pulmonalen Zirkulation. Sie ist hämodynamisch definiert als eine pulmonal-vaskuläre Druckerhöhung mit einem in Ruhe gemessenen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) von ≥25 mm Hg.

Als «Endarteriitis pulmonalis deformans» wurde das Krankheitsbild 1865 durch den Pathologen Julius Klob (1831–1879) erstmalig beschrieben [1]. Obwohl primär eine Erkrankung des Lungengefässbettes, beeinträchtigt die PH das koordinierte Zusammenspiel von Herz und Lunge. Vasokonstriktion, chronisch thrombo-embolische Obstruktionen sowie fibroproliferatives Remodelling der kleinen Pulmonalarterien limitieren den Gasaustausch und führen zu verkleinertem Querschnitt des Lungengefässbettes, erhöhtem pulmonal-vaskulärem Widerstand (PVR >3 Woodunits) und rechtsventrikulärer Belastung.

PH tritt selten als idiopathische Form auf, häufiger im Rahmen verschiedener kardialer, pulmonaler oder systemischer Krankheiten. Die aktuelle Einteilung der fünf sich ätiologisch, pathophysiologisch, prognostisch und therapeutisch unterscheidenden PH-Hauptklassen beruht auf den WHO-Symposien von 2008 und 2013 (Dana Point und Nizza), ist in Tabelle 1 dargestellt und wird nachfolgend beschrieben [2]. Charakterisierung, diagnostischer Algorithmus und aktuelles Management der verschiedenen PH-Klassen sind in gemeinsamen Leitlinien der Europäischen Gesellschaften für Pneumologie und Kardiologie publiziert [3]. Den verschiedenen Klassen gemeinsam sind das klassische wie unspezifische Symptom der Belastungsinduzierten Atemnot sowie rasche körperliche Erschöpfung.

Die Krankheit wird häufig spät diagnostiziert, da die Patienten in frühen Krankheitsstadien in Ruhe asymptomatisch sind und sich mit unauffälliger Lungenfunktionstestung sowie echokardiographisch noch guter Pumpfunktion des Herzens präsentieren. Anderweitig nicht erklärbare Belastungsdyspnoe, Angina pectoris, Synkopen und reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit sowie eine verminderte CO-Diffusionskapazität und Zeichen einer rechts-ventrikulären Funktionsstörung sind richtungsweisend für erhöhte pulmonale Druckwerte. Als nicht-invasive Screeningmethode gibt die Echokardiographie Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonal-vaskulären Druckerhöhung, des Weiteren kann eine links-ventrikuläre Funktionsstörung, als häufigste Ursache für pulmonal-arterielle Drucksteigerung, gefunden werden. Bei symptomatischen Patienten mit möglicher PH liegt ab einer trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit von

Elisabeth Hasler

Abkürzungen

COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CTEPH	Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
dPAP	Diastolischer pulmonal-arterieller Druck
DPG	Diastolischer Druckgradient
mPAP	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
$PaCO_2$	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PDE-5	Phosphodiesterase-5
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonal-vaskulärer Widerstand
VE/VCO_2	$EQCO_2$, ventilatorisches Äquivalent für CO_2
VO_2	Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
WHO-FC	World Health Organization-Functional Classification

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie
1.1 Idiopathisch
1.2 Hereditär
1.2.1 BMPR2-Mutation
1.2.2 Andere Mutationen
1.3 Medikamenten- oder Toxin-induziert
1.4 Assoziiert mit:
1.4.1 Kollagenosen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portaler Hypertension
1.4.4 Kongenitalen Herzkrankheiten (separate Tabelle bei [3])
1.4.5 Schistosomiasis
1′. Pulmonale veno-okklusive Krankheit und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose
1′.1 Idiopathisch
1′.2 Hereditär
1′.2.1 EIF2AK4-Mutation
1′.2.2 Andere Mutationen
1′.3 Medikamenten-, Toxin- oder Bestrahlungs-induziert
1′.4 Assoziiert mit:
1′.4.1 Kollagenosen
1′.4.2 HIV-Infektion
1′′. Persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzkrankheit
2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
2.3 Valvuläre Herzkrankheit
2.4 Kongenitale links- oder rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
2.5 Kongenitale oder erworbene Pulmonalvenenstenose
3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenkrankheit und/oder Hypoxie
3.1 Chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD)
3.2 Interstitielle Lungenkrankheit
3.3 Andere Lungenkrankheiten mit gemischtem restriktivem und obstruktivem Muster
3.4 Schlaf-assoziierte Atemstörung
3.5 Alveoläre Hypoventilation
3.6 Chronische Höhenexposition
3.7 Entwicklungsassoziierte Lungenkrankheiten (separate Tabelle unter [3])
4. Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen
4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
4.2 Andere Pulmonalarterienobstruktionen
4.2.1 Angiosarkome
4.2.2 Andere intravaskuläre Tumoren
4.2.3 Arteriitiden
4.2.4 Kongenitale Pulmonalarterienstenose
4.2.5 Parasiten (Hydatidosis)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
5.1 Hämatologische Krankheiten: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Krankheiten, Splenektomie
5.2 Systemische Krankheiten: Sarkoidose, pulmonale Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose
5.3 Metabolische Krankheiten: Glykogen-Speicherkrankheiten, Gaucher-Krankheit, Schilddrüsenkrankheiten
5.4 Andere: pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie, verknöchernde Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz (mit- oder ohne Dialyse), segmentale pulmonale Hypertonie

>2,8 m/s in der Echokardiographie eine intermediäre Wahrscheinlichkeit für eine PH vor und sollte weiter abgeklärt werden.

In Anbetracht der reduzierten Lebenserwartung von Patienten mit PH und der vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten ist die akkurate Messung der pulmonalen Druck- und Widerstandswerte mittels Rechtsherzkatheter zwingend notwendig zur Diagnosestellung und korrekten Klassifizierung und sollte lieber einmal zu viel als zu wenig durchgeführt werden, zumal diese Untersuchung auch ambulant durchgeführt werden kann und in geübten Händen sicher ist.

Hämodynamisch unterscheidet man anhand des pulmonal-arteriellen Verschlussdruckes (PAWP) die selteneren präkapillären Formen (Gruppen I, III, IV, V) von der häufigeren durch Linksherzinsuffizienz bedingten postkapillären pulmonalen Hypertonie (Gruppe II) (Tab. 2). Die Definition von Belastungs-induzierter PH mit einem mPAP >30 mm Hg soll laut dem 5. WHO-Symposium vorläufig keine Verwendung finden aufgrund unzureichender Cut-off-Werte, uneinheitlicher Belastungsprotokolle und der Altersabhängigkeit des mPAP unter Belastung [4]. Kürzlich jedoch wurde gezeigt, dass auch bei einem normalen pulmonalen Ruhedruck ein mPAP ≥30 mm Hg zusammen mit einem mPAP/Herzauswurf-Verhältnis >3 mm Hg/l/min während der Fahrradergometerbelastung eine pulmonalvaskuläre Krankheit diagnostiziert [5].

Gruppe I: Pulmonal-arterielle Hypertonie

In der Gruppe I der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) werden idiopathische, hereditäre und assoziierte PH-Formen unterschieden, welche dieselben pathophysiologischen und histologischen Veränderungen wie endotheliale Dysfunktion und vaskuläres Remodelling mit plexiformen Läsionen auf Ebene der arteriellen Pulmonalgefässe aufweisen.

Mit pulmonal-arterieller Drucksteigerung assoziierte Konditionen sind: Medikamente (Anorexigene), Infektionen (HIV, Schistosomiasis: weltweit häufigste Ätiologie für PAH), kongenitale Herzkrankheiten, Lebererkrankungen (Leberzirrhose, portale Hypertension) und Kollagenosen, wo bei Patienten mit Sklerodermie bereits pulmonal-arterielle Druckwerte (21–24 mm Hg) einen Risikofaktor für eine später manifeste PAH darstellen. Die rasche Progredienz und hohe 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Sklerodermie und PAH (30 vs. 15% bei idiopathischer PAH) rechtfertigen ein Screening zur frühzeitigen Diagnose und Intervention [2].

Die frühzeitige und korrekte Diagnose der PAH in Expertenhänden ist wichtig, da komplexe vasodilatatorische und zum Teil antiproliferative Therapien zur Ver-

Tabelle 2: Hämodynamische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie im Rechtsherzkatheter.

Definition	Hämodynamische Kriterien*	Klinische Gruppe#
Pulmonale Hypertonie	mPAP ≥25 mm Hg	Alle
Präkapilläre PH	mPAP ≥25 mm Hg PAWP ≤15 mm Hg	1. Pulmonal-arteriell 3. PH bei Lungenkrankheiten 4. Chronisch-thromboembolische PH 5. PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
Postkapilläre PH	mPAP ≥25 mm Hg PAWP >15 mm Hg	2. PH bei Linksherzkrankheit 5. PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus
Isoliert postkapillär	DPG <7 mm Hg PVR ≤3 Wood Units	
Kombiniert postkapillär und präkapillär	DPG ≥7 mm Hg und/oder PVR >3 Wood Units	

* Alle Drucke in Ruhe gemessen; # siehe Tabelle 1.
Abkürzungen: PH = pulmonale Hypertonie; mPAP = mittlerer Pulmonalarteriendruck; PAWP = pulmonal-arterieller Wedge-Druck; DPG = diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP – PAWP).

fügung stehen und ein früher Therapiebeginn in niedrigem NYHA-Stadium und vor rechts-ventrikulärem Versagen mit besserer Prognose assoziiert ist. Vor dem Einsatz von PH-spezifischen Medikamenten sind allgemeine therapeutische Massnahmen einzusetzen wie Diuretika, Sauerstofftherapie und orale Antikoagulation, die indiziert ist bei den PH-Klassen I und IV. Schwangerschaft soll vermieden werden, ebenso exzessive körperliche Aktivität. Nach mehreren monozentrischen Studien zumeist aus Heidelberg wurde eine streng überwachte, vorsichtige Trainingstherapie im Rahmen von hochspezialisierten spezifischen Programmen in die Guidelines aufgenommen, da hierdurch nicht nur eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität, sondern auch der Hämodynamik erzielt wurde [6–8]. Die Spezialisten warnen aber klar von einer unkontrollierten, breit gestreuten Trainingsempfehlung, da eine zu grosse körperliche Anstrengung bei PH auch zu Rechtsherzüberlastung, Synkopen und Tod führen kann.

Die PH-spezifische Medikation ist hochkomplex und sollte unbedingt in Zusammenarbeit mit hochspezialisierten Zentren eingesetzt werden [9]. Sie erfolgt als sequentielle oder initiale Kombinationstherapie mittels oraler Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDE-5-Inhibitoren und löslicher Guanylat-Cyclase-Stimulatoren sowie inhalativer, subkutaner oder intravenöser Gabe von Prostanoiden. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der WHO-FC/NYHA-Klasse und orientiert sich an prognostisch relevanten, klinischen Therapiezielen (Symptome, NYHA-Klasse, 6-Minuten-Gehstrecke, VO_2-Peak, VE/VCO_2, NT-proBNP, $PaCO_2$ und Normalisierung der rechtsventrikulären Funktion resp. Grösse). Bei inadäquatem klinischem Ansprechen auf eine Therapie sollte die Lungentransplantation früh genug in Erwägung gezogen werden [3, 9, 10].

Gruppe II: Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzkrankheiten

Die Gruppe II beinhaltet die PH-Formen, deren Ursache primär post-kapillär im linken Herzen liegt. Bei einem linksventrikulären Auswurf- oder Füllungsversagen mit erhöhtem linksseitigem Füllungsdruck steigert sich alleine durch den passiven Blutrückstau der pulmonal-arteriell gemessene Druck (Tab. 2). Durch die anhaltende mechanische Druckbelastung kann es zusätzlich zur endothelialen Dysfunktion und zum Remodelling auf präkapillärer Seite und zu einem inadäquaten Druckanstieg kommen, was sich in einem erhöhten diastolischen Druckgradienten widerspiegelt. Ein diastolischer Druckgradient (dPAP – PAWP) ≥7 mm Hg zeigte sich kürzlich als prognostisch unabhängiger Outcome-Parameter bei Patienten mit PH infolge Linksherzkrankheit [11]. PH infolge Linkherzinsuffizienz ist mit geschätzt über einem Drittel der Zuweisungen in spezialisierten Zentren die häufigste PH-Gruppe. Das primäre Therapieziel ist hier die optimierte Therapie der zugrundeliegenden Linkherzinsuffizienz. Der Einsatz PAH-spezifischer Medikamente in dieser Gruppe wurde vor allem in akuten oder sehr kurzzeitigen Studien getestet, in denen meist eine Verbesserung der Hämodynamik, Belastbarkeit und Symptome gezeigt wurde. Diese Studien wiesen jedoch methodologische Mängel (monozentrisch, kurzzeitig, meist nicht randomisiert) auf, so dass die Guidelines mangels Evidenz den Einsatz von Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-Inhibitoren und löslichen Guanylat-Cyclase-Stimulatoren bei PH infolge Linksherzinsuffizienz zurzeit nicht empfehlen [3, 12]. Eine kürzliche randomisiert-kontrollierte Studie zeigte keinen Benefit von Riociguat bei systolischer

Herzinsuffizienz, weitere Studien mit Sildenafil und Macitentan sind am Laufen [3, 12].

Gruppe III: Pulmonale Hypertonie infolge Lungenkrankheiten und/oder Hypoxie

Die Gruppe III beinhaltet verschiedene Lungenpathologien und Zustände prolongierter Hypoxie, die auf dem pathophysiologischen Konzept der hypoxischen Vasokonstriktion einen präkapillären Druckanstieg aufweisen. Rarefizierung, Fibrosierung und Kompression des Lungengefässbettes sowie endotheliale Dysfunktion und fibro-vaskuläres Remodelling tragen zur weiteren pulmonal-arteriellen Drucksteigerung bei. Patienten mit COPD haben häufig nur leicht erhöhte pulmonale Druckwerte. Das Vorliegen einer PH, ein relevanter Risikofaktor für Hospitalisation und Exazerbation, ist mit schlechterem Überleben assoziiert [13, 14]. Bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen ist der mPAP der stärkste Mortalitätsprädiktor [15]. Die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung und der Einsatz von Langzeitsauerstoff sind die grundlegenden Therapieansätze [16], auch wenn diese bei schwerer PH infolge Lungenkrankheiten den Pulmonalisdruck nicht normalisieren und die strukturellen Lungengefässanomalien nicht rückgängig machen können. Von einer Therapie mit konventionellen Vasodilatatoren wird generell abgeraten, da diese die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion inhibieren und somit den Ventilations-Perfusions-Mismatch und damit den Gasaustausch negativ beeinflussen. Evidenz zur Effektivität von PAH-Therapien bei PH infolge Lungenkrankheit ist äusserst dünn, randomisierte Studien gibt es keine [3, 17]. Die Guidelines empfehlen aber, dass Patienten mit milder Lungenkrankheit und konkomittierender schwerer PAH in einem Expertenzentrum unter Berücksichtigung des möglichen Einflusses der Lungenkrankheit in Analogie zur PAH behandelt werden sollen [18].

Evidenz zur Effektivität von PAH-Therapien bei PH infolge Lungenkrankheit ist äusserst dünn, randomisierte Studien gibt es keine.

Gruppe IV: Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie

In die Gruppe IV wird vor allem die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) eingeteilt. Sie ist definiert als präkapilläre PH mit multiplen, chronisch-organisierenden Okklusionen in den Pulmonalarterien trotz adäquater Antikoagulation über mindestens drei Monate, eine Folge von In-situ-Thrombosierung oder seltene Komplikation thrombo-embolischer Ereignisse. Da es sich bei der CTEPH dank der pulmonalen Endarterektomie um eine potentiell operable PH-Form handelt, haben im diagnostischen PH-Algorithmus die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie als bildgebende Screeningmethode und die pulmonale digitale Subtraktionsangiographie zur Konfirmation und Operabilitätsabklärung einen hohen Stellenwert [3, 19]. Meist ist es ratsam, diese Untersuchungen in einem Zentrum mit der Möglichkeit zur pulmonalen Endarterektomie durchzuführen, da allenfalls von den Spezialisten spezifische und dynamische Bilder für die genaue Indikationsstellung verlangt werden. Der Operabilitätsentscheid erfolgt zwingend durch einen interdisziplinären Expertenkonsensus unter Einbezug eines höchst erfahrenen Operationsteams im spezialisierten PH-Zentrum (www.sgph.ch). In der Schweiz wird die Operation am UniversitätsSpital Zürich regelmässig durchgeführt. Für Patienten mit inoperabler CTEPH wegen zu distaler Okklusionen, inadäquat hohen PVRs oder Komorbiditäten stellt die medikamentöse Therapie oder seit neuestem auch die perkutane Ballonangioplastie eine mögliche Therapieoption dar. Letztere sollte aber nur in spezialisierten Zentren und möglichst im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden, da Daten zu Patientenselektion, Re-Stenosierungsrate, Komplikationen und Langzeit-Outcome weitgehend fehlen. PAH-spezifische Medikamente sind als Therapieoptionen bei inoperablen Patienten oder solchen mit persistierender Druckerhöhung nach pulmonaler Endarterektomie wirksam und zum Teil zugelassen [19–21].

Der Operabilitätsentscheid erfolgt durch einen interdisziplinären Expertenkonsensus.

Gruppe V: Pulmonale Hypertonie unklarer/multifaktorieller Genese

Die Gruppe V beinhaltet eine Vielzahl an Krankheiten, die durch multifaktorielle resp. unklare pathophysiologische Mechanismen zu pulmonal-arterieller Drucksteigerung führen. Die Therapie der assoziierten Grunderkrankung wie myeloproliferativer Krankheiten, Sarkoidose, Vaskulitiden oder seltener Speicherkrankheiten steht im Vordergrund. Die bei PAH angewandten medikamentösen Therapien wurden angesichts der Seltenheit der Erkrankungen nicht in klinischen Studien untersucht und sollten höchstens bei klarer PAH-Komponente von einem Zentrum unter engmaschiger Überwachung der Wirksamkeit eingesetzt werden.

Korrespondenz:
PD Dr. Silvia Ulrich Somaini
Leitende Ärztin
Klinik für Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
silvia.ulrich[at]usz.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Die pulmonale Hypertonie ist ein seltenes, komplexes Krankheitsbild, das idiopathisch und im Rahmen pulmonaler, kardialer oder systemischer Erkrankungen auftritt.
- Belastungsdyspnoe sowie körperliche Erschöpfung sind die klassischen, aber auch unspezifischen Leitsymptome.
- Die Diagnose und Einteilung in die verschiedenen PH-Klassen ist sehr komplex und sollte daher hochspezialisierten Zentren mit allen verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Optionen vorbehalten sein.
- Die Diagnose dieser chronisch-progredienten Erkrankung von Herz und Lunge bedarf einer hämodynamischen Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter und sollte von einer erfahrenen Patientenaufklärung, Betreuung und dem gezielten Einsatz vasodilatierender und antiproliferativer Therapien begleitet werden.

Disclosure statement
SU is supported by the Swiss National Science Foundation, Zurich/Lung League. SU received grants/travel support from Bayer, Actelion and OrPha-Swiss not related to this work.

Titelbild
© Thor Jorgen Udvang | Dreamstime.com

Literatur
1 Klob J. Endarteriitis pulmonalis deformans. Kleine pathologisch-anatomische Mittheilungen aus der Prosectur des Ruldofs-Spitales. Wochenblatt, Zeitschrift der k.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien, XXI. Jahrgang, 8.11.1865, 357–61.
2 Simonneau G, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34–41.
3 Galie N, 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 Respir J, 2015.
4 Hoeper MM, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D42–50.
5 Herve P, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2015;46(3):728–37.
6 Galie N, 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(20):2493–537.
7 Grunig E, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Respiration. 2011;81(5):394–401.
8 Ehlken N, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. Eur Heart J, 2015.
9 Galie N, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D60–72.
10 McLaughlin VV, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D73–81.
11 Gerges C, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in «out-of-proportion» pulmonary hypertension. Chest. 2013;143(3):758–66.
12 Vachiery JL, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D100–8.
13 Oswald-Mammosser M, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. Chest. 1995;107(5):1193–8.
14 Kessler R, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):158–64.
15 Lettieri CJ, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2006;129(3):746–52.
16 Seeger W, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D109–16.
17 Fossati L, et al. Long-term effect of vasodilator therapy in pulmonary hypertension due to COPD: a retrospective analysis. Lung. 2014;192(6):987–95.
18 Galie N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2009;34:1219–63.
19 Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D92–9.
20 Jais X, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52(25):2127–34.
21 Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):319–29.