

Wien klin Mag 2016 · 19:198–203
 DOI 10.1007/s00740-016-0146-x
 Online publiziert: 23. November 2016
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.



Franz Duca · Diana Bonderman

Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Lungenhochdruck bei Linksherzerkrankungen

Einsatzmöglichkeiten für moderne Vasodilatoren

Die pulmonale Hypertension (PH) kann auf dem Boden von Pathologien wie zum Beispiel Lungengefäßerkrankungen, Linksherzerkrankungen (LHD), Lungenerkrankungen oder Pulmonal-embolien entstehen. Die mit Abstand häufigste Form stellt allerdings die PH-LHD dar, die für etwa 65–80 % aller PH Fälle verantwortlich zeichnet [1]. Obwohl die PH eine häufige Komplikation einer LHD ist und Prognose, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität betroffener Patient(inn)en erheblich einschränkt, rückte diese Erkrankung erst in den letzten Jahren immer mehr in den wissenschaftlichen Fokus der Kardiologie. Ein Grund für die gesteigerte Aufmerksamkeit, die dieser Erkrankung zukommt, mag sein, dass es im Gegensatz zur pulmonalarteriellen Hypertension (PAH) nach wie vor keine spezifische Therapie gibt, welche die oft infauste Prognose dieser Patient(inn)en zu verbessern mag. Der folgende Artikel soll einen Überblick über Definition, Diagnostik, Epidemiologie, Pathophysiologie, Therapie und die aktuelle Studienlage bei diesem Krankheitsbild geben.

Definition und Diagnostik

Die PH wird über einen im Rechts-herzkatheter gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von ≥ 25 mm Hg definiert. Entsprechend des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (PAWP), des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) und des diastolischen Druckgradienten (DPG) wird die PH in unterschiedliche Subgruppen unterteilt (Tab. 1; [2, 3]).

An dieser Stelle sollen einige wichtige Punkte hervorgehoben werden:

- Die Diagnose einer PH kann nur invasiv mittels Rechtherzkatheter gestellt werden.
- Da sich die PH-Diagnostik relativ komplex gestaltet und viel Erfahrung benötigt, sollte diese laut Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft aus dem Jahr 2015 nur an ausgewiesenen Referenzzentren stattfinden. Denn eine falsche Diagnose und dadurch auch falsche Therapie kann fatale Konsequenzen für betroffene Patient(inn)en nach sich ziehen [2].

Ein häufiges Problem im Rahmen der PH-Diagnostik stellt die Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH dar. Dies liegt vor allem an den Limitationen der PAWP-Messung, die unter anderem durch den Einfluss von Diuretika, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und Vorhofflimmern falsche Ergebnisse liefern kann [1]. **Abb. 1** verdeutlicht eindrucksvoll die hämodynamischen Veränderungen vor und nach

suffizienter Diurese bei einer Patientin mit LHD [4]. Obwohl 15 mm Hg als PAWP-Grenzwert in der PH-Diagnostik verwendet wird, gibt es derzeit keine standardisierte Messmethode. So können sich Messmethoden von Zentrum zu Zentrum unterscheiden, was wiederum zu signifikanten Schwankungen der PAWP-Messwerte führen kann [2, 5–7]. Um eine Misklassifizierung der PH, vor allem zwischen PAH und PH-LHD zu vermeiden, sollten folgende Punkte Beachtung finden:

- Der externe Druckwandler sollte sich auf der Höhe des linken Atriums befinden (beim liegenden Patienten mittthorakal, in der Mitte zwischen Sternum und Bett) [7].
- Der PAWP sollte endexpiratorisch gemessen werden [8].
- Als PAWP sollte der Mittelwert über 3 Messzyklen verwendet werden [2].
- Eine PAWP-Messung zu einem einzelnen Zeitpunkt sollte immer im klinischen Kontext interpretiert werden (z. B. falsch niedriger PAWP durch Diurese). Bei unklaren Fällen kann eine Volumengabe von 500 ml

Tab. 1 Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertension [2]

Diagnose	Hämodynamik	PH-Gruppe
PH	mPAP ≥ 25 mm Hg	1–5
Präkapilläre PH	mPAP ≥ 25 mm Hg PAWP ≤ 15 mm Hg	1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH	mPAP ≥ 25 mm Hg PAWP > 15 mm Hg	2, 5
– Isoliert postkapilläre PH	DPG < 7 mm Hg und/oder PVR ≤ 3 WU	2, 5
– Kombiniert post- und präkapilläre PH	DPG ≥ 7 mm Hg und/oder PVR > 3 WU	2, 5

PH pulmonale Hypertension, mPAP mittlerer pulmonal-arterieller Druck, PAWP pulmonal-arterieller Verschlussdruck, DPG diastolischer Druckgradient, PVR pulmonalvaskulärer Widerstand

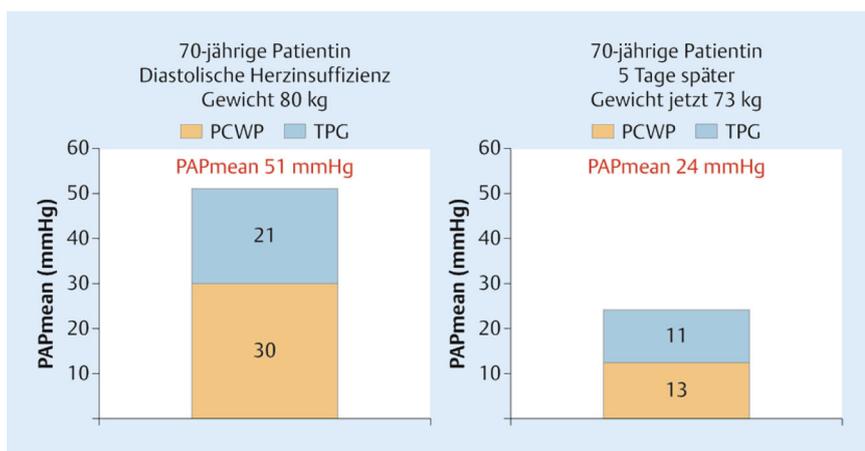


Abb. 1 ▲ Vergleich der pulmonalen Hämodynamik vor und nach kardialer Rekompensation und forcierter Diurese. *PAPmean* mittlerer pulmonalarterieller Druck; *PCWP* pulmonalarterieller Verschlussdruck; *TPG* transpulmonaler Druckgradient

Flüssigkeit intravenös über 5–10 min [9] oder eine Rechtsherzkatheteruntersuchung unter körperlicher Belastung hilfreich sein [10].

- Bereits bei PAWP-Werten von 12–15 mm Hg sollte, besonders bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren, eine LHD als PH-Ursache erwogen werden [8].
- Bei Verdacht auf eine LHD oder bei nicht verlässlicher PAWP-Messung sollte der linksventrikuläre enddiastolische Druck gemessen werden [1].

Aufgrund bekannter Limitationen der invasiven Druckmessung sollte den Ergebnissen von nichtinvasiven Verfahren wie physikalischer Krankenuntersuchung, Anamnese, Herzultraschall, EKG, Lungenfunktion und Biomarker ein großer Stellenwert bei der PH-Diagnostik zukommen. Es sollte immer darauf geachtet werden, dass invasive Diagnostik und Ergebnisse der nichtinvasiven Untersuchungen zusammen ein stimmiges Bild ergeben. Ist dies nicht der Fall, scheint es sinnvoll, vor allem den Herzultraschall und den Herzkatheterbefund zu überprüfen und diese gegebenenfalls zu wiederholen [1].

Epidemiologie

Im Gegensatz zur PAH, die mit etwa 5–10 Neuerkrankungen pro Jahr, pro 1 Mio. Einwohner ein seltenes Krank-

heitsbild darstellt, ist die PH-LHD wesentlich häufiger [11]. Aufgrund mangelnder Studien sowie diverser Limitationen (unterschiedliche PH-Definitionen, fehlende invasive Diagnostik) vorhandener Studien kann die exakte Prävalenz allerdings nicht beziffert werden [12–15]. Allerdings ist es absehbar, dass die PH-LHD aufgrund der demografischen Entwicklung und fehlender Therapiemöglichkeiten zukünftig eine große medizinische und ökonomische Herausforderung darstellen wird.

Pathophysiologie

Durch systolische und diastolische Funktionsstörungen sowie Remodelling des linken Ventrikels kommt es zu einer vorerst rein passiven Druckerhöhung im kleinen Kreislauf, die sich in einer Erhöhung des PAWP und der Lungendruckwerte widerspiegelt. Diese Druckerhöhung, oft noch durch eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz verstärkt, führt wiederum zu einer Vergrößerung und Fibrose des linken Vorhofs. Dies hat zur Folge, dass der linke Vorhof sowohl in seiner Dehnbarkeit als auch Kontraktilität deutlich eingeschränkt ist [1]. Durch die eingeschränkte Vorhoffunktion kann der linke Ventrikel nicht mehr suffizient gefüllt werden und die linksventrikuläre Auswurfleistung nimmt ab. Bei Fortbestehen von erhöhten Lungendruckwerten durch eine LHD kann es zu einer Verringerung der Stick-

stoffmonoxid- (NO-)Bioverfügbarkeit, verstärkter Endothelin-1-Aktivität sowie einer Resistenz des Lungengefäßsystems gegenüber vasodilatatorisch wirksamen Substanzen kommen [11, 16, 17]. Diese Mechanismen triggern Umbauvorgänge und eine vermehrte Vasokonstriktion an den Arteriolen in der Lungenstrombahn. Die hämodynamische Konsequenz dieser Prozesse ist eine zusätzlich präkapilläre Komponente zur ursprünglich rein postkapillären PH. Dies führt zu einer weiteren Erhöhung der Lungendruckwerte und Nachlasterrhöhung für den rechten Ventrikel, welche die Prognose betroffener Patient(inn)en massiv verschlechtert.

Prognose

Interessanterweise scheint bei der PH-LHD die Funktion des linken Herzens prognostisch nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Vielmehr sind es erhöhte Lungendruckwerte und eine daraus resultierende eingeschränkte Rechtsventrikelfunktion, die den klinischen Verlauf dieser Erkrankung entscheidend beeinflussen [18]. So konnte in einer an der *Medizinischen Universität Wien* im *Journal of the American College of Cardiology* publizierten Studie gezeigt werden, dass bei Patient(inn)en mit HF und erhaltener Linksventrikelfunktion (HFpEF), die zusätzlich eine kombinierte post- und präkapilläre PH haben, ein signifikant schlechteres Überleben haben als HFpEF-Patient(inn)en mit rein postkapillärer PH [19]. Zu den selben Ergebnissen kam auch eine 2013 publizierte Studie mit 460 Patient(inn)en bei HF und reduzierter Linksventrikelfunktion (HFrEF) [20]. Des Weiteren führt die PH-LHD bei Betroffenen zu einer Verminderung der Leistungsfähigkeit und vermehrter Dyspnoe [21, 22].

Therapie

Die einzige Therapie der PH-LHD stellt nach wie vor die optimale Therapie der LHD mit HF-Medikamenten, Sanierung von hämodynamisch wirksamen Klappenvitien, suffizienter Diurese sowie Behandlung/Prävention klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbi-

ditäten dar [2, 12, 23]. Eine große Herausforderung stellen Patient(inn)en mit PH-HFpEF dar, da hier im Gegensatz zur HFrEF die einzige therapeutische Möglichkeit die Gabe von Diuretika darstellt [24].

Vor dem Hintergrund, dass bei der PH-LHD die eingangs erwähnten Mechanismen wie verringerte NO-Bioverfügbarkeit sowie verstärkte Endothelin-1-Aktivität eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie dieser Erkrankung spielen und der prognostischen Relevanz von erhöhten Lungendruckwerten, scheint der Einsatz von PAH spezifischen Vasodilatoren wie Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase sowie synthetischen Prostaglykline sehr vielversprechend.

Anfänglich schienen die Hoffnungen in das Armamentarium an Vasodilatoren bei PH-LHD auch berechtigt [25–27]. Diese Erfolge konnten in den Folgestudien allerdings nicht wiederholt werden. Drei Studien mussten sogar vorzeitig terminiert werden [28]. **Tab. 2** soll einen Überblick über Studien mit Vasodilatoren bei LHD und PH-LHD geben. Obwohl die aktuelle Datenlage eindeutig gegen den Einsatz von Vasodilatoren bei PH-LHD spricht, ist bei näherer Betrachtung die Aussagekraft in Bezug auf die Wirksamkeit dieser Medikamente doch limitiert. Dies ist vor allem durch unterschiedliche Studiendesigns, Endpunkte und Studienpopulationen bedingt.

Frühere, gegenwärtige und zukünftige Studien

Im Hinblick auf einen erfolgreichen Einsatz von Vasodilatoren bei der PH-LHD kann man aus den bisherigen Verfehlungen früherer Studien vieles lernen. Besonderes Augenmerk sollte bei zukünftigen Studien auf den Einschluss möglichst homogener und gut charakterisierter Studienpopulationen sowie auf die Wahl der richtigen Studienendpunkte gelegt werden. Vor diesem Hintergrund scheint die rezent gestartete Dynamic-Studie (clinicaltrials.gov, NCT02744339), bei der die *Medizinische Universität Wien* (Studienleiterin: Prof. Diana Bonderman) als Sponsor

Wien klin Mag 2016 · 19:198–203 DOI 10.1007/s00740-016-0146-x
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

F. Duca · D. Bonderman

Lungenhochdruck bei Linksherzerkrankungen. Einsatzmöglichkeiten für moderne Vasodilatoren

Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertension (PH) kann auf dem Boden von Pathologien wie zum Beispiel Lungengefäßerkrankungen, Linksherzerkrankungen (LHD), Lungenerkrankungen oder Pulmonalembolien entstehen. Die mit Abstand häufigste Form stellt allerdings die PH-LHD dar, die für etwa 65–80 % aller PH-Fälle verantwortlich zeichnet. Diese Form der PH ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet und schränkt die Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität betroffener Patient(inn)en erheblich ein. Im Gegensatz zur pulmonalarteriellen Hypertension (PAH), steht bei PH-LHD nach wie vor keine spezifische Therapie zur

Verfügung. Bisher konnten Vasodilatoren bei der Behandlung der PH-LHD noch nicht überzeugen. Aufgrund der Pathophysiologie und der prognostischen Relevanz von Lungenhochdruck gibt es jedoch gute Gründe für deren therapeutischen Einsatz bei PH-LHD. Durch neue Studien mit besserem Design und homogeneren Studienpopulationen scheint eine dringend notwendige Therapie nun nicht mehr gänzlich außer Reichweite.

Schlüsselwörter

Gefäßerkrankungen · Herzinsuffizienz · Pulmonale Hypertension · Therapie · Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten

Pulmonary hypertension in left heart diseases. Possible uses for modern vasodilators

Abstract

Various pathological mechanisms such as pulmonary arterial remodeling, left heart diseases (LHD), pulmonary embolism, or interstitial lung diseases are known causes of pulmonary hypertension (PH). However, by far the most common cause, accounting for approximately 65–80% of all PH cases is LHD. PH is a frequent consequence of LHD and is associated with a dismal prognosis and quality of life. The nitric oxide (NO) pathway plays a crucial role in PH-LHD. Numerous pharmacological agents affecting the nitric oxide pathway, which are effectively used in pulmonary arterial hypertension, have

been tested. However, none of these drugs has been proven effective in PH-LHD. Thus, new studies with well-characterized patient populations and better design raise hope for a specific treatment for PH-LHD. This review focuses on definition, diagnosis, epidemiology, pathophysiology, therapy, as well as studies from the past, present, and future in PH-LHD.

Keywords

Vascular Diseases · Heart failure · Pulmonary hypertension · Therapy · Endothelin-1 receptor antagonists

agiert, sehr vielversprechend [29]. In dieser Studie werden die hämodynamischen Auswirkungen von Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase bei PH-HFpEF untersucht. Die Ergebnisse der erst kürzlich abgeschlossenen Melody-1-Studie (clinicaltrials.gov, NCT02070991) werden mit großer Spannung erwartet. Hier wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von Macitentan, einem Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten bei kombinierter post- und präkapillärer PH untersucht.

Zusammenfassung

Bisher konnten Vasodilatoren bei der Behandlung der PH-LHD noch nicht überzeugen. Aufgrund der Pathophysiologie und der prognostischen Relevanz von Lungendruckwerten gibt es jedoch gute Argumente für deren therapeutischen Einsatz bei PH-LHD. Durch neue Studien mit besserem Design und homogeneren Studienpopulationen scheint eine dringend notwendige Therapie nun nicht mehr gänzlich außer Reichweite.

Tab. 2 Ergebnisse aus Vasodilatorenstudien bei Lungenhochdruck aufgrund einer Linksherzerkrankung

Wirkstoff	Jahr	Akronym/ Kennzeichnung	Studienpopulation	Endpunkt	Resultat
Epoprostenol [30]	1996	FIRST	Schwere Herzinsuffizienz	Überleben	Vorzeitiger Studienabbruch ^a
Bosentan [31]	2002	ENABLE	Schwere Herzinsuffizienz	Mortalität und Hospitalisierung	Kein Benefit durch Studienmedikation
Bosentan [32]	2005	REACH-1	Schwere Herzinsuffizienz	Klinische Verbesserung	Vorzeitiger Studienabbruch ^b
Darusentan [33]	2002	HEAT	Chronische Herzinsuffizienz	Veränderung des PAWP, „cardiac index“	Steigerung des „cardiac index“, PAWP unverändert
Darusentan [34]	2004	EARTH	Chronische Herzinsuffizienz	Veränderung des linksventrikulären endsystolischen Volumens	Kein Effekt durch Studienmedikation
Sildenafil [27]	2007	NCT00309816	Chronische Herzinsuffizienz	Belastungsfähigkeit, hämodynamische Parameter	Steigerung des Cardiac Index und Reduktion von PAP, SVR, PVR
Sildenafil [35]	2007	NCT00309790	Chronische Herzinsuffizienz	Maximale Sauerstoffaufnahme	Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme
Sildenafil [36]	2007	NCT00407446	Chronische Herzinsuffizienz	Belastungsfähigkeit, Ventilationsparameter	Signifikante Verbesserung nach 3 und 6 Monaten
Sildenafil [37]	2013	RELAX	Chronische Herzinsuffizienz	Maximale Sauerstoffaufnahme	Kein Effekt durch Studienmedikation
Riociguat [38]	2013	LEPHT	Chronische Herzinsuffizienz	Veränderung des mittleren PAP	Kein Effekt durch Studienmedikation
Riociguat [39]	2014	Dilate-1	PH-HFpEF	Veränderung des mittleren PAP	Kein Effekt durch Studienmedikation
Tadalafil [40]	2015	PITCH-HF	Chronische Herzinsuffizienz	Kardiovaskuläre Mortalität und Herzinsuffizienzhospitalisierungen	Vorzeitiger Studienabbruch ^c
Vericiguat [41]	2015	Socrates-Reduced	Verschlechternde Herzinsuffizienz	Veränderung der NT-proBNP Spiegel	Kein Effekt durch Studienmedikation
Vericiguat ^d	2016	Socrates-Preserved	Verschlechternde HFpEF	Veränderung der NT-proBNP-Spiegel und des linksatrialen Volumens	Kein Effekt durch Studienmedikation

PAWP pulmonalarterieller Verschlussdruck; PAP pulmonalarterieller Druck; SVR systemischer vaskulärer Widerstand; PVR pulmonalvaskulärer Widerstand; HFpEF Herzinsuffizienz mit erhaltener Linksventrikelfunktion; NT-proBNP N terminales Prohormon des „brain natriuretic peptide“

^aTrend zu verringertem Überleben bei mit Epoprostenol behandelten Patient(inn)en

^bSicherheitsbedenken aufgrund erhöhter Rate an herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen im ersten Monat unter Bosentan-Therapie

^cFehlende monetäre Unterstützung durch den Sponsor

^dPräsentation der Studienergebnisse im Rahmen des ESC Heart Failure Congress 2016 in Florenz. Es wurden noch keine Studiendaten publiziert

Korrespondenzadresse

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. D. Bonderman
 Universitätsklinik für Innere Medizin II,
 Medizinische Universität Wien
 Wien, Österreich
 diana.bonderman@meduniwien.ac.at

Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Duca und D. Bonderman geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachery JL (2016) Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 37:942–954
- Galiè N, Humbert M, Vachery J-L 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). *Intern* 2016 37:67–119
- Condliffe R, Howard LS (2015) Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *F1000Prime Rep* 7:06
- Dumitrescu D, Gerhardt F, Viethen T, Erdmann E, Rosenkranz S (2011) 70-year-old woman with cardiac hypertrophy and severe pulmonary hypertension: pre- or postcapillary? *Dtsch Med Wochenschr* 136:2594–2598
- Ryan JJ, Rich JD, Thiruvoipati T, Swamy R, Kim GH, Rich S (2012) Current practice for determining pulmonary capillary wedge pressure predisposes

- to serious errors in the classification of patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 163:589–594
6. LeVarge BL, Pomerantsev E, Channick RN (2014) Reliance on end-expiratory wedge pressure leads to misclassification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 44:425–434
 7. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H (2014) Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 190:252–257
 8. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al (2013) Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62:D42–D50
 9. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME et al (2014) High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 7:116–122
 10. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM (2010) Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 3:588–595
 11. Guazzi M, Borlaug BA (2012) Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 126:975–990
 12. Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA et al (2013) Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 62:D100–D108
 13. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM et al (2012) Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 59:222–231
 14. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM (2009) Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 53:1119–1126
 15. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF et al (2009) Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 136:31–36
 16. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA (2010) Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 122:33–41
 17. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM (2000) Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 102:1718–1723
 18. Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al (2001) Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 37:183–188
 19. Zotter-Tufaro C, Duca F, Kammerlander AA et al (2015) Diastolic pressure gradient predicts outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 66:1308–1310
 20. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA (2013) Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 1:290–299
 21. Zotter-Tufaro C, Mascherbauer J, Duca F et al (2015) Prognostic significance and determinants of the 6-min walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 3:459–466
 22. Dalos D, Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C et al (2016) Nycturia functional class is associated with diastolic pulmonary pressure and predicts outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* : (in press)
 23. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33:1787–1847
 24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
 25. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH et al (2000) Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 101:2922–2927
 26. Mitrovic V, Swidnicki B, Ghofrani A et al (2009) Acute hemodynamic response to single oral doses of BAY 60-4552, a soluble guanylate cyclase stimulator, in patients with biventricular heart failure. *BMC Pharmacol* 9:1–2
 27. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J et al (2007) Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 115:59–66
 28. Farber HW, Gibbs S (2015) Under pressure: pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir Rev* 24:665–673
 29. Mascherbauer J, Grünig E, Halank M et al (2016) Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction (DYNAMIC): rationale and design. *Wien Klin Wochenschr*. doi:10.1007/s00508-016-1068-8
 30. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ et al (1997) A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 134:44–54
 31. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ (2002) Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 85:195–197
 32. Packer M, McMurray J, Massie BM et al (2005) Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 11:12–20
 33. Luscher TF, Enseleit F, Pacher R et al (2002) Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation* 106:2666–2672
 34. Anand I, McMurray J, Cohn JN et al (2004) Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 364:347–354
 35. Lewis GD, Shah R, Shahzad K et al (2007) Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 116:1555–1562
 36. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD (2007) Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50:2136–2144
 37. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA et al (2013) Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 309:1268–1277
 38. Bonderman D, Ghio S, Felix SB et al (2013) Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 128:502–511
 39. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R et al (2014) Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest* 146:1274–1285
 40. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01910389>. Accessed May 9 2016
 41. Gheorghiadu M, Greene SJ, Butler J et al (2015) Effect of Vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 314:2251–2262

Hier steht eine Anzeige.

