

STAND VAN ZAKEN

Diagnostiek en behandeling van pulmonale hypertensie

Anton Vonk Noordegraaf, Anco Boonstra, Thelma C. Konings, Koen M.J. Marques en Harm Jan Bogaard

Pulmonale hypertensie wordt gedefinieerd als een gemiddelde druk in de longslagader van meer dan 25 mmHg.

Er zijn veel mogelijke oorzaken van pulmonale hypertensie; pulmonale hypertensie heeft een slechte prognose, ongeacht de oorzaak.

De meest voorkomende oorzaken zijn aandoeningen van de linker harthelft en de longen.

De diagnostiek naar de oorzaak van pulmonale hypertensie begint met onderzoek naar linkerhartfalen en longaandoeningen.

Als hierbij geen oorzaak gevonden wordt, dient ventilatie-perfusiescintigrafie verricht te worden om chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie te kunnen aantonen of uitsluiten.

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie kan bij de meeste patiënten curatief behandeld worden met pulmonale endarteriëctomie.

Als ook chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie is uitgesloten, spreekt men van een pulmonale arteriële hypertensie.

Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie zijn prostacyclines, endothelinereceptor-antagonisten, fosfodiësterase-5-remmers en 'soluble guanylyl cyclase'-stimulatoren effectief gebleken. Behandeling van deze aandoening dient gecentraliseerd plaats te vinden.

Een 56-jarige man, voormalig marathonloper, komt bij de longarts vanwege een snelle en onbegrepen afname van zijn inspanningstolerantie. Het beklimmen van een trap kost hem grote moeite. 10 jaar eerder had hij een acute longembolie doorgemaakt. Lichamelijk onderzoek, de thoraxfoto en longfunctie-testen laten geen afwijkingen zien. Het ecg toont aanwijzingen voor rechterventrikeloverbelasting, reden om een echocardiografie te verrichten. Dit onderzoek toont aanwijzingen voor pulmonale hypertensie. CT-angiografie toont geen afwijkingen, maar met perfusiescintigrafie wordt segmentele en subsegmentele perfusie-uitval aangetoond. Pulmonalis-angiografie bevestigt ten slotte de diagnose 'chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie'. Patiënt ondergaat succesvol een endarteriëctomie van de A. pulmonalis, waarna zijn inspanningsvermogen op het oude niveau terugkeert.

Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Longziekten: prof.dr. A. Vonk Noordegraaf, dr. A. Boonstra en dr. H.J. Bogaard, longartsen.

Afd. Cardiologie: drs. T.C. Konings en dr. K.M.J. Marques, cardiologen.

Contactpersoon: prof.dr. A. Vonk Noordegraaf (a.vonk@vumc.nl).

Elke dokter is bekend met de diagnostiek van hoge bloeddruk in de systemische circulatie. De zeldzame variant van hoge bloeddruk in de longcirculatie is daarentegen voor velen een grote onbekende. De meest dodelijke vorm van pulmonale hypertensie, pulmonale arteriële hypertensie, werd in de jaren 50 van de vorige eeuw voor het eerst beschreven.¹ Voor deze vorm van pulmonale hypertensie kwamen in de afgelopen 20 jaar effectieve behandelingen ter beschikking, die, mits tijdig gegeven, de overleving van de patiënt verbeteren.²⁻⁵ In dit artikel geven wij de stand van zaken op het gebied van de diagnostiek en behandeling van pulmonale hypertensie, aan de hand van de besprekingen op de 5e wereldconferentie voor pulmonale hypertensie in 2013.

PATHOFYSIOLOGIE EN KLINISCH BEELD

De lage gemiddelde druk in de A. pulmonalis – onder normale omstandigheden 12 mmHg – is het gevolg van een lage weerstand in het longvaatbed door een uitgebreid netwerk van longvaten. Men spreekt van pulmonale hypertensie als de gemiddelde druk in de longslagader meer dan 25 mmHg bedraagt.

Klachten van pulmonale hypertensie ontstaan door een verstoorde aanpassing van de rechter ventrikel aan de verhoogde druk. De belangrijkste klacht van patiënten met pulmonale hypertensie is een vermindering van de inspanningstolerantie, veroorzaakt door een onvermogen van de rechter ventrikel het hartminuutvolume te laten toenemen tijdens inspanning. Pas in een later stadium kan de ziekte zich door een verhoogde veneuze druk uiten in ascites en enkeloedeem. Andere klachten van patiënten met pulmonale hypertensie zijn vermoeidheid, kortademigheid, pijn op de borst en palpaties. Door het specifieke karakter van de symptomen en de zeldzaamheid van de ziekte wordt de diagnose ‘pulmonale hypertensie’ gemiddeld pas 3 jaar na het ontstaan van de klachten gesteld.⁶

Pulmonale hypertensie kan het gevolg zijn van een onderliggende aandoening. Inmiddels zijn meer dan 40 oorzaken voor pulmonale hypertensie bekend, die in 5 groepen worden onderverdeeld (tabel). Het recente wereldcongres heeft de bestaande classificatie slechts op details gewijzigd.⁷

VORMEN VAN PULMONALE HYPERTENSIE

PULMONALE HYPERTENSIE SECUNDAIR AAN LINKERHARTAANDOENINGEN

De meest voorkomende vorm van pulmonale hypertensie is linkerventrikelfalen (met of zonder behoud van systolische functie). Het mechanisme van deze aandoening is een verhoging van de einddiastolische druk in de linker ventrikel, resulterend in een verhoogde druk in het linker

TABEL Indeling van pulmonale hypertensie in 5 hoofdgroepen⁷

groep	voorbeelden van oorzaken	PAH-specifieke behandeling*
pulmonale arteriële hypertensie	aangeboren hartafwijkingen sclerodermie, SLE en MCTD portopulmonale hypertensie hiv idiopatische pulmonale hypertensie gebruik afslanktabletten	ja
pulmonale hypertensie ten gevolge van linkerhartfalen	systolisch hartfalen diastolisch hartfalen kleplijden	nee
pulmonale hypertensie ten gevolge van longaandoeningen	longfibrose longemfyseem slaapapneu	nee
chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie	70% van de patiënten heeft een acute trombo-embolische gebeurtenis in de voorgeschiedenis	ja, als patiënt inoperabel is
restgroep	stapelingsziekten, bijvoorbeeld ziekte van Gaucher hematologische aandoeningen sarcoïdose langerhanscel-histiocytose	nee

SLE = systemische lupus erythematoses; MCTD = ‘mixed connective tissue disease’.
* PAH-specifieke behandeling: prostacycline-derivaten, endothelinereceptor-antagonisten, fosfodiësterase-5-remmers en ‘soluble guanylyl cyclase’-stimulatoren. Het voorschrijven van deze medicatie is voorbehouden aan erkende pulmonale-hypertensiecentra.

atrium die niet alleen passief doorgegeven wordt aan de longcirculatie, maar ook vaatveranderingen induceert in zowel het veneuze als het arteriële pulmonale vaatbed. Dit kan leiden tot zeer ernstige vormen van pulmonale hypertensie. Naast de behandeling van het oorzakelijke linkerhartfalen bestaat er geen specifieke behandeling voor deze vorm van pulmonale hypertensie.⁸ Bij alle patiënten met kleplijden als oorzaak van de pulmonale hypertensie dient chirurgische behandeling overwogen te worden.

PULMONALE HYPERTENSIE SECUNDAIR AAN LONGAANDOENINGEN

Longaandoeningen zoals COPD en interstitiële longafwijkingen kunnen leiden tot een verlies aan longvaten en

tot structurele veranderingen in het overgebleven longvaatbed, met pulmonale hypertensie tot gevolg. De belangrijkste oorzaak voor de structurele vaatveranderingen is hypoxemie. Bij deze vorm van pulmonale hypertensie is de druk in de longslagader meestal slechts gering verhoogd.⁹ Wereldwijd is verblijf op grote hoogte een belangrijke oorzaak van pulmonale hypertensie, aangezien een belangrijk deel van de wereldbevolking boven een hoogte van 2500 m woont.¹⁰ Onafhankelijk van de onderliggende longaandoening beïnvloedt de aanwezigheid van pulmonale hypertensie de prognose negatief. Zuurstoffherapie kan de progressie van deze vorm van pulmonale hypertensie vertragen.¹¹ Er zijn geen specifieke medicijnen voor deze vorm van pulmonale hypertensie.¹²

CHRONISCHE TROMBO-EMBOLISCHE PULMONALE HYPERTENSIE

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie is een zeldzame, maar potentieel dodelijke complicatie van de acute longembolie. In een studie uit 2004 ontwikkelde 4% van de patiënten met een bewezen episode van acute longembolie chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie.¹³ Dit betrof onderzoek bij een geselecteerde populatie. In een prospectieve cohortstudie van Nederlandse bodem werd een veel lager percentage gevonden.¹⁴

Bij 30% van de patiënten met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie is er geen trombo-embolische gebeurtenis bekend in de voorgeschiedenis. In Nederland wordt het aantal nieuwe patiënten per jaar geschat op 40-50. Doordat de longembolieën georganiseerd en wandstandig zijn, worden zij gemakkelijk over het hoofd gezien bij CT-angiografie. Dit is de reden waarom ventilatie-perfusiescintigrafie centraal staat in de diagnostiek van deze aandoening.

De behandeling van deze aandoening is operatief. Met een zogenaamde pulmonale endarteriëctomie verwijdert de chirurg de binnenlaag van de vaatwand tezamen met het georganiseerde trombotische materiaal. Hierdoor kan weer perfusie van de voorheen geobstrueerde longdelen plaatsvinden met als gevolg normalisatie van de pulmonale drukken.

PULMONALE ARTERIËLE HYPERTENSIE

Als er geen cardiale, pulmonale of trombo-embolische oorzaak is, spreekt men van pulmonale arteriële hypertensie. Bij deze aandoening is er een abnormaal proliferatiepatroon van met name endotheelcellen in de arteriolen, die in de meest typische vorm aanleiding geven tot de vorming van de zogenaamde plexiforme afwijkingen; dat zijn vaatwandwoekeringen die voornamelijk bestaan uit endotheel en gladde spiercellen.

Verskillende aandoeningen predisponeren voor het

ontstaan van pulmonale arteriële hypertensie, zoals sclerodermie, systemische lupus erythematoses, leverlijden, hiv, aangeboren hartafwijkingen die gepaard gaan met een intracardiale shunt en het gebruik van bepaalde medicamenten, zoals de het afslankmiddel fenfluramine. Recent is gebleken dat ook het antikankermiddel dasatinib aanleiding kan geven tot de ontwikkeling van pulmonale arteriële hypertensie.¹⁵ Als er geen bekende onderliggende aandoening of risicofactor gevonden wordt, spreekt men van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie.

Hoewel de aandoening vooral bij jonge vrouwen gediagnosticeerd wordt, kan deze op elke leeftijd ontstaan, en blijkt 30% van de patiëntenpopulatie te bestaan uit mannen.¹⁶ De aandoening kan ook familiair voorkomen en is dan meestal het gevolg van een mutatie in het gen dat codeert voor de 'bone morphogenetic protein 2'-receptor. Pulmonale arteriële hypertensie was tot 1997 een onbehandelbare aandoening met een mediane overleving van minder dan 3 jaar na het stellen van de diagnose. Inmiddels zijn 12 medicamenten voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie beschikbaar, met een aangetoond positief effect op de overleving.^{3,5} Gezien de zeldzaamheid van de aandoening, de complexiteit van de behandeling en de noodzaak tot het verrichten van complexe diagnostiek, inclusief een hartkatheterisatie, pleit de Europese richtlijn voor concentratie van de behandeling in grote centra.⁷ Ondanks de geboekte overlevingswinst is de prognose voor deze relatief jonge patiëntengroep zeer beperkt. Tijdige verwijzing voor longtransplantatie is dan ook essentieel.

RESTGROEP

Tot slot rest nog een zeldzame groep van pulmonale hypertensie waarbij de vaatobstructie veroorzaakt wordt door externe compressie van de vaatwand of inflammatoire processen in de vaatwand. Een voorbeeld van deze groep van aandoeningen is sarcoïdose, waarbij granuloomvorming in de vaatwand kan optreden.

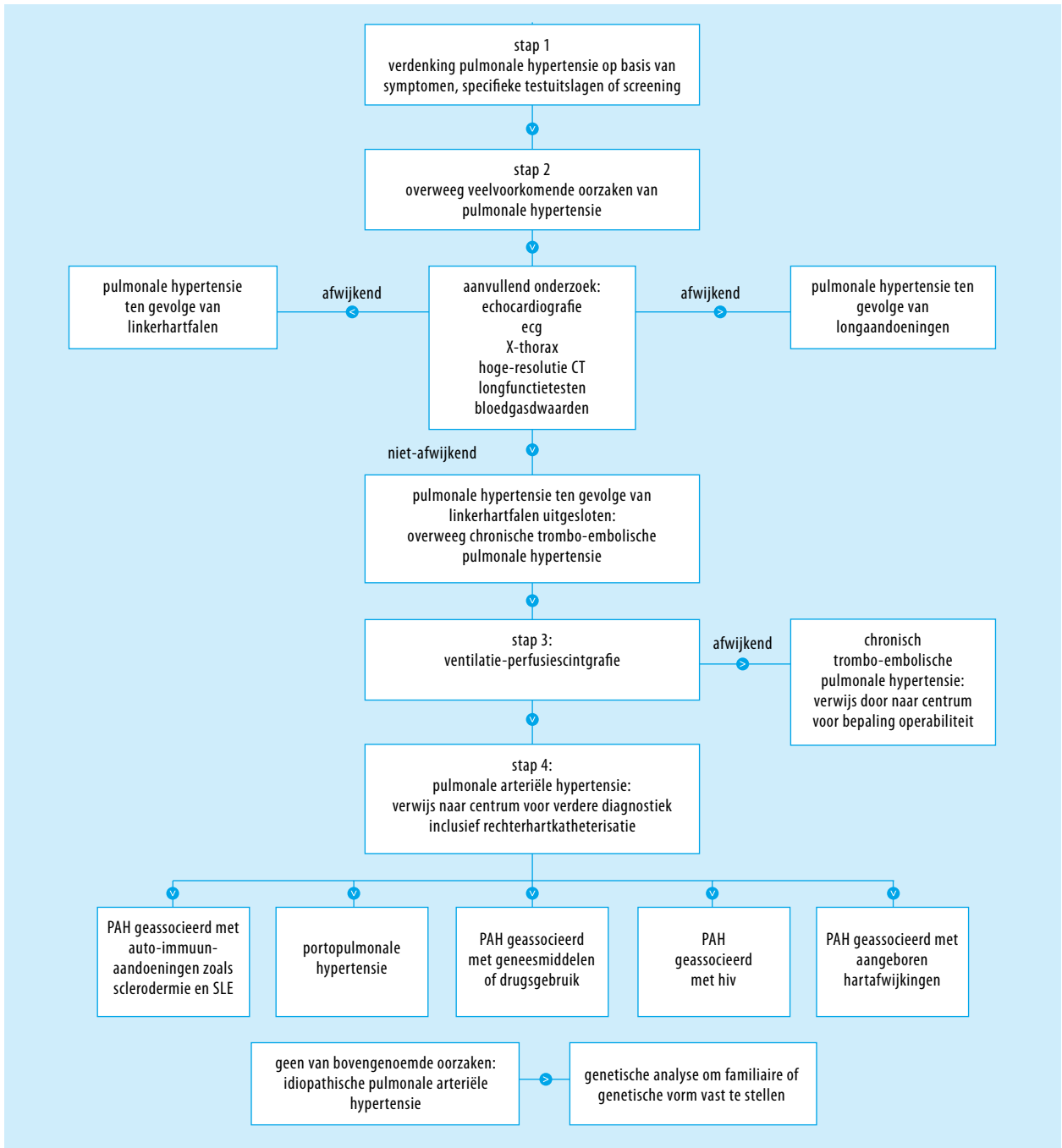
DIAGNOSTISCH ALGORITME

Om overdiagnostiek te voorkomen is op Europees niveau nagedacht over het diagnostisch algoritme. Het principe hiervan is weergegeven in figuur 1. Het algoritme bestaat uit de volgende 4 stappen.

STAP 1: HERKENNEN VAN PULMONALE HYPERTENSIE

Er zijn 3 mogelijkheden waardoor de verdenking op pulmonale hypertensie kan ontstaan: op grond van symptomen, door specifieke testuitslagen of bij screening van specifieke risicogroepen.

Symptomen Onverklaarde vermindering van het inspan-



FIGUUR 1 Stroomschema voor de diagnostiek van pulmonale hypertensie, gebaseerd op de Europese richtlijn voor diagnose en behandeling van pulmonale hypertensie.⁷ (PAH = pulmonale arteriële hypertensie; SLE = systemische lupus erythematoses)

ningsvermogen en een afname van lichamelijke conditie kunnen wijzen op pulmonale hypertensie. Het probleem is dat deze symptomen sensitief noch specifiek zijn. Bevindingen bij lichamelijk onderzoek die het vermoeden

op de aanwezigheid van pulmonale hypertensie kunnen versterken zijn een parasternale ictus, een luide tweede harttoon en een systolische soufflé over de 4e intercostaalruimte links als uiting van een tricuspidalis-

klepinsufficiëntie, die veroorzaakt wordt door de toegenomen diameter van en druk in de rechter ventrikel.

Uitslagen van specifieke onderzoeken Niet zelden rijst het vermoeden van de diagnose ‘pulmonale hypertensie’ pas na een toevallsbevinding bij echocardiografie, op de röntgenfoto van de thorax of op het eeg. Met echocardiografie kan vaak een schatting gemaakt worden van de systolische druk in de A. pulmonalis. Daarnaast geven een vergroting van het rechterkamervolume, een afname van de systolische rechterkamerfunctie en linkswaartse bewegingen van het interventriculair septum sterke aanwijzingen voor pulmonale hypertensie. CT-angiografie van de thorax kan eveneens aanwijzingen geven voor pulmonale hypertensie. Figuur 2 toont een kenmerkend voorbeeld van een CT-angiogram van de thorax bij een patiënt met pulmonale hypertensie.

Screenen van specifieke risicogroepen Het onderkennen van vroege symptomen bij patiënten die lijden aan een aandoening met een verhoogde kans op pulmonale arteriële hypertensie is belangrijk om de diagnose vroeg te kunnen stellen. Of systematisch screenen hieraan iets toevoegt, is met name onderzocht onder patiënten met sclerodermie. De geschatte prevalentie van pulmonale arteriële hypertensie bij patiënten met deze aandoening bedraagt 9%.¹⁷ Een Frans onderzoek bij patiënten met

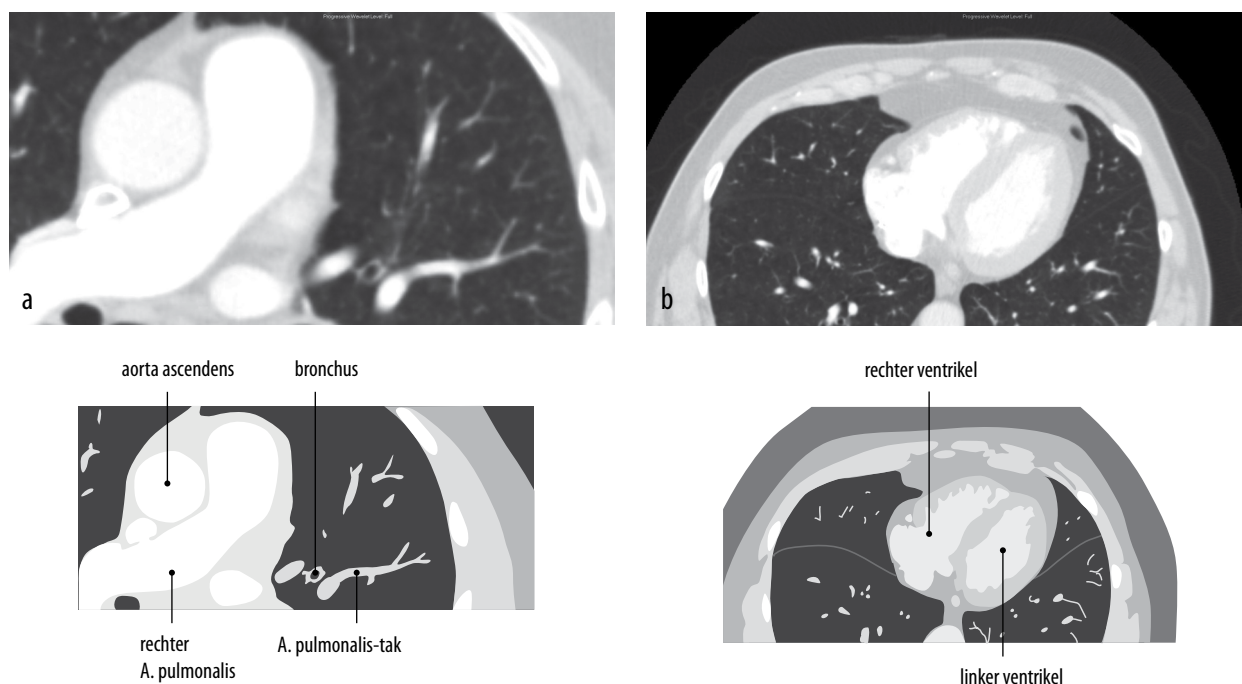
sclerodermie toonde inderdaad aan dat screening met echocardiografie een vroege diagnose van pulmonale hypertensie mogelijk maakt.¹⁸ Vaatonderzoek van het nagelbed met capillairscopie lijkt een nieuwe mogelijkheid om de aanwezigheid van pulmonale hypertensie bij patiënten met sclerodermie in een vroeg stadium vast te stellen.¹⁹

STAP 2: UITSLUITEN VAN LINKERHARTFALEN EN LONGAANDOENINGEN

Als de verdenking op pulmonale hypertensie is gerezen en dit vermoeden ondersteund wordt door echocardiografische bevindingen, is de volgende stap van het diagnostische proces gericht op het aantonen van linkerhartfalen of longaandoeningen als oorzaak van de pulmonale hypertensie (zie figuur 1).

Echocardiografie is het belangrijkste diagnostische middel voor het aantonen van deze oorzaak van pulmonale hypertensie. Daarnaast dragen een cardiale voorgeschiedenis en tekenen van linkerventrikelhypertrofie op het eeg bij aan de diagnose.²⁰ Het aantonen van deze aandoeningen maakt verdere diagnostiek naar de oorzaak van pulmonale hypertensie overbodig.

Als men op grond van de echocardiografische gegevens niet kan vaststellen of het linkerhartfalen wel of niet de oorzaak is van de pulmonale hypertensie, dient een rech-



FIGUUR 2 CT-scans met afwijkingen die kenmerkend zijn voor pulmonale hypertensie (uitsneden van transversale coupes). (a) Toegenomen diameter van de A. pulmonalis ten opzichte van de aorta. In de normale situatie is de diameter van de A. pulmonalis kleiner dan die van de aorta. Tevens is de diameter van de bronchus kleiner dan die van de begeleidende A.-pulmonalistak. (b) Verdikking van de rechterventrikelwand.

LEERPUNTEN

- De belangrijkste klacht van patiënten met pulmonale hypertensie is vermindering van de inspanningstolerantie; pas in een later stadium ontstaan ascites en enkeloedeem.
- De meest voorkomende oorzaken voor pulmonale hypertensie zijn linkerhartfalen en longaandoeningen.
- Als deze oorzaken uitgesloten zijn, wordt ventilatie-perfusiescintigrafie verricht om chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie aan te tonen of uit te sluiten.
- De behandeling van patiënten met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie bestaat uit een endarteriëctomie van de A. pulmonalis.
- Als trombo-embolie niet de oorzaak is, spreekt men van pulmonale arteriële hypertensie.
- Voor patiënten met pulmonale arteriële hypertensie zijn er medicamenteuze behandelmogelijkheden.

terhartkatheterisatie met bepaling van de zogenoemde wiggedruk verricht te worden. De wiggedruk wordt bepaald door een longarterietak tijdelijk te occluderen met de ballon van een Swan-Ganz-katheter. De onderbreking van de bloedstroom die daardoor optreedt maakt het mogelijk om de einddiastolische druk in de linker ventrikel te schatten. Een wiggedruk > 15 mmHg is bewijzend voor linkerhartfalen als oorzaak van de pulmonale hypertensie, onafhankelijk van de ernst van de pulmonale hypertensie.

STAP 3: VENTILATIE-PERFUSIESCINTIGRAFIE

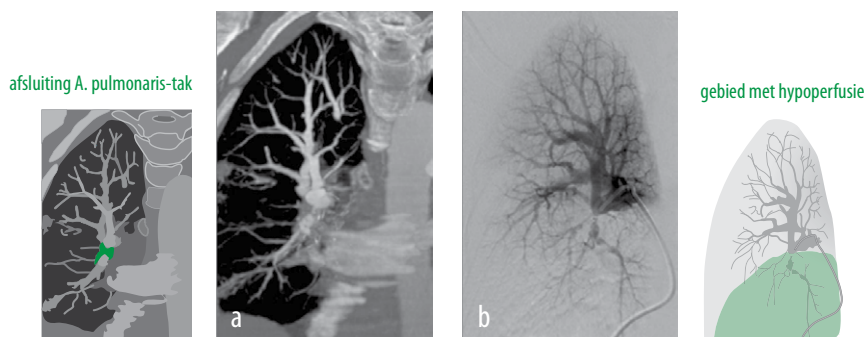
Als er geen pulmonale of cardiale oorzaak gevonden wordt, is de volgende stap in het proces een ventilatie-perfusiescintigrafie voor de diagnostiek van chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. Deze vorm

van scintigrafie verdient de voorkeur boven CT-angiografie, omdat met dit laatste onderzoek de diagnose gemakkelijk gemist wordt.²¹ Bij een afwijkend perfusiescintigram dient verder onderzoek plaats te vinden met A.-pulmonalisangiografie in een centrum dat gespecialiseerd is in de behandeling van patiënten met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. Een voorbeeld van afwijkingen zoals deze gevonden worden bij chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie is weergegeven in figuur 3.

STAP 4: GEASSOCIEERDE AANDOENINGEN AANTONEN OF UITSLUITEN

Als ook geen chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie wordt aangetoond, spreekt men van pulmonale arteriële hypertensie. Dan dient aanvullend onderzoek plaats te vinden zoals weergegeven in figuur 1, gericht op het vinden van een onderliggende aandoening van de pulmonale arteriële hypertensie. Als ook bij dit aanvullende onderzoek geen oorzaak gevonden wordt, spreekt men van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie.

Bij alle vormen van pulmonale arteriële hypertensie dient een rechterhartkatheterisatie verricht te worden. Deze dient niet alleen ter bevestiging van de diagnose, maar ook ter bepaling van de zogenaamde vasoreactiviteit. Hierbij inhaleert de patiënt een gasmengsel met 20 ppm NO (stikstofmonoxide), waardoor selectief het longvaatbed verwijd wordt. De uitkomst van deze test bepaalt de keuze van medicatie. Als sprake is van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie dient de klinisch geneticus de patiënt adequaat te informeren over de mogelijkheid dat een genmutatie aan deze aandoening ten grondslag kan liggen daarna kan eventueel besloten worden tot het verrichten van genetische diagnostiek.



FIGUUR 3 (a) Driedimensionale CT-angiografie-reconstructie en (b) A.-pulmonalisangiografie van de rechter long van een patiënt met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. De rechter middenkwab- en onderkwabsarterie is vrijwel volledige afgesloten.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN

In de afgelopen 20 jaar hebben het onderzoek en de behandelingsmogelijkheden van pulmonale arteriële hypertensie en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie een aanzienlijke vlucht genomen. Op dit moment zijn 4 groepen medicijnen effectief gebleken: prostacyclinederivaten, endothelinereceptor-antagonisten, fosfodiësterase-5-remmers en 'soluble guanylyl cyclase'-stimulatoren. De werking van deze medicijnen is gericht op verwijding van het pulmonale vaatbed.

Ondanks het feit dat deze behandelingen de mediane transplantatievrije overleving in de afgelopen jaren verdubbeld hebben,⁴ is de aandoening nog steeds dodelijk. Een doorbraak in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is alleen te verwachten als het mogelijk wordt om de abnormale remodelering van de wand van het longvaatbed te herstellen. Een eerste studie met het antiproliferatieve medicament imatinib toonde aan dat weliswaar de pulmonale vaatweerstand verlaagd kon worden bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, maar dat deze behandeling niet leidde tot een klinische verbetering.²²

Een ander punt van onderzoek is het zoeken naar een behandeling voor patiënten met pulmonale hypertensie die optreedt bij linkerhartfalen en chronische longaandoeningen. De huidige medicamenten die zijn ontwikkeld voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie blijken hierbij niet effectief. Op wereldwijde schaal is schistosomiasis de meest voorkomende oorzaak voor pulmonale hypertensie. De pulmonale vaatverandering

bij deze aandoening wordt veroorzaakt door een lokale ontsteking als reactie op de aanwezigheid van de parasiet in de kleine longvaten. Ook voor deze aandoening is tot dusver geen behandeling.

De rechter ventrikel is een belangrijk onderwerp van onderzoek geworden.²³ De oorzaak van overlijden bij pulmonale hypertensie is immers rechterhartfalen. Verbetering van de rechterventrikelfunctie, ongeacht het voortbestaan van een hoge druk in de longslagader, is hiermee een doel geworden om de prognose te verbeteren. Op dit moment wordt onderzocht of sommige strategieën van de behandeling van linkerhartfalen ook effectief kunnen zijn voor de behandeling van patiënten met rechterhartfalen.²⁴

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel. A. Vonk Noordegraaf ontving in de afgelopen jaar sprekersgelden van Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly and Pfizer en nam plaats in adviescommissies van Actelion, Bayer en Pfizer. H.J. Bogaard ontving in het afgelopen jaar sprekersgelden van Actelion en Pfizer en nam plaats in adviescommissies van Actelion, Bayer en United Therapeutics. Financiering van het onderzoek naar pulmonale hypertensie vindt op dit moment plaats middels een NWO-VIDI beurs (VIDI Grant 917.96.306) en een CVON-beurs (PHAEDRA).

Aanvaard op 25 juli 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7315

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A7315**

LITERATUUR

- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998;352:719-25.
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448-56.
- Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
- 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;122:156-63.
- 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;60:1192-201.
- Strange G, Gabbay E, Kermeeen F, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ*. 2013;3:89-94.
- Galiè N, Hoeper 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;30:2493-537.
- Handoko ML, de Man FS, Vonk-Noordegraaf A. The rise and fall of endothelin receptor antagonists in congestive heart failure. *Eur Respir J*. 2010;37:484-5.
- 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*. 2001;164:219-24.
- West JB. High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1229-37.
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:493-8.
- Vonk-Noordegraaf A, Boerrigter BG. Sildenafil: a definitive NO in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:893-4.

- 13 Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.
- 14 Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica.* 2010;95:970-5.
- 15 Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012;125:2128-37.
- 16 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
- 17 Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:961-5.
- 18 Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792-800.
- 19 Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:191-5.
- 20 Brittain EL, Pugh ME, Wang L, et al. Predictors of diastolic-to-wedge gradient in patients evaluated for pulmonary hypertension. *PLoS ONE.* 2013;8:e76461.
- 21 Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. *Eur Respir Rev.* 2010;19:55-8.
- 22 Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation.* 2013;127:1128-38.
- 23 Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(Suppl):D22-33.
- 24 Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:652-60.