



**DGK.**

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-0  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: info@dgk.org  
Web: www.dgk.org

## Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von

### Selexipag

Projektnummer IQWiG A16-36  
IQWiG Bericht Nr. 433 vom 12. September 2016  
Vorgangsnummer 2016-06-15-D-236

Die Autoren nehmen nachfolgend als Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Stellung zu der am 15.09.2016 veröffentlichten Bewertung von Selexipag durch das IQWiG. Für die umfassende Bewertung ist eine generelle Stellungnahme zur medikamentösen Therapie der PAH in Deutschland unter Einbeziehung der Leitlinien-gerechten Risikostratifizierung, der Erstlinien-Therapie sowie der sequentiellen Kombinationstherapie bei vorbehandelten Patienten notwendig.

#### Medikamentöse Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) in Deutschland

Die medikamentöse Therapie der PAH in Deutschland basiert auf den 2015 publizierten Europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Pulmonalen Hypertonie [1, 2] sowie den aktuellen Empfehlungen der 2. Kölner Konsensus-Konferenz, die im Juni 2016 stattfand. Letztere sind noch nicht publiziert, befinden sich aber derzeit im Druck (ausführlicher Text in der *Deutschen Medizinischen Wochenschrift* sowie kürzere Zusammenfassung im *Deutschen Ärzteblatt*). Die Kölner Konsensus-Konferenz ist für die Therapie der PAH in Deutschland von besonderer Bedeutung, da hier Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie) gemeinsam und im Konsens Therapieempfehlungen ausarbeiten. Diese basieren auf den Europäischen Leitlinien und passen diese an die speziellen Begebenheiten in Deutschland an. Die Datenlage zu Selexipag ist sowohl in die Europäischen Leitlinien als auch die Empfehlungen der 2. Kölner Konsensus-Konferenz eingeflossen.

#### Risikostratifizierung bei PAH

Die Risikostratifizierung der PAH spielt eine entscheidende Rolle bei sämtlichen Therapieentscheidungen und wird daher hier kurz vorgestellt. Ausgehend von klinischen Befunden, Laborparametern, Bildgebung des Herzen und invasiv per Rechtsherzkatheter gemessenen hämodynamischen Parametern werden Patienten aufgrund der erwarteten 1-Jahres-Sterblichkeit in drei Risikogruppen unterteilt: Niedriges Risiko mit einer erwarteten 1-Jahressterblichkeit <5%, intermediäres Risiko mit einer erwarteten 1-Jahressterblichkeit von 5-10% und hohes Risiko mit einer erwarteten 1-Jahressterblichkeit >10% (**Abb. 1**). Die WHO-Funktionsklassen II und III entsprechen im Wesentlichen Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko.

Die entscheidenden Ziele der PAH-Therapie sind, Patienten in den Niedrig-Risiko-Bereich zu bringen und dort zu halten und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

**Abb 1. Risikostratifizierung bei PAH (2. Kölner Konsensuskonferenz; Hoepfer MM et al., Deutsche Medizinische Wochenschrift; im Druck)**

Prognoseparameter (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	geringes Risiko (<5%)	intermediäres Risiko (5–10%)	hohes Risiko (>10%)
Klinische manifeste Rechtsherzinsuffizienz	nein	nein	ja
Fortschreiten der Beschwerden	nein	langsam	schnell
Synkopen	keine	gelegentlich, orthostatisch oder bei ungewöhnlicher körperliche Belastung	gehäuft, schon bei geringer körperliche Belastung
WHO Funktionsklasse	I/II	III	IV
6-Minuten-Gehstrecke	>440 m	165–440 m	< 165 m
Spiroergometrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Peak VO<sub>2</sub> &gt; 15 ml / min / kg (&gt;65% des Sollwerts)</li> <li>▶ VE / VCO<sub>2</sub>-Slope &lt; 36</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Peak VO<sub>2</sub> 11–15 ml / min / kg (&gt;65% des Sollwerts)</li> <li>▶ VE / VCO<sub>2</sub>-Slope 36–44</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Peak VO<sub>2</sub> &lt; 11 ml / min / kg (&gt;65% des Sollwerts)</li> <li>▶ VE / VCO<sub>2</sub>-Slope &gt; 44</li> </ul>
BNP-Serumspiegel	< 50 ng / l	50–300 ng / l	> 300 ng / l
NT-proBNP-Serumspiegel	< 300 ng / l	300–1400 ng / l	> 1400 ng / l
Kardiale Bildgebung (Echokardiografie, cMRT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RA-Fläche &lt; 18 cm<sup>2</sup></li> <li>▶ kein Perikarderguss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RA-Fläche 18–26 cm<sup>2</sup></li> <li>▶ kein / minimaler Perikarderguss</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RA-Fläche &gt; 26 cm<sup>2</sup></li> <li>▶ Perikarderguss</li> </ul>
Hämodynamik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RA &lt; 8 mmHg</li> <li>▶ CI &gt; 2,5 l / min / m<sup>2</sup></li> <li>▶ SvO<sub>2</sub> &gt; 65%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RA 8–14 mmHg</li> <li>▶ CI 2,0–2,4 l / min / m<sup>2</sup></li> <li>▶ SvO<sub>2</sub> 60–65%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RA &gt; 14 mmHg</li> <li>▶ CI &lt; 2,0 l / min / m<sup>2</sup></li> <li>▶ SvO<sub>2</sub> &lt; 60%</li> </ul>

VO<sub>2</sub>: maximale Sauerstoffaufnahme, VE / CO<sub>2</sub>-Slope: CO<sub>2</sub>-Atemäquivalent, BNP: "brain natriuretic peptide", NT-proBNP: N-terminales Fragment des BNP, RA: rechter Vorhof, CI: Herzindex, SvO<sub>2</sub>: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung

Die Risikostratifizierung hat entscheidenden Einfluss auf Therapieentscheidungen im klinischen Alltag. Patienten in der Hochrisikogruppe sollten nach den Therapieempfehlungen mit einer Kombinationstherapie inklusive parenteralem Prostanoid behandelt werden. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich daher ausschließlich auf Patienten der niedrigen und intermediären Risikokategorie, da eine Therapie mit Selexipag sowohl nach Datenlage als auch aufgrund der Leitlinien-Empfehlungen primär für diese Patienten in Frage kommt.

### Empfehlungen zur Erstlinientherapie der PAH

Die Europäischen PH Leitlinien empfehlen zur Erstlinientherapie der PAH entweder eine Monotherapie oder eine orale Kombinationstherapie [1,2]. Für die Monotherapie sind grundsätzlich alle zugelassenen Substanzen empfohlen, inklusive Selexipag. Für die initiale Kombinationstherapie werden Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und Phospho-diesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) empfohlen. Letztere Empfehlung basiert im Wesentlichen auf den Daten der AMBITION-Studie [3]. Selexipag wird an dieser Stelle nicht erwähnt.

Die Empfehlungen der 2. Kölner Konsensus-Konferenz weichen von den Europäischen Leitlinien insofern ab, als dass sie zwischen „typischer PAH“ (keine relevanten kardio-pulmonalen Begleiterkrankungen) und „atypischer PAH“ (relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen; exakte Diagnose trotz Erfüllen der hämodynamischen Kriterien unsicher) unterscheiden. Diese Unterscheidung soll der wissenschaftlichen Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der gezielten PAH-Therapien unter Berücksichtigung der in Studien eingeschlossenen Patienten und der in

Deutschland auftretenden Phänotypen der PAH gerecht werden. Dies dient insbesondere dazu, einem unkritischen Einsatz von Kombinationstherapien bei älteren Patienten mit pathophysiologisch nicht eindeutig klassifizierbarer PAH entgegenzuwirken. Die 2. Kölner Konsensus-Konferenz empfiehlt für Patienten mit „typischer“ PAH (keine relevanten kardiopulmonalen Begleiterkrankungen) und niedrigem bzw. intermediärem Risiko gemäß eindeutiger Evidenzlage grundsätzlich eine initiale bzw. frühe orale Kombinationstherapie mit einem ERA und einem PDE5i bzw. einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclyase (sGCs). Auch hier wird Selexipag nicht als Therapieoption erwähnt.

Es besteht in Deutschland Konsens, dass Selexipag aktuell keine Rolle in der Erstlinientherapie der PAH spielt. Dies könnte sich ändern, wenn die Ergebnisse der kürzlich gestarteten TRITON-Studie (clinicaltrials.gov Identifier NCT02558231) vorliegen. Jedoch werden die Ergebnisse dieser Studie nicht vor 2018 erwartet.

### **Empfehlungen zur sequentiellen Kombinationstherapie bei vorbehandelten Patienten**

Bei Patienten, bei denen die o.g. Therapieziele unter der initialen Therapie nicht erreicht werden, wird eine sequentielle Kombinationstherapie empfohlen. Es gibt für die PAH zwei randomisierte, kontrollierte Langzeitstudien, die diese Empfehlung mit Evidenz unterlegen können:

- (i) In der SERAPHIN-Studie konnte Macitentan, ein ERA, bei Patienten, die mit einem PDE5i vorbehandelt waren, die Krankheitsprogression gegenüber Placebo signifikant verzögern [4] (die Verfasser möchten an dieser Stelle anmerken, dass der GBA für Macitentan einen Zusatznutzen bescheinigt hat, obgleich der Studienaufbau und die Evidenzlage praktisch identisch zu der von Selexipag ist).
- (ii) In der GRIPHON-Studie verzögerte Selexipag, ein oraler Prostacyclin-Rezeptor-Agonist, signifikant die Krankheitsprogression, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten therapie-naiv waren (20.4%, HR 0.57, 99% CI 0.32-1.03) oder vorbehandelt mit ERA (14.7%, HR 0.66, 99% CI 0.32-1.35), PDE5i (32.4%, HR 0.58, 99% CI 0.37-0.91) oder einer Kombination beider Substanzen (32.5%, HR 0.63, 99% CI 0.39-1.01). Bei den oben angegebenen Konfidenzintervallen handelt es sich für alle Gruppen um 99% Konfidenzintervalle, so dass die p-Werte für alle Subgruppen <0.05 betragen [5].

Selexipag ist damit die einzige Substanz, für die ein positiver Effekt auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nachgewiesen wurde bei Patienten, die bereits mit einer ERA/PDE5i-Kombinationstherapie vorbehandelt waren. Damit eröffnet sich für diese Patientengruppe erstmalig die Option einer Evidenz-basierten Patienten-individuellen Therapieoptimierung. Daraus ergibt sich ein Alleinstellungsmerkmal von deutlicher klinischer Relevanz, welches die Verfasser aus Sicht klinisch tätiger Ärzte mit einem deutlichen Zusatznutzen bewerten. Sowohl die europäischen Leitlinien als auch die 2. Kölner Konsensus-Konferenz empfehlen den Einsatz von Selexipag als Therapieoption insbesondere für Patienten, die sich trotz ERA/PDE5i Kombinationstherapie noch in der intermediären Risikokategorie befinden. Für diese Patientengruppe ist daher die Nutzenbewertung des IQWiG (Tabellen 3, 5) aus Sicht der Verfasser nicht angemessen.

### **Spezielle Aspekte zur Nutzenbewertung durch das IQWiG und Kommentierung durch die DGK:**

Mit gebührendem Respekt für die Arbeit des IQWiG haben die Autoren den Eindruck, dass das Institut für seine Bewertung von Selexipag keine geeignete Basis hatte. Wir halten die gewählte Methodik für ungeeignet zur Bewertung einer Substanz, die für eine seltene Erkrankung eingesetzt

wird und für die es keine adäquaten Vergleichstherapien gibt. Die Verfasser können insbesondere der Interpretation der Daten der GRIPHON-Studie, der Einschätzung des Stellenwertes von Selexipag im Kontext des Zulassungsstatus und des Risiko-basierten Behandlungskonzepts in Abhängigkeit vorbestehender PAH-Therapien, sowie der Definition von „Vergleichstherapien“ durch das IQWiG nicht folgen. Insbesondere vermissen wir eine adäquate Bewertung der großen Unterschiede für die Praxis zwischen einer oralen Therapie, wie im Falle von Selexipag, gegenüber einer inhalativen, subkutanen oder intravenösen Therapie, wie bei den bisher zugelassenen Prostanoiden. Hier ist aus klinischer Sicht eine weitaus differenziertere Bewertung notwendig. Im Einzelnen nehmen wir daher wie folgt Stellung:

**1. Zulassungsstatus in Abhängigkeit einer vorbestehenden PAH-Therapie:** Die Verfasser stimmen der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Zulassung von Selexipag auch Patienten einschließt, die mit einer ERA- bzw. PDE5i-Monotherapie nicht ausreichend behandelt sind. Sie weisen jedoch darauf hin, dass die Empfehlungen der 2. Kölner Konsensus-Konferenz einer Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i den Vorzug geben, und die Indikation für Selexipag vornehmlich bei Patienten sehen, die unter dieser Kombinationstherapie weiterhin ein intermediäres Risiko aufweisen. Für diese Patienten besteht sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit/Evidenzlage [5] als auch unter wirtschaftlichen Aspekten (Verhinderung von Hospitalisierungen) ein deutlicher Zusatznutzen. Als Ausnahmen für den früheren Einsatz von Selexipag sind allenfalls Patienten anzusehen, die eine der anderen Substanzgruppen nicht vertragen.

#### **Kommentar / Empfehlungen der DGK:**

1. Kein Zusatznutzen für Selexipag im Rahmen der First-line-Therapie der PAH
2. Empfohlene First-Line Therapie bei „typischer PAH“: ERA plus PDE5i (oder sGC-Stimulator)
3. Patienten unter vorbestehender Kombinationstherapie aus ERA + PDE5i/sGC-S mit weiterhin intermediärem Risiko: deutlicher Zusatznutzen für Selexipag [5].
4. Patienten mit „typischer PAH“ in der Hochrisiko-Gruppe: Kein Stellenwert für Selexipag, da Indikation für parenterale Prostanoiden [1,2].

**2. Methodik der Nutzenbewertung durch das IQWiG:** Das IQWiG bewertet den Stellenwert von Selexipag auf Basis einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und zieht hierfür eine „patientenindividuelle optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus“ heran. Jedoch bleibt unklar, was genau diese Vergleichstherapie im vorliegenden Fall sein soll. Wir weisen eindringlich darauf hin, dass sich die aus klinischer Sicht relevante Vergleichstherapie aus dem jeweiligen Patientenstatus, der Risikokonstellation und der bestehenden PAH-Vortherapie ergibt. Daher sind die oben dargelegten Details zur PAH-Therapie in Deutschland sowie zur Risikostratifizierung und sequenziellen Kombinationstherapie für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Selexipag durchaus relevant.

Die Verfasser stimmen mit der Einschätzung des IQWiG überein, dass die vom pharmazeutischen Unternehmen angeführte Therapie mit inhalativem Iloprost als Vergleichstherapie nicht geeignet ist. Inhalatives Iloprost wird in Deutschland zunehmend zurückhaltend eingesetzt, was nicht zuletzt darauf zurückzuführen ist, dass es für diese Substanz keinen Wirksamkeitsnachweis gibt bei Patienten, die bereits mit einer ERA/PDE5i-Kombinationstherapie vorbehandelt sind. Gleiches gilt im Übrigen auch für alle anderen in Deutschland verfügbaren Prostacyclin-Analoga, also intravenöses Epoprostenol bzw. intravenöses/subkutanen Treprostinil.

Entscheidend für die Beurteilung eines Zusatznutzens ist aus Sicht der Autoren der therapeutische Zugewinn bei Patienten, die bereits mit einer oralen Kombinationstherapie aus ERA plus PDE5i oder sGC-Stimulator behandelt sind. Für diese Patienten gibt es aktuell keine etablierte Therapie, die ihre Wirksamkeit unter Beweis stellen konnte.

**3. Beurteilung der Zulassungsstudie GRIPHON:** Das IQWiG betrachtet die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Studie GRIPHON für die Bewertung des Zusatznutzens von Selexipag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet/relevant. Dies wird damit begründet, dass in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie) nicht adäquat umgesetzt wurde. Insbesondere ist die Studie aus Sicht des IQWiG nicht adäquat, weil sie nicht gegen inhalatives Iloprost und auch nicht gegen andere zugelassene PAH-Medikamente getestet hat. Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht ist für die Verfasser nicht nachvollziehbar, warum eine große Phase III-Studie aufgrund einer in dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens genannten, fragwürdigen Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung nicht geeignet sein soll.

Schon aus Praktikabilitätsgründen ist nicht nachvollziehbar, warum im Rahmen der Studie eine inhalative Therapie als Vergleichstherapie herangezogen werden soll. Allein die Verblindung solcher Therapien wäre nicht praktikabel. Außerdem ist die mindestens 6-mal tägliche Inhalation von Iloprost keinesfalls jedem Patienten zumutbar. Die gleiche Argumentation gilt prinzipiell auch für subkutane und intravenöse Applikation von Prostanoiden.

Im Rahmen der GRIPHON-Studie (NEJM 2014; [5]) wurde Selexipag gegenüber Placebo bei Patienten mit PAH aller WHO-Klassen (zumeist jedoch Klasse II oder III) untersucht, welche therapie-naiv, oder vorbehandelt mit ERA, PDE5i oder der Kombination aus ERA/PDE5i sein konnten. Die Studie hat insgesamt eine relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt gegenüber Placebo von 40% gezeigt (HR 0.60; 99% CI 0.46–0.78,  $p < 0.0001$ ). Im Hinblick auf das Studiendesign ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um eine internationale Multicenterstudie in Ländern mit unterschiedlichem Zulassungsstatus und unterschiedlicher Verfügbarkeit von PAH-Therapien handelte. Daher war weltweit der Einschluss von Patienten mit unterschiedlicher Vortherapie möglich und richtig. Zudem war die Testung gegenüber Placebo wissenschaftlich korrekt. Für Deutschland ist aufgrund der o.g. Besonderheiten insbesondere die Subgruppe von Patienten relevant, die bereits mit einer Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i vorbehandelt waren. Dies traf für etwa ein Drittel der in GRIPHON eingeschlossenen Patienten zu (32.5%,  $n = 376$ ), bei denen sich ein der Gesamtstudie entsprechender Vorteil von Selexipag gegenüber Placebo zeigte (HR 0.63, 99% CI 0.39-1.01;  $p < 0.05$ ). Es handelt sich hierbei also um eine relevante Patientenzahl mit eindeutigem Ergebnis (zum Vergleich: SERAPHIN-Studie (NEJM 2013; [4]) zu Macitentan; insgesamt  $n = 743$ ; davon vorbehandelt  $n = 472$ ; AMBITION-Studie (NEJM 2015; [3]) zu Ambrisentan plus Tadalafil versus Monotherapie; insgesamt  $n = 500$ ; Kombination  $n = 253$ ; Ambrisentan mono  $n = 126$ ; Tadalafil mono  $n = 121$ ). Die Studie ist aus Sicht der Verfasser daher sehr wohl geeignet, einen Zusatznutzen für Selexipag – speziell im Kontext der Vortherapie mit ERA/PDE5i – zu belegen.

#### **4. Kommentar / Stellungnahme der DGK zur Beurteilung der Vergleichstherapien:**

- **ERA (Macitentan, Ambrisentan, Bosentan), PDE5i (Sildenafil, Tadalafil):** Beurteilung als Vergleichstherapien irrelevant, da diese Therapien (Kombination ERA + PDE5i) laut Therapieempfehlungen für Deutschland als „First line“ Therapien gesetzt sind, und Selexipag erst zur weiteren Therapieeskalation eingesetzt werden soll.

- **sGC-Stimulator (Riociguat):** Beurteilung als Vergleichstherapie irrelevant, da Riociguat nicht gemeinsam mit einem PDE5i eingesetzt werden kann, und der Behandler im Rahmen der initialen Kombinationstherapie zwischen PDE5i und sGC-Stimulator als Kombinationspartner für einen ERA auswählen muss.
- **Inhalatives Iloprost:** Nicht als Vergleichstherapie geeignet, da keine Daten zur Kombinationstherapie zusätzlich zu ERA + PDE5i vorliegen. Zudem ist eine 6-mal tägliche Applikation mit einer oralen Therapie praktisch nicht vergleichbar.
- **Parenterale Prostanoid (Epoprostenol, Treprostinil):** Nicht als Vergleichstherapie geeignet, da diese nach Leitlinien-Empfehlungen insbesondere bei Hochrisiko-Patienten indiziert sind. Auch hier gilt zudem das Argument der nicht-praktikablen Vergleichbarkeit.

**5. Kosten der Therapie:** Die Kalkulationen zu Unter- bzw. Obergrenzen der zu erwarteten Patientenzahl, die zu Lasten der GKV mit Selexipag behandelt werden, sollen an dieser Stelle nicht kommentiert werden. Jedoch ist für die Kalkulation relevant, dass nach den oben genannten Ausführungen nur Patienten für die Therapie mit Selexipag in Betracht kommen, die mit einer Kombinationstherapie aus ERA + PDE5i (bzw. sGC-S) unzureichend behandelt sind („intermediäres Risiko“) und nicht in die Hochrisiko-Gruppe fallen (dann Indikation für parenterale Prostanoid).

Es sei abschließend noch einmal wiederholt, dass Selexipag weltweit die einzige Substanz ist, für die ein Wirksamkeitsnachweis bei Patienten erbracht wurde, die auf die derzeitige Standardtherapie (ERA/PDE5i Kombinationstherapie) nicht hinreichend ansprechen. Vor diesem Hintergrund ist die Bewertung des IQWiG für die Verfasser nicht nachvollziehbar.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

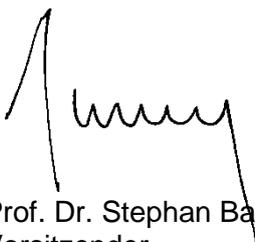
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Christian W. Hamm  
Mitglied des  
geschäftsführenden Vorstands der  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



Prof. Dr. Stephan Rosenkranz  
Federführender Autor  
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für  
Kardiologie



Prof. Dr. Stephan Baldus  
Vorsitzender  
Kommission für Klinische Kardiologie



Prof. Dr. Bernd Nowak  
Vorsitzender des Ausschuss AMNOG  
PG 03 - Leistungsbewertung in der  
Kardiologie

#### 4. Literatur

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119. DOI [10.1093/eurheartj/ehv317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317). Epub 2015 Aug 29
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 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; 46: 903-975. DOI [10.1183/13993003.01032-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015). Epub 2015 Aug 29
3. Galiè N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoeper M, McLaughlin VV, Peacock A, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RG, Vonk-Nordegraaf A, White J, Blair C, Gillies HC, Miller L, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ. Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 379: 834-844. DOI [10.1056/NEJMoa1413687](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687).
4. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G, Investigators S. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-818. DOI [10.1056/NEJMoa1213917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917).
5. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani H-A, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-2533. DOI [10.1056/NEJMoa1503184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184).

## 5. Autoren

*Diese Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaft erarbeitet von*

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. **(DGK)**

Prof. Stephan Rosenkranz (Köln) *federführend*

Prof. Dr. Tim Friede (Göttingen)

Prof. Ekkehard Grünig (Heidelberg)

Prof. Marius Hoeser (Hannover)

Dr. Hans Klose (Hamburg)

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt)

Prof. Horst Olschewski (Graz)

Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann (Göttingen)

Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e.V. **(AWMF)**