

Kardiologie 2024 · 18:14–26
<https://doi.org/10.1007/s12181-023-00652-x>
Angenommen: 31. Oktober 2023
Online publiziert: 14. Dezember 2023
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2023



Kommentar zu den Leitlinien (2022) der ESC/ERS zur Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Hypertonie

Stephan Rosenkranz^{1,10,11} · Stefan Frantz^{2,10} · Daniel Dumitrescu³ · Christina A. Eichstaedt^{4,5} · H. Ardeschir Ghofrani⁶ · Christian Opitz⁷ · Heinrike Wilkens⁸ · Marius M. Hoeper⁹

¹ Klinik III für Innere Medizin und Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ² Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ³ Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie und Angiologie, Herz- und Diabetes-Zentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland; ⁴ Zentrum für pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg und Translational Lung Research Center (TLRC) am Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland; ⁵ Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁶ Abt. für Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Gießen, Deutschland; ⁷ Klinik für Kardiologie, DRK Kliniken Berlin, Berlin, Deutschland; ⁸ Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland; ⁹ Klinik für Pneumologie und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ¹⁰ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), Düsseldorf, Deutschland; ¹¹ Klinik III für Innere Medizin, Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Einleitung

Dank der Etablierung effizienter Therapiekonzepte und der Ergebnisse wegweisender Studien konnten während der letzten Jahre erhebliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie (PH) erzielt werden, die in den 2022 Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Respiratory Society* (ERS) Berücksichtigung finden. In der neuen Version, die auch von der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) und dem *European Reference Network on rare respiratory diseases* (ERN-LUNG) übernommen wurde, finden sich wichtige Neuerungen hinsichtlich hämodynamischer Definitionen, klinischer Klassifikation sowie zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf PH. Zudem sind die Empfehlungen zur Risikostratifizierung und Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) auch unter Würdigung verschiedener Phänotypen grundlegend überarbeitet und neue

Aspekte zu anderen PH-Formen sowie zu spezialisierten Expertenzentren hinzugefügt worden [1, 2]. Einige dieser Neuerungen basieren auf den Empfehlungen des *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* 2018 in Nizza [3]. Hier wird über bedeutsame Änderungen gegenüber den ESC/ERS-Leitlinien zur PH aus dem Jahr 2015 informiert [4, 5].

Neue hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie

PH ist nun generell definiert durch einen invasiv per Rechtsherzkatheter gemessenen mittleren pulmonal arteriellen Druck (PAPm) > 20 mmHg ([1, 2]; **Tab. 1**). Somit wurde die hämodynamische Definition angepasst und der Schwellenwert im Vergleich zu den letzten Leitlinien (≥ 25 mmHg) gesenkt [1, 2]. Nach hämodynamischen bzw. anatomischen Kriterien wird eine präkapilläre von einer postkapillären Form der PH abgegrenzt. Der

Grenzwert für den pulmonal arteriellen Wedge-Druck (PAWP), der zur Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH dient, wurde bei 15 mmHg belassen. Jedoch wurde auch der Schwellenwert für den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) zur Definition einer präkapillären PH bzw. präkapillären Komponente von ≥ 3 WE auf > 2 WE gesenkt [1, 2]. Schließlich führen die aktualisierten Leitlinien auch eine neue Definition für eine Belastungs-PH ein, welche jedoch nicht über den PAPm alleine, sondern über das Verhältnis von PAPm zu Herzzeitvolumen unter Belastung definiert ist ([1, 2]; ■ Tab. 1).

Kommentar. Die Anpassung der hämodynamischen Definitionen (PAPm > 20 mmHg, PVR > 2 WE) erfolgte auf Grundlage neuer Daten, die bereits bei geringer Erhöhung von PAPm und/oder PVR unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache eine erhöhte Sterblichkeit zeigten [6, 7]. Gleiches gilt für die Definition der Belastungs-PH [8]. Zudem beträgt der Normwert für den PAPm in Ruhe 14 ± 3 mmHg [9], sodass auch die obere Normgrenze (definiert als Mittelwert $+ 2x$ SD) bei 20 mmHg zu sehen ist. Für die PAH muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Zulassungsstudien für gezielte PAH-Therapien auf Grundlage der bisherigen Grenzwerte (PAPm ≥ 25 mmHg, PVR > 3 WE) durchgeführt wurden, sodass keine Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit bei niedrigeren Werten besteht. Die Behandlungsindikation für gezielte Therapien bei Patienten mit PAH verbleibt daher bei einem PAPm ≥ 25 mmHg [1, 2, 10].

Für die Unterscheidung zwischen isoliert postkapillärer PH (lpcPH) und kombiniert post- und präkapillärer PH (CpcPH) wird nur noch der PVR herangezogen, da dieser unter den hämodynamischen Parametern bei Patienten mit Linksherzerkrankung die stärkste prognostische Aussagekraft besitzt [11]. Der diastolische Druckgradient (DPG) findet aufgrund widersprüchlicher Daten keine Berücksichtigung mehr (■ Tab. 1).

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist ein häufiges Phänomen, das bei ca. 1% der Bevölkerung auftritt und das unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Pathophysiologie ist komplex und betrifft diverse Organsysteme, sodass eine multidisziplinäre Versorgung von Patienten notwendig ist. Die aktualisierten 2022 Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Respiratory Society* (ERS) zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie bieten zahlreiche grundlegende Neuerungen und untermauern die Relevanz der klinischen Klassifikation der PH (Gruppe 1–5) und einer konsequenten differenzialdiagnostischen Abklärung, da sich die Behandlungsstrategien bei den einzelnen PH-Formen grundlegend unterscheiden. Wichtige Änderungen beinhalten: (i) geänderte hämodynamische Definitionen der PH (generelle Definition, prä- vs. postkapilläre PH, isoliert postkapilläre PH [lpcPH], kombiniert post- und präkapilläre PH [CpcPH]); (ii) das diagnostische Vorgehen inklusive überarbeitetem Diagnosealgorithmus und speziellen Empfehlungen zu Echokardiographie und Rechtsherzkatheter; (iii) Neuerungen zum Management der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH; Gruppe 1) mit neu strukturiertem Therapiealgorithmus, modifizierter Risikostratifizierung (3-Strata; 4-Strata) und Berücksichtigung verschiedener Phänotypen („PAH mit Komorbiditäten“); (iv) detaillierte Empfehlungen zum Management der PH assoziiert mit Linksherz- (Gruppe 2) oder Lungenerkrankungen (Gruppe 3); (v) spezielle Aspekte der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH; Gruppe 4) mit gesondertem Diagnosealgorithmus und einem multimodalen Therapiekonzept. Außerdem definieren die ESC/ERS-Leitlinien Kriterien für spezialisierte PH-Expertenzentren und multidisziplinäre Teams (MDT). Dieser Kommentar fokussiert auf bedeutsame Änderungen gegenüber den ESC/ERS-Leitlinien zur PH aus 2015 und auf die praktische Implementierung der aktualisierten Leitlinien in Deutschland.

Schlüsselwörter

Pulmonale Hypertonie · Definition · Rechtsherzinsuffizienz · Risikostratifizierung · Therapie

Prävalenz und klinische Klassifikation

Die PH ist insgesamt ein häufiges Phänomen. Etwa 1% der erwachsenen Bevölkerung und bis zu 10% der über 65-Jährigen weisen eine Erhöhung des PAP jedweder Ursache auf ([12]; ■ Abb. 1). Die klinische Klassifikation der PH kategorisiert multiple Krankheitsbilder mit ähnlichem Erscheinungsbild, pathologischen/hämodynamischen Charakteristika und Behandlungsstrategien in 5 Hauptgruppen. In der aktualisierten Version wurde die Grundstruktur dieser Klassifikation beibehalten, und es wurden nur geringfügige Änderungen vorgenommen (■ Tab. 2):

- Die Subgruppen „Nicht-Responder in der Vasoreaktivitätstestung“ und „akute Responder in der Vasoreaktivitätstestung“ werden nun in der idiopathischen PAH (Gruppe 1.1) subklassifiziert.
- Die Gruppen „PAH mit Zeichen venöser/kapillärer (PVOD/PCH) Beteiligung“ und „persistierende PH des Neugebo-

renen (PPHN)“ wurden in die Gruppe 1 (PAH) kategorisiert.

- In Gruppe 2 (PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen) wurde die Terminologie der Herzinsuffizienz angepasst und die Gruppe der „kongenitalen/erworbenen kardiovaskulären Erkrankungen einhergehend mit postkapillärer PH“ zusammengefasst und vereinfacht.
- In Gruppe 3 (PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie) wurde der allgemeine Begriff „schlafbezogene Atemstörungen“ durch „Hypoventilationssyndrome“ ersetzt, um Zustände mit erhöhtem Risiko für eine PH zu beschreiben. Das obstruktive Schlafapnoesyndrom gehört nicht zu den Ursachen der PH.
- Gruppe 4 (CTEPH) wurde zu „PH mit pulmonal arteriellen Obstruktionen“ umbenannt und beinhaltet neben der CTEPH auch andere PA-Obstruktionen (pulmonales Angiosarkom, andere intravaskuläre Tumoren, Arteriitis, kongenitale Pulmonalarterienstenose und Parasiten).

Tab. 1 Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie – ESC/ERS-Leitlinien 2022 [1, 2] im Vergleich zu 2015 [4, 5]			
Definitionen	ESC/ERS PH-Leitlinien 2015 ^a	ESC/ERS PH-Leitlinien 2022 ^a	Klinische Gruppen ^b
Pulmonale Hypertonie (PH)	PAPm \geq 25 mm Hg	PAPm > 20 mm Hg	Alle
Präkapilläre PH	PAPm \geq 25 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg	PAPm > 20 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg PVR > 2 WE	1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH	PAPm \geq 25 mm Hg PAWP > 15 mm Hg	PAPm > 20 mm Hg PAWP > 15 mm Hg	2, 5
Isoliert postkapilläre PH (IpcPH)	DPG < 7 mm Hg und/oder PVR \leq 3 WE ^c	PVR \leq 2 WE ^c	
Kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH)	DGP \geq 7 mm Hg und/oder PVR > 3 WE ^c	PVR > 2 WE ^c	
Belastungs-PH		PAPm/HZV Slope zwischen Ruhe und Belastung > 3 mm Hg/l/min	

^aAlle Werte werden in Ruhe gemessen
^bGemäß **Tab. 2**
^cPVR sollte in Wood-Einheiten angegeben werden (wird gegenüber dyn.s/cm⁻⁵ bevorzugt)

Kommentar. Die differenzialdiagnostische Abklärung und Berücksichtigung der klinischen Klassifikation sind wichtig, da sich die therapeutischen Strategien bei den einzelnen PH-Formen (Gruppe 1–5) grundlegend unterscheiden. Während die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH; Prävalenz 48 bis 55 Fälle/Mio.) und die chronisch thromboembolische PH (CTEPH; Prävalenz 26 bis 38 Fälle/Mio.) eher seltene Erkrankungen darstellen, sind die PH assoziiert mit Linksherz- (Gruppe 2) oder Lungenerkrankungen (Gruppe 3) die bei Weitem häufigsten PH-Formen. Auch Mischformen (Gruppe 2/3), z. B. bei Koinzidenz von HFpEF und COPD, sind keine Seltenheit. Die Klassifikation sollte in solchen Fällen stets nach der prädominanten Ursache erfolgen. Unabhängig von der Ursache ist die PH und konsekutive Rechtsherzinsuffizienz als systemisches Krankheitsbild mit Folgeerscheinungen in zahlreichen Organsystemen anzusehen [13].

Die hereditäre PAH dürfte in Deutschland aktuell unterrepräsentiert sein, da nicht flächendeckend konsequent genetische Testungen erfolgen. Patienten mit IPAH, familiär auftretender PAH, PVOD/PCH und Medikamenten-assoziiertes PAH sollten über die Möglichkeit einer genetischen Testung und Beratung

sowie die damit verbundenen Screening-Möglichkeiten von Familienmitgliedern informiert werden. Genetische Mutationen können auch bei Patienten mit PAH-CHD vorkommen (Tab. 13 Langfassung der ESC/ERS Guidelines) und mit einer gezielten PAH-Gen-Panel-Untersuchung identifiziert werden.

Diagnostisches Vorgehen und neuer diagnostischer Algorithmus

Die korrekte Diagnosestellung und Klassifikation sowie die Ermittlung des funktionellen und hämodynamischen Schweregrades sind nicht trivial und erfordern eine umfangreiche Diagnostik unter Verwendung zahlreicher Verfahren. Die Symptome der PH sind hauptsächlich durch die Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV) bedingt, mit dem Leitsymptom der Belastungs-dyspnoe. Häufig besteht eine erhebliche Latenz vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung einer PH (häufig mehrere Jahre). Aufgrund der prognostischen Bedeutung sowie der Tatsache, dass für viele Formen der PH mittlerweile wirksame Therapieoptionen bestehen, ist eine rasche Diagnosestellung wichtig. Das diagnostische Vorgehen bei PH verfolgt daher hauptsächlich 2 Ziele:

1. Früherkennung,
2. Identifizierung zugrunde liegender pathophysiologischer Prozesse.

Daher bieten die aktualisierten Leitlinien einen neu strukturierten diagnostischen Algorithmus, der bei Patienten mit Verdacht auf PH sowie bei solchen mit anderweitig nicht erklärter Dyspnoesyndromatik Anwendung finden sollte ([1, 2]; **Abb. 2**). Das diagnostische Vorgehen berücksichtigt die Betreuung eines Patienten innerhalb des medizinischen Versorgungssystems (Allgemeinarzt, Kardiologe/Pneumologe, Expertenzentrum) und folgt 3 Schritten: Verdacht – Detektion – Bestätigung. Patienten mit erhöhtem Risiko und Warnhinweisen (manifeste Rechtsherzinsuffizienz) und/oder konkretem Verdacht auf PAH oder CTEPH sollten ohne zeitliche Verzögerung einem Expertenzentrum zugewiesen werden („fast-track referral“).

Die diagnostische Strategie zielt darauf ab, zunächst die häufigeren Formen der PH (Gruppe 2, Gruppe 3) zu identifizieren und fokussiert dann auf die Unterscheidung zwischen CTEPH und den verschiedenen Formen der PAH. Die wichtigste nichtinvasive diagnostische Maßnahme ist die Echokardiographie. Die ESC/ERS-Leitlinien empfehlen eine Graduierung der **echokardiographischen Wahrscheinlichkeit** für das Vorliegen einer PH (hoch, intermediär, niedrig), basierend auf der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (peak-TRV) in Ruhe und dem Vorliegen weiterer echokardiographischer Variablen, die auf eine PH hinweisen (auf Ebene der Ventrikel, der Pulmonalarterie sowie der V. cava inferior bzw. des rechten Vorhofs) (s. Tab. 10 Langfassung der ESC/ERS Guidelines). Die echokardiographischen Befunde in Zusammenschau mit dem klinischen Kontext entscheiden über das weitere diagnostische Vorgehen (s. Abb. 5 Langfassung der ESC/ERS Guidelines). Bei jeder schweren PH sollte der sichere Ausschluss chronisch rezidivierender Lungenembolien per bildgebenden Verfahren (Ventilations-/Perfusionsszintigraphie, Dual-Energy-CT) Bestandteil der initialen diagnostischen Abklärung sein.

Zur Bestätigung der Diagnose PH sowie zur ätiologischen Abklärung und Ermittlung des hämodynamischen Schwere-

Tab. 2 Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie gemäß 2022 ESC/ERS-Leitlinien. (Nach [1, 2])	
Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	1.1 Idiopathische PAH 1.1.1 Nicht-Responder in der Vasoreaktivitätstestung 1.1.2 Akute Responder in der Vasoreaktivitätstestung 1.2 Hereditäre PAH ^a 1.3 PAH assoziiert mit Medikamenten/Toxinen ^a 1.4 PAH assoziiert mit 1.4.1 Bindegewebserkrankung 1.4.2 HIV-Infektion 1.4.3 Portaler Hypertonie 1.4.4 Angeborenem Herzfehler 1.4.5 Schistosomiasis 1.5 PAH mit Zeichen venöser/kapillärer (PVOD/PCH) Beteiligung 1.6 Persistierende PH des Neugeborenen
Gruppe 2: Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen	2.1 Herzinsuffizienz 2.1.1 HFpEF 2.1.2 HFrEF/HFmrEF ^b 2.2 Klappenerkrankung 2.3 Kongenitale/erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehend mit postkapillärer PH
Gruppe 3: Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie	3.1 Obstruktive Lungenerkrankung oder Emphysem 3.2 Restriktive Lungenerkrankung 3.3 Lungenerkrankung mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster 3.4 Hypoventilationssyndrom 3.5 Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z. B. große Höhe) 3.6 Pulmonale Entwicklungsstörungen
Gruppe 4: Pulmonale Hypertonie assoziiert mit pulmonal arteriellen Obstruktionen	4.1 Chronisch thromboembolische PH 4.2 Andere pulmonal arterielle Obstruktionen ^c
Gruppe 5: Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus	5.1 Hämatologische Erkrankungen ^d 5.2 Systemische Erkrankungen ^e 5.3 Metabolische Erkrankungen ^f 5.4 Chronische Niereninsuffizienz mit oder ohne Hämodialyse 5.5 Pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie 5.6 Fibrosierende Mediastinitis
^a HIV humanes Immundefizienzvirus, PAH pulmonal arterielle Hypertonie, PCH pulmonale kapilläre Hämangiomasose, PH pulmonale Hypertonie, PVOD pulmonale venookklusive Erkrankung ^b Einige Patienten mit hereditärer PAH oder PAH assoziiert mit Medikamenten und Toxinen können auch akute Responder sein ^c Linksventrikuläre Auswurfraction bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction: ≤ 40%; bei Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Auswurfraction: 41–49% ^d Andere Ursachen für einen Lungenarterienverschluss sind: Sarkome (hoch- oder mittelgradige Sarkome oder Angiosarkome), andere bösartige Tumoren (z. B. Nierenkarzinom, Uteruskarzinom, Keimzell-tumoren des Hodens), nicht bösartige Tumore (z. B. Uterusleiomyom), Arteriitis ohne Bindegewebserkrankung, angeborene pulmonal arterielle Stenosen, Hydatidose ^e Einschließlich hereditärer und erworbener chronischer hämolytischer Anämie und chronischer myeloproliferativer Erkrankungen ^f Einschließlich Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Neurofibromatose Typ 1 ^g Einschließlich Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher	

grades ist eine **Rechtsherzkatheter-Untersuchung** (RHK) erforderlich. Die RHK findet zudem zur Beurteilung des Therapieansprechens und zur Risikostratifizierung bei medikamentöser PAH-Therapie Anwendung.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine PAH (Kollagenose/Sklerodermie, Familien-

angehörige von Patienten mit hereditärer bzw. familiärer Form der PAH) wird ein jährliches echokardiographisches **Scree-ning** empfohlen [1, 2].

Kommentar. Die multimodale diagnostische Abklärung in erfahrener Hand ist für die Einordnung und Klassifikation

einer PH essenziell. Die Interdisziplinarität von fachspezifischer Expertise und Kooperation zwischen Kardiologie und Pneumologie mit ggf. niederschwelliger gegenseitiger Überweisung wurde im diagnostischen Algorithmus verankert. Bei Verdacht auf PAH oder CTEPH sowie bei Hinweisen auf eine schwere PH in Verbindung mit einer Linksherz- oder Lungenerkrankung wird die Vorstellung des Patienten in einem spezialisierten PH-Expertenzentrum empfohlen.

Für die echokardiographische Wahrscheinlichkeit wurde der Grenzwert für die peak-TRV zur Detektion einer PH in den aktualisierten Leitlinien trotz der geänderten hämodynamischen Definition bei > 2,8 m/s belassen. Jedoch wurde das Verhältnis von TAPSE zu systolischem PAP (TAPSE/sPAP-Ratio) als Surrogatparameter für das „RV-PA Coupling“ mit aufgenommen, da es eine sensitivere Detektion einer PH unter Berücksichtigung der aktualisierten hämodynamischen Definition ermöglicht [14].

Im Rahmen der invasiven Evaluation bei PH mittels RHK ist eine komplette Erhebung der kardiopulmonalen Hämodynamik essenziell. Diesbezüglich bieten die Leitlinien detaillierte Empfehlungen zur Durchführung und standardisierten Messung der hämodynamischen Parameter [1, 2]. Die RHK ist anspruchsvoll und sollte nur von Untersuchern durchgeführt werden, die umfangreiche Erfahrungen in der Diagnostik und Therapie der PH besitzen. Neben dem PAP und dem PAWP müssen unter anderem auch das Herzzeitvolumen (HZV) und die gemischt venöse O₂-Sättigung (SvO₂) gemessen und weitere Parameter wie PVR, Schlagvolumenindex (SVI) und pulmonal arterielle Compliance (PAC) errechnet werden.

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH): Risikostratifikation und Therapie

Die PAH ist hämodynamisch durch das Vorliegen einer präkapillären PH (PAPm > 20 mm Hg, PAWP ≤ 15 mm Hg, PVR > 2 WE) charakterisiert und bleibt eine schwerwiegende und bislang nicht heilbare Erkrankung. Die Behandlung von PAH-Patienten darf nicht als alleiniges Ver-

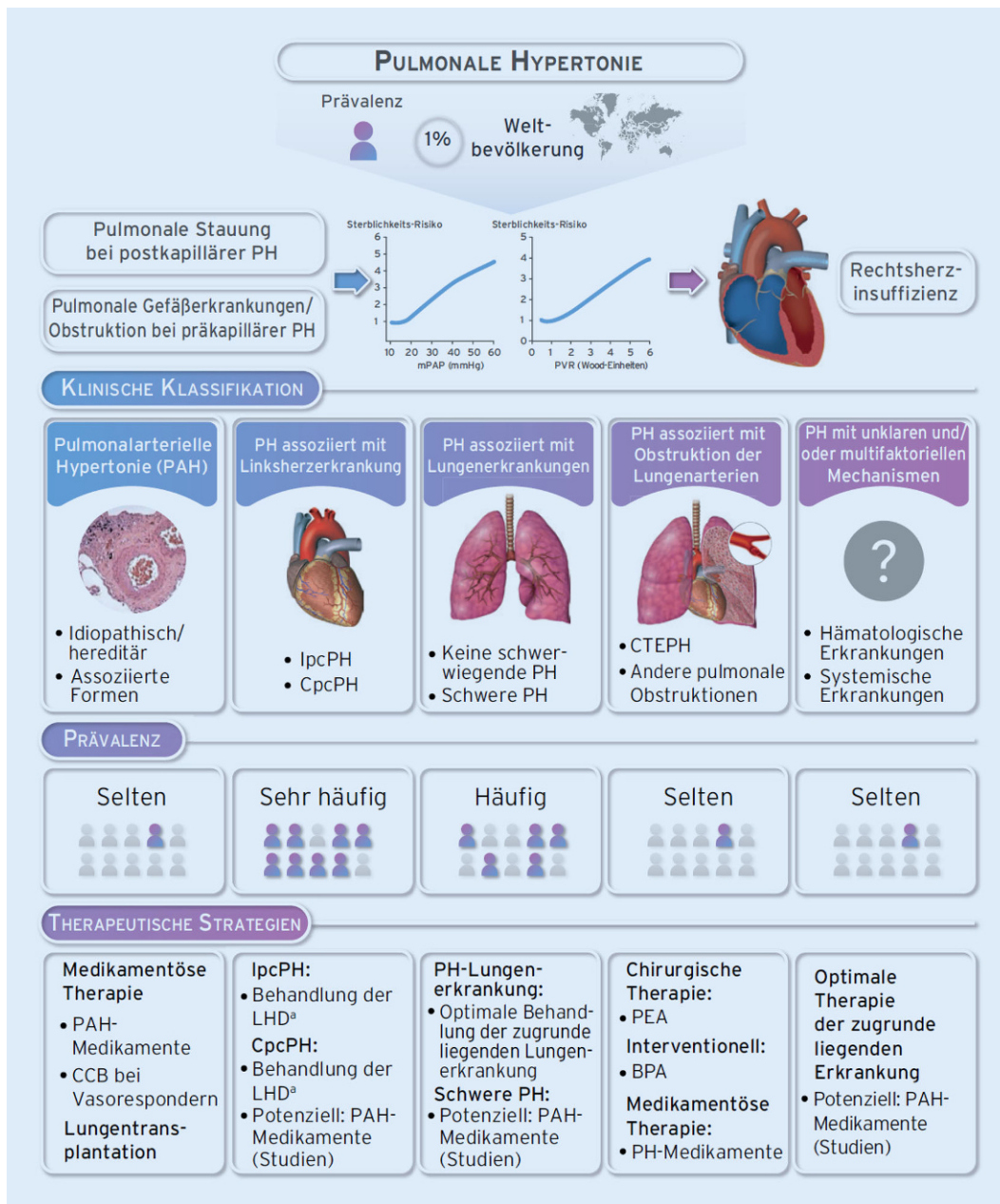


Abb. 1 ◀ Pulmonale Hypertonie – Prävalenz, klinische Bedeutung, Klassifikation und therapeutische Strategien. *BPA* pulmonale Ballonangioplastie, *CCB* Kalziumkanalblocker/Kalziumantagonist, *CTEPH* chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, *CpcPH* kombiniert post- und präkapilläre PH, *lpcPH* isoliert postkapilläre PH („isolated post-capillary PH“), *LHD* Linksherzerkrankung, *PAH* pulmonal arterielle Hypertonie, *PEA* pulmonale Endarteriektomie, *PH* pulmonale Hypertonie; ^aBehandlung der Herzinsuffizienz gemäß den ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz; Behandlung der linksseitigen Herzklappenerkrankung gemäß den ESC/European Association for Cardio-Thoracic Surgery Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. (Modifiziert nach [1, 2] mit freundl. Genehmigung von © ESC und ERS 2022. All Rights Reserved)

schreiben von Medikamenten betrachtet werden. Vielmehr handelt es sich um eine komplexe Behandlungsstrategie, die eine Erstbeurteilung des Schweregrads sowie die anschließende Beurteilung des Therapieansprechens einschließt. Hierfür bieten die ESC/ERS-Leitlinien Strategien zur multimodalen, strukturierten Risikostatifkation. Die Behandlung umfasst Allgemeinmaßnahmen und supportive Therapien, die Behandlung von vasoaktiven Patienten mit hoch dosierten Kalziumantagonisten sowie den Einsatz gezielter PAH-Medikamente im Rahmen risikoadaptierter Therapiestrategien unter

Berücksichtigung der Phänotypisierung der Patienten (▣ **Abb. 3**). Ultima Ratio bleibt die Lungentransplantation.

Supportive Therapien – Diese umfassen z. B. supervidiertes körperliches Training in spezialisierten Einrichtungen (I-A), Diuretika (I-C), Sauerstofflangzeittherapie (wenn $p_{aO_2} < 60$ mm Hg; I-C), Immunisierung gegen SARS-CoV-2, Influenza und Pneumokokken (I-C), psychosoziale Unterstützung (I-C) und Ausgleich eines Eisenmangels mit Anämie (I-C)/eines Eisenmangels ohne Anämie (IIb-C). Eine Antikoagulation wird bei PAH nicht mehr generell

empfohlen, kann jedoch im Einzelfall erwogen werden (IIb-C).

Vasoreaktivitätstest und „akute Vasoresponder“ – Die Leitlinien empfehlen eine Vasoreaktivitätstestung im Rahmen der diagnostischen RHK ausdrücklich nur noch bei Patienten mit vermuteter IPAH und verwandten Formen [1, 2]. Als Testsubstanzen werden in Deutschland überwiegend inhalatives Stickstoffmonoxid (NO; 10–20 ppm) oder inhalatives Iloprost (5–10 µg inhalativ) eingesetzt. Die „Responder“-Kriterien für ein positives Ansprechen (Reduktion des PAPm um ≥ 10 mm Hg und auf ≤ 40 mm Hg, ohne Abfall des Herzzeitvo-

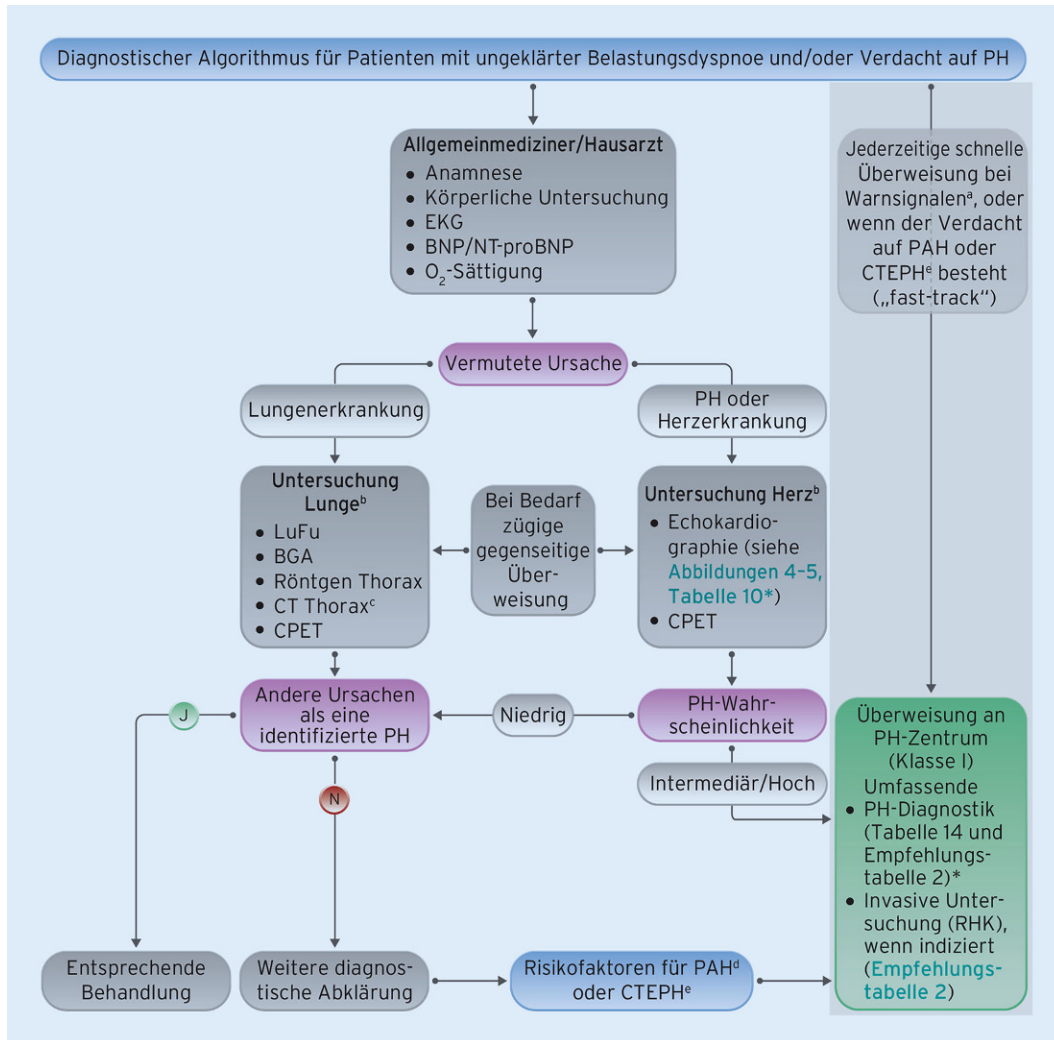


Abb. 2 ▲ Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf eine PH oder bei anderweitig nicht erklärbarer Dyspnoesympomatik; gemäß 2022 ESC/ERS-Leitlinien. BGA Blutgasanalyse, BNP B-Typ natriuretisches Peptid, CPET Spiroergometrie („cardiopulmonary exercise testing“), CT Computertomographie, CTEPH chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, EKG Elektrokardiogramm, HIV humanes Immundefizienzvirus, J Ja, LE Lungenembolie, LuFu Lungenfunktionstest, N Nein, NT-proBNP N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid, PAH pulmonale arterielle Hypertonie, PH pulmonale Hypertonie; *Empfehlungstabelle 2 in der Langfassung der ESC/ERS Guidelines, Tab. 10 in der Langfassung der ESC/ERS Guidelines, Tab. 8 in der Pocket-Leitlinie, Tab. 14 in der Langfassung der ESC/ERS Guidelines. ^aWarnzeichen sind u. a. rasches Fortschreiten der Symptome, stark verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, Präsynkopen oder Synkopen bei leichter Anstrengung, Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. ^bLungen- und Herzuntersuchung durch einen Facharzt gemäß den örtlichen Gegebenheiten. ^cWenn indiziert; bei Verdacht auf PH wird eine CT-Pulmonalisangiographie empfohlen. ^dEinschließlich Bindegewebserkrankungen (insbesondere systemische Sklerose), portale Hypertension, HIV-Infektion, PAH in der Familienanamnese. ^eAnamnese von LE, permanenten intravaskulären Devices, entzündlichen Darmerkrankungen, essenzieller Thrombozythämie, Splenektomie, hoch dosierter Schilddrüsenhormonsubstitution und Malignomen. (Modifiziert nach [1, 2] mit freundl. Genehmigung von © ESC und ERS 2022. All Rights Reserved)

lumens) werden bei ca. 5–10% der Patienten erreicht [1, 2]. Die Testung dient der Identifizierung von Patienten, die effektiv und sicher mit hoch dosierten Kalziumantagonisten behandelt werden können. Unter einer solchen Therapie muss eine konsequente klinische und hämodynamische Reevaluation erfolgen. Ziel ist ein klinisches Stadium WHO Funktionsklasse I

oder II und eine (nahezu) Normalisierung der Hämodynamik. Wird dies innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate nicht erreicht, so sollte eine Therapieeskalation mit gezielten PAH-Medikamenten erwogen werden.

Risikostratifikation und Therapiealgorithmus – Der evidenzbasierte Therapiealgorithmus empfiehlt für Patienten, welche die Vaso-responderkriterien nicht

erfüllen und keine relevanten Komorbiditäten aufweisen, ein risikoadaptiertes Vorgehen (Abb. 3). Zur Beurteilung des Schweregrades, der Krankheitsprogression und des individuellen Mortalitätsrisikos ist eine umfassende Bewertung unter Einsatz komplementärer Untersuchungsverfahren erforderlich, da keine Variable vorliegt, die isoliert angewendet ausrei-

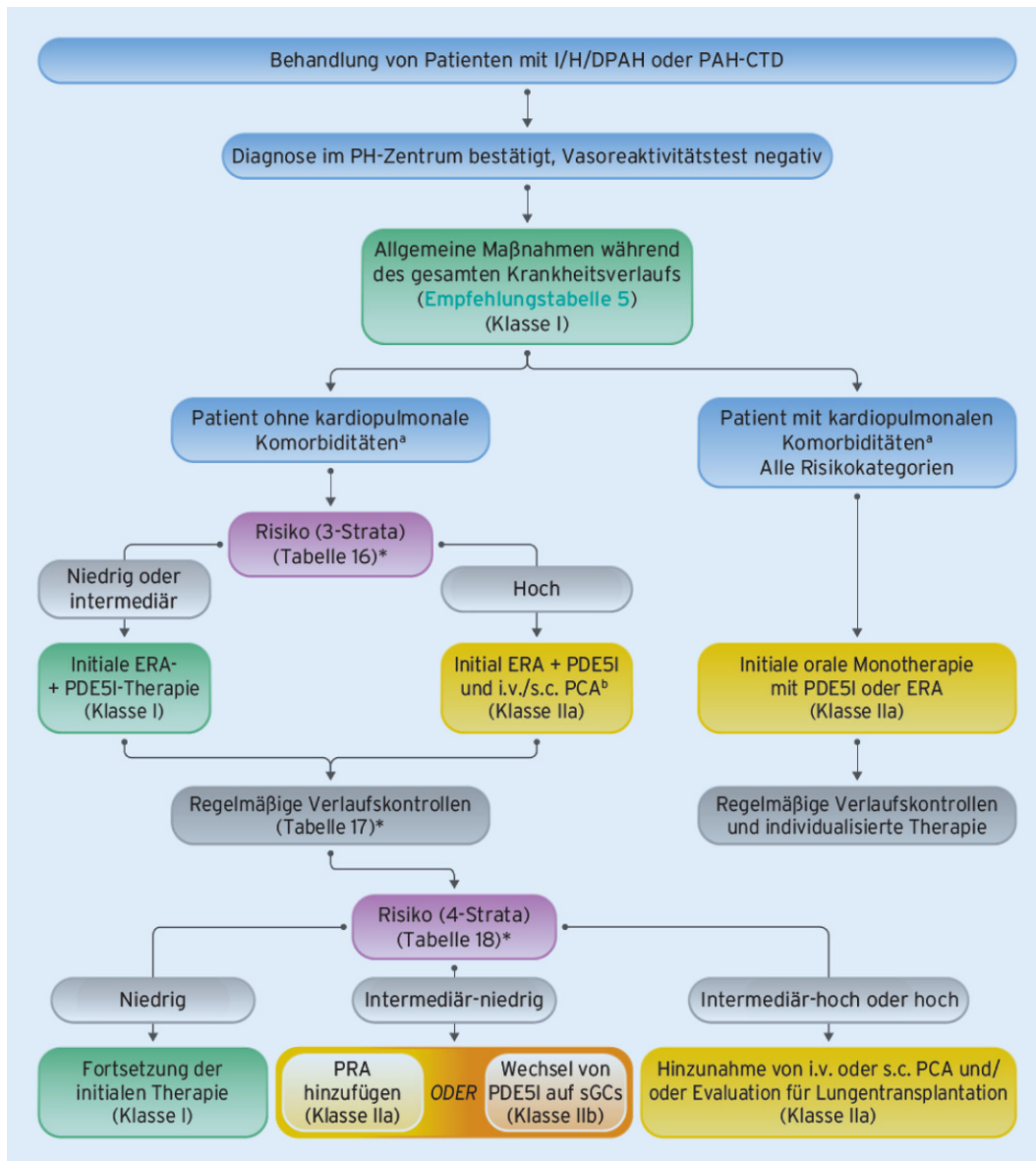


Abb. 3 ▲ Evidenzbasierter Algorithmus zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) für Patienten mit idiopathischer, hereditärer, Medikamenten-assoziiertes und durch Bindegewebskrankungen bedingter PAH. *DLCO* Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, *ERA* Endothelin-Rezeptor-Antagonist, *I/H/D-PAH* idiopathische, hereditäre oder Medikamenten-assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie, *i.v.* intravenös, *PAH-CTD* pulmonal arterielle Hypertonie assoziiert mit Bindegewebskrankung, *PCA* Prostazyklinanaloga, *PDE5i* Phosphodiesterase-5-Inhibitor, *PH* pulmonale Hypertonie, *PRA* Prostazyklin-Rezeptor-Agonist, *s.c.* subkutan, *sGCs* löslicher Guanylatzyklasestimulator („soluble guanylate cyclase stimulator“); * Tab. 16 in der Langfassung der ESC/ERS-Leitlinien, Tab. 12 in der Pocket-Leitlinie, Tab. 17 in der Langfassung der ESC/ERS-Leitlinien, Tab. 14 in der Pocket-Leitlinie, Tab. 18 in der Langfassung der ESC/ERS-Leitlinien, Tab. 13 in der Pocket-Leitlinie; ^aKardiopulmonale Komorbiditäten sind Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion verbunden sind und zu denen Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankungen gehören; pulmonale Komorbiditäten können Anzeichen einer leichten parenchymatösen Lungenerkrankung umfassen und sind häufig mit einer niedrigen DLCO (< 45 % des Sollwertes) verbunden, ^bintravenöses Epoprostenol oder intravenöses/subkutanes Treprostinil. (Modifiziert nach [1, 2] mit freundl. Genehmigung von © ESC und ERS 2022. All Rights Reserved)

chend Informationen liefern kann. Die Bewertung sollte stets durch die integrative Beurteilung verschiedener Parameter erfolgen und ist hilfreich zur prognostischen Einschätzung sowie für Therapieentscheidungen. In Deutschland stehen

zur *gezielten PAH-Therapie* mittlerweile zahlreiche Medikamente aus verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung. Diese umfassen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA; Ambrisentan, Bosentan, Macitentan), Phosphodiesterase-5

Inhibitoren (PDE5i; Sildenafil, Tadalafil), sGC-Stimulatoren (Riociguat) sowie Prostazyklinanaloga (Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil) und Prostazyklinrezeptoragonisten (PRA: Selexipag).

Bei Diagnosestellung erfolgt zur Prognoseabschätzung und zur Festlegung der initialen Therapiestrategie eine multimodale **Risikostratifikation** und basierend auf der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität die Untergliederung in „niedriges“ (< 5%), „intermediäres“ (5–20%) oder „hohes“ (> 20%) Mortalitätsrisiko (3-Strata Modell; s. Tab. 16 Langfassung der ESC/ERS Guidelines). Für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Mortalitätsrisiko wird eine initiale duale orale Kombinationstherapie aus PDE5i und ERA empfohlen (I-B) [1, 2]. Bei Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko sollte eine initiale Kombinationstherapie inklusive parenteraler Prostanoid-Therapie erwogen werden (IIa-C) (■ Abb. 3).

Eine optimierte Behandlungsstrategie sollte unter Berücksichtigung der 4-Strata Risikostratifikation (s. Tab. 16 Langfassung der ESC/ERS Guidelines) bereits frühzeitig während der Verlaufskontrollen angestrebt werden. Bei Patienten mit niedrigem Risiko unter Therapie sollte meist ein Fortführen der bestehenden Behandlungsstrategie favorisiert werden (I-C) (■ Abb. 3). Für Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko sollte bzw. kann die Therapieerweiterung um den PRA Selexipag (GRIPHON-Studie) (IIa-B) oder ein Wechsel von PDE5i auf den sGC-Stimulator Riociguat (REPLACE-Studie) (IIb-B) erwogen werden [15, 16]. Geeignete Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Risiko sollten aufgrund des erheblichen Mortalitätsrisikos einer parenteralen Prostanoid-Therapie zugeführt werden (IIa-C). Zeigt sich unter maximaler Therapie ein Krankheitsprogress, so sollten die Patienten rechtzeitig bezüglich einer Lungentransplantation evaluiert werden. Zu speziellen Aspekten bei einzelnen PAH-Subformen (z. B. PAH bei Bindegewebserkrankungen, PAH bei angeborenen Herzfehlern, HIV-assoziierte PAH, portopulmonale Hypertonie, PVOD, pädiatrische Patienten) wird auf die Originalleitlinien verwiesen [1, 2].

Kommentar. Für PAH-Patienten wird eine regelmäßige Beurteilung in PH-Experten-Zentren nachdrücklich empfohlen. Das in der letzten Version der ESC/ERS-Leitlinien (2015) präsentierte 3-Strata-Modell zur Risikostratifikation wurde mittlerweile in mehreren großen Registern validiert

[17–19]. Die Daten zur erwarteten 1-Jahres-Mortalität mussten für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko nach oben korrigiert werden. Aufgrund neuer Studiendaten wurde es nun um einige prognostisch relevante Parameter (Echo: TAPSE/sPAP-Ratio, cMRI: RV-Parameter, RHK: Schlagvolumenindex) erweitert. Eine aktuelle Studie hat den Stellenwert der TAPSE/sPAP-Ratio für die Risikostratifikation bei PAH und die in den Leitlinien genannten Grenzwerte bestätigt [20].

Die Einführung des 4-Strata-Modells zur Risikostratifikation ist eine wesentliche Neuerung in den aktualisierten Leitlinien. Unter Verwendung des 3-Strata-Modells hat sich gezeigt, dass unter Therapie der weitaus größte Teil (60–70%) der Patienten in der intermediären Risikogruppe verblieb. Basierend auf Daten des COMPERA-Registers und einer externen Validierung durch das französische PH-Register [21, 22] wurde daher unter Berücksichtigung von WHO-funktionaler Klasse, 6-min-Gehstrecke und NT-proBNP eine weitere Untergliederung in „intermediär-niedrig“ und „intermediär-hoch“ etabliert (4-Strata). Die Leitlinien empfehlen für die frühe Reevaluierung und Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen die Verwendung dieses 4-Strata-Modells [1, 2]. Für Therapieentscheidungen kann die Berücksichtigung weiterer Untersuchungsmethoden inklusive Echokardiographie, Rechtsherzkatheter und Spiroergometrie sinnvoll sein.

Für die initiale Kombinationstherapie mit einem ERA und einem PDE5i konnten bei therapienaiven Patienten eine deutlich niedrigere Rate an Morbiditäts-/Mortalitätsereignissen im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie sowie eine deutliche Reduktion des PVR (~50%) gezeigt werden [23, 24]. Eine orale „Upfront Triple“-Kombinationstherapie unter Einbeziehung des PRA Selexipag wird aufgrund der Ergebnisse der TRITON-Studie nicht empfohlen (III-B) [24]. Das in den Leitlinien erwähnte inhalative oder orale Treprostinil ist in Deutschland nicht zugelassen. Es ist zu erwarten, dass sich die Behandlung der PAH durch die Einführung neuer Therapien wie des Activin-Signaling-Inhibitors Sotatercept zukünftig verändern wird [25].

„PAH mit Komorbiditäten“ – Eine Neuerung in den 2022 Leitlinien ist die Herausstellung der Patienten mit „PAH mit Komorbiditäten“. Registeranalysen konnten belegen, dass diese häufig älteren Patienten mit multiplen kardiopulmonalen Komorbiditäten den in Deutschland vorherrschenden Phänotyp darstellen [26, 27]. Hierbei wird zwischen einem „pulmonalen Phänotyp“ (Raucheranamnese, niedrige Diffusionskapazität der Lunge; Ähnlichkeit zu Gruppe 3-PH) und einem „kardialen Phänotyp“ mit Risikofaktoren für eine diastolische LV-Dysfunktion (Hypertonie, Diabetes, Adipositas, koronare Herzkrankheit) unterschieden [27–29]. Diese Patienten, die im klinischen Alltag de facto den weitaus größten Teil der mit PAH diagnostizierten Patienten darstellen, sind in klinischen Studien zu PAH-Therapien insbesondere zu initialer Kombinationstherapie unterrepräsentiert und weisen zudem eine eingeschränkte Verträglichkeit solcher Therapien auf. Die ESC/ERS-Leitlinien empfehlen daher, dass bei solchen Patienten unabhängig von dem Risikostatus eine initiale Monotherapie mit PDE5i (in Deutschland bevorzugt eingesetzt) oder ERA erwogen werden sollte (IIa-C) [1, 2]. Zudem werden engmaschige Verlaufskontrollen mit Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit (Flüssigkeitsretention, Hypoxämie) empfohlen. Die weitere Therapie erfolgt auf individueller Basis, wobei je nach Phänotyp und initialem Therapieansprechen eine Eskalation erwogen werden kann (IIb-C) (■ Abb. 3).

Kommentar. Es besteht für diese Patienten eine eingeschränkte Evidenzlage bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit gezielter PAH-Therapien. Therapieentscheidungen bei den meist älteren Patienten, die pulmonale oder kardiale Komorbiditäten aufweisen, sind komplex und sollten in PH-Zentren getroffen werden. Post-hoc-Analysen der AMBITION- und GRIPHON-Studien sowie Registerdaten (COMPERA) zeigten jedoch, dass solche Patienten auch von PAH-Therapien profitieren, wenn auch in geringerem Ausmaß [26, 30, 31]. Aktuelle Daten des COMPERA-Registers zeigen unter Verwendung der 4-Strata-Risikostratifikation ebenfalls, dass Patienten mit „PAH

mit Komorbiditäten“ (kardialer Phänotyp) von einer gezielten PAH-Therapie profitieren, jedoch deutlich schlechtere Ausgangswerte aufweisen und daher nicht die Schwellenwerte erreichen, die ein niedriges Risiko determinieren. Allerdings stellt „intermediär-niedriges Risiko“ ein realistisches und prognostisch bedeutsames Therapieziel bei diesen Patienten dar [26], sodass die Risikostratifikation auch in diesem Kontext sinnvoll sein kann.

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen

Die PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen (PH-LHD; s. ■ Tab. 2) stellt die häufigste PH-Form dar (65–80 % der PH-Fälle) [1, 2]. Häodynamisch besteht eine postkapilläre PH. Pathophysiologisch resultiert die PH primär aus einer Rückwärtsübertragung erhöhter linkskardialer Füllungsdrücke in die pulmonale Strombahn, jedoch auch aus weiteren pathophysiologischen Veränderungen inklusive pulmonaler Vasokonstriktion, Permeabilitätsstörung und vaskulärem Remodeling [32, 33]. Unter den erhobenen hämodynamischen Parametern besitzt der PVR bei Patienten mit Linksherzerkrankung die stärkste prognostische Aussagekraft [11]. Daher wird in den Leitlinien anhand des PVR zwischen IpcPH (PVR ≤ 2 WE) und CpcPH (PVR > 2 WE) differenziert. Der diastolische Druckgradient (DPG) wird nicht mehr zur Differenzierung zwischen IpcPH und CpcPH berücksichtigt ([1, 2]; s. ■ Tab. 1). Eine „schwere präkapilläre Komponente“ wird über einen PVR > 5 WE definiert [1, 2]. Unabhängig von der Ursache besitzt eine PH oder rechtsventrikuläre Dysfunktion prognostische Bedeutung.

Die primäre Behandlungsstrategie bei PH Gruppe 2 ist eine optimierte Therapie der Linksherzerkrankung nach entsprechenden Leitlinien [34, 35]. Eine PH sollte erst nachfolgend quantitativ evaluiert werden (I-A). Der Einsatz gezielter PAH-Medikamente bei PH-LHD wird in den ESC/ERS-Leitlinien grundsätzlich nicht empfohlen (III-A), insbesondere nicht für Patienten mit IpcPH [1, 2]. Für ERA zeigte sich wiederholt eine schlechte Verträglichkeit bei Patienten mit LHD und PH [36, 37]. Auch PDE5i sollten bei IpcPH nicht verordnet werden

[38]. Aufgrund der aktuell nicht ausreichenden Evidenzlage sprechen die Leitlinien keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von PDE5i bei HFpEF-CpcPH aus. Jedoch werden bei Patienten mit PH-LHD und schwerer präkapillärer Komponente die Überweisung an ein PH-Expertenzentrum sowie ein individuelles therapeutisches Vorgehen empfohlen (I-C).

Kommentar. Bei Patienten mit LHD (insbesondere HFpEF) und CpcPH kann die Differenzierung zwischen einer PH infolge der HFpEF oder einer PAH zusätzlich zu einer HFpEF schwierig sein. Diese Abklärung sowie die Entscheidung hinsichtlich einer gezielten Therapie ist Aufgabe spezialisierter Zentren. Steht bei CpcPH und schwerer präkapillärer Komponente (z. B. PVR > 5 WE) die PH im Vordergrund der Erkrankung, so kann ein Therapieversuch gerechtfertigt sein [39] (präferenziell mit Einschluss in randomisierte klinische Studien).

Daten aus randomisierten Studien mit implantierbaren PAP-Druckensoren (z. B. Cardio-MEMS) untermauern die klinische Bedeutung des PAP bei Herzinsuffizienz, da ein kontinuierliches Monitoring zur Kontrolle des PAP (in diesem Kontext als Surrogatparameter für den linksseitigen Füllungsdruck) die zeitgerechte Optimierung der Herzinsuffizienztherapie und Volumenkontrolle ermöglicht und die Hospitalisierungsrate substanzial vermindern kann [40–42]. Eine Subgruppenanalyse der MEMS-HF-Studie impliziert, dass das Konzept der PAP-gesteuerten Therapie unabhängig vom Typ der PH (IpcPH, CpcPH) funktioniert [43].

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen

Eine PH tritt häufig sowohl bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) als auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen sowie bei kombinierter Lungenfibrose und -emphysem (CPFE) auf [44]. Diese ist jedoch meist nur milde ausgeprägt. Eine „schwere PH“ wird in diesem Kontext nun durch eine präkapilläre PH mit einem PVR > 5 WE definiert [1, 2]. Registerdaten zeigen, dass ab diesem Schwellenwert sowohl bei interstitieller als auch bei obstruktiver

Lungenerkrankung eine deutlich erhöhte Mortalität besteht [45–47]. Dies ersetzt die seitherige Definition durch die „National Emphysema Treatment Trial“(NETT)-Kriterien. Eine „schwere PH“, welche meist mit einer zirkulatorischen Limitation einhergeht [48], tritt bei 5–10 % der Patienten mit chronischer Lungenerkrankung auf.

Die primäre Behandlungsstrategie besteht auch hier in einer optimierten Behandlung der zugrunde liegenden Lungenerkrankung. Die Charakterisierung der Lungenerkrankung erfolgt mittels Spirometrie, bildgebender Diagnostik (CT) sowie Ermittlung der Diffusionskapazität der Lunge. Nach den aktualisierten Leitlinienempfehlungen kann bei Patienten mit „schwerer PH“ (PVR > 5 WE) eine Therapie mit PDE5i (IIb-C) oder mit inhalativem Treprostinil (IIb-B) erwogen werden [1, 2]. Ambrisentan (bei idiopathischer Lungenfibrose [IPF]) und Riociguat (bei idiopathischer interstitieller Pneumonie [IIP] [49]) sind bei PH im Kontext von Lungenerkrankungen hingegen kontraindiziert (III-B) [1, 2].

Kommentar. Mit inhalativem Treprostinil besteht erstmals eine Behandlungsoption bei Gruppe 3-PH. Die Empfehlung stützt sich auf die Daten der INCREASE-Studie, in der bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung ein positiver Effekt auf die Belastungstoleranz und weitere Parameter gezeigt werden konnte [50]. Bislang ist inhalatives Treprostinil in Deutschland allerdings nicht zugelassen.

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die CTEPH tritt als Folge chronisch rezidivierender Lungenembolien (LE) auf, die häufig unbemerkt bleiben bzw. anamnestisch nicht bekannt sind [51, 52]. Aufgrund der prognostischen Bedeutung und der therapeutischen Konsequenzen kommt der Detektion bzw. dem sicheren Ausschluss einer CTEPH im Rahmen der Erstdiagnostik einer PH besondere Bedeutung zu. Die ESC/ERS-Leitlinien bieten daher spezielle diagnostische und therapeutische Algorithmen für die CTEPH [1, 2]. Zur Detektion entsprechender Läsionen wird eine Perfusionsbildgebung (Ventilations/

Perfusions-Szintigraphie, Dual-Energy-CT (DECT)) empfohlen (s. Abb. 13 Langfassung der ESC/ERS Guidelines). Ergeben sich Hinweise auf Perfusionsdefekte, so ist zur weiterführenden Diagnostik und Therapieplanung die selektive Pulmonalisangiographie indiziert. In Übereinstimmung mit den ESC-Leitlinien zur LE [53] wird eine strukturierte Nachsorge nach LE mit konsequenter Abklärung von Patienten mit persistierender Symptomatik und/oder Rechtsherzbelastungszeichen empfohlen [1, 2].

Die Therapie der CTEPH verfolgt einen multimodalen Ansatz (s. Abb. 14 und 15 Langfassung der ESC/ERS Guidelines): Hier stehen operative (Pulmonalisendariektomie [PEA]), interventionelle (pulmonale Ballonangioplastie [BPA]) sowie medikamentöse Therapien (Riociguat) zur Verfügung. Entscheidungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens sollten in einem multidisziplinärem Team (MDT) getroffen werden [1, 2]. Grundsätzlich ist bei Patienten mit CTEPH eine lebenslange Antikoagulation indiziert (I-C). Primäre Therapieoption bleibt die PEA (I-B). Bei inoperablen Fällen oder bei persistierender/rezidivierender PH nach PEA besteht in der Regel die Indikation zur medikamentösen Therapie mit Riociguat (I-B) oder Treprostinil s.c. (IIb-B). Ein zusätzlicher Off-label-Gebrauch anderer PAH-Medikamente kann bei symptomatischen Patienten mit persistierender/rezidivierender PH nach PEA oder inoperabler CTEPH nach Ausschöpfung der etablierten Behandlungsoptionen erwogen werden (IIb-B). Der Stellenwert der BPA wurde aufgrund deutlich erweiterter Erfahrungen und einer verbesserten Evidenzlage heraufgestuft (I-B). Unabhängig von dem gewählten primären Therapieansatz sollten konsequente Verlaufskontrollen erfolgen, sodass das multimodale Therapieprinzip im Intervall ausgeschöpft werden kann.

Kommentar. *Nach den Empfehlungen der ESC/ERS-Leitlinien sollte bei Patienten mit inoperabler CTEPH ein sequenzielles Vorgehen mit medikamentöser Therapie (Riociguat) vor BPA erwogen werden, da aktuelle Daten der RACE-Studien zeigten, dass sich durch diese therapeutischen Modalitäten additive Effekte erzielen lassen, wobei die Komplikations-*

rate der BPA bei bereits medikamentös vorbehandelten Patienten deutlich niedriger war [54]. Dennoch birgt die BPA die Gefahr schwerwiegender Komplikationen, sodass diese Prozedur ausschließlich in Zentren mit spezieller Expertise auf diesem Gebiet durchgeführt werden sollte.

Die ESC/ERS-Leitlinien führen den neuen Begriff einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Erkrankung („chronic thromboembolic pulmonary disease“ [CTEPD]) ein, der Folgeerscheinung einer LE mit und ohne PH zusammenfasst. Die CTEPH ist somit eine Untergruppe der CTEPD [1, 2]. Die klinische Bedeutung von Residuen nach LE auch ohne PH wurde kürzlich in der FOCUS-Studie untermauert [55]. Hier zeigte sich für die CTEPH eine relativ niedrige kumulative 2-Jahres-Inzidenz nach LE (2,3%), während ein weitaus größerer Teil (16,0%) ein „post pulmonary embolism impairment“ (PPEI; persistierende Symptomatik und pathologische Veränderungen) aufwies, welches mit einem schlechteren Outcome assoziiert war. Bei ausgewählten symptomatischen Patienten mit CTEPD ohne PH sollte eine PEA oder BPA erwogen werden (IIa-C) [1, 2].

Definition eines PH-Experten-zentrums

Aufgrund der Komplexität der PH empfehlen die ESC/ERS-Leitlinien nachdrücklich die Versorgung von PH-Patienten durch spezialisierte Expertenzentren und bieten zugleich Kriterien für die erforderlichen Strukturen und Kompetenzen solcher Zentren. Hierdurch soll gewährleistet werden, dass die Diagnostik und klinische Klassifikation einer PH sowie die häufig komplexen Therapieentscheidungen mit der notwendigen Erfahrung und Expertise getroffen werden können. In den Leitlinien werden zur Definition eines PH-Zentrums u. a. folgende Kriterien genannt:

- Versorgung durch ein multidisziplinäres Team (MDT) aus verschiedenen Fachgebieten (Kardiologe, Pneumologe, Rheumatologe, spezialisierte Pflegekraft, Radiologe, psychologische und sozialmedizinische Unterstützung, entsprechende Bereitschaftsdienste),

- etablierte Kooperationen und rasche Überweisungsstrukturen zu anderen Dienstleistern (z. B. genetische Beratung, PEA/BPA, Lungentransplantation, Experten für angeborene Herzfehler bei Erwachsenen),
- Führen eines Patientenregisters,
- Zusammenarbeit mit Patientenverbänden,
- Betreuung einer ausreichenden Anzahl von Patienten, um die Expertise aufrechtzuerhalten (mindestens 50 Patienten mit PAH oder CTEPH; mindestens 2 Neuzuweisungen pro Monat mit dokumentierter PAH oder CTEPH),
- Teilnahme an klinischer Forschung (inklusive Phase-II- und Phase-III-Studien).

Kommentar. *Die genannten Empfehlungen für PH-Zentren decken sich weitgehend mit den Kriterien zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die in den Leitlinien genannten Empfehlungen inklusive der genannten Mindestzahlen und der Anforderungen für ein MDT sind sinnvoll, um der Komplexität der PH (insbesondere der PAH und CTEPH) gerecht zu werden. Im klinischen Alltag sind wesentliche Aspekte in mehrerer Hinsicht zu berücksichtigen: (i) nicht indikationsgerechter Einsatz von teuren und mit Nebenwirkungen behafteten PAH-Therapien bei Patienten, die zwar eine PH, jedoch keine PAH aufweisen; (ii) die nicht leitliniengerechte Behandlung von Patienten mit PAH (heutzutage viele Möglichkeiten, komplexe Therapieentscheidungen, s. Therapiealgorithmus); (iii) die korrekte Durchführung und Interpretation hämodynamischer Messungen per RHK. Ziel ist es daher, die differenzialdiagnostische Abklärung und den indikationsgerechten Einsatz von gezielten PAH-Medikamenten auf bestmöglichem Niveau zu gewährleisten. Die Behandlung zugrunde liegender Ursachen bei sekundären Formen der PH (etwa bei Linksherz- oder Lungenerkrankungen) sollte in entsprechenden Fachabteilungen erfolgen.*

In Deutschland bieten sowohl der Patientenverein „pulmonale hypertonie e. V.“ (www.phev.de); E-Mail: info@phev.de) als auch die Pulmonale Hypertonie Selbst-

hilfe (www.pulmonale-hypertonie-selbsthilfe.de); E-Mail: kontakt@pulmonale-hypertonie-selbsthilfe.de) wertvolle Informationen für Patienten und Behandler an.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Stephan Rosenkranz

Klinik III für Innere Medizin, Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Herzzentrum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50935 Köln, Deutschland
stephan.rosenkranz@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org> bei der entsprechenden Publikation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al (2022) ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 43:3618–3731
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al (2023) ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 61(1):2200879
- Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G (2019) An overview of the 6th world symposium on pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53(1):1802148
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL 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 (AEPIC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016(37):67–119
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al (2016) 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 (AEPIC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* (37):67–119
- Maron BA, Hess E, Maddox TM et al (2016) Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation* 133:1240–1248
- Maron BA, Brittain EL, Hess E et al (2020) Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 8:873–884
- Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G et al (2022) Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J* 60(4):2103181
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34:888–894
- Rosenkranz S, Diller GP, Dumitrescu D et al (2019) Häodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie: Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 144:1367–1372
- Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M et al (2018) Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 3:298–306
- Hoeper MM, Humbert M, Souza R et al (2016) A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 4:306–322
- Rosenkranz S, Howard LS, Gombert-Maitland M, Hoeper MM (2020) Systemic consequences of pulmonary hypertension and right heart failure. *Circulation* 141:678–693
- Huston JH, Maron BA, French J et al (2019) Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol* 4:1112–1121
- Sitbon O, Channick R, Chin KM et al (2015) GRIPHON Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 373:2522–2533
- Hoeper MM, Ghofrani HA, Al-Hiti H et al (2021) REPLACE investigators. Switching from phosphodiesterase-5 inhibitors to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the REPLACE study. *Lancet Respir Med* 9:573–584
- Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C et al (2018) A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 39:4175–4181
- Hoeper MM, Kramer T, Pan Z et al (2017) Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 50(2):1700740
- Boucly A, Weatherald J, Savale L et al (2017) Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 50(2):1700889
- Fauvel C, Raitiere O, Boucly A et al (2022) Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment. *J Heart Lung Transplant* 41:1761–1772
- Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM et al (2021) COMPERA 2.0: A refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 4:2102311
- Boucly A, Weatherald J, Savale L et al (2022) External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 59(6):2102419
- Galiè N, Barbera JA, Frost A et al (2015) Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 379:834–844
- Chin K, Sitbon O, Doelberg M et al (2021) Three-versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 78:1393–1403
- Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA et al (2023) STELLAR trial investigators. A phase 3 trial of sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 388:1478–1490
- Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG et al (2023) Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant* 42:102–114
- Hoeper MM, Pausch C, Grünig E et al (2020) Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 39:1435–1444
- Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C et al (2022) Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 10:937–948
- Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JSR et al (2016) Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 68:368–378
- McLaughlin VV, Vachiery JL, Oudiz R et al (2019) Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 38:1286–1295
- Rosenkranz S, Channick R, Chin KM et al (2022) Impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 24:205–214
- Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R et al (2016) Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 37:942–954
- Guazzi M, Naeije R (2017) Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 69:1718–1734
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al (2021) ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 43:561–632
- Vachiery JL, Delcroix M, Al Hiti H et al (2018) Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 51(2):1701886
- Shah SJ, Bonderman D, Borlaug BA et al (2022) SERENADE Investigators. A study to evaluate whether macitentan is an effective and safe treatment for patients with heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease (SERENADE). *HFA Heart Fail*
- Hoendermis E, Liu LCY, Hummel YM et al (2015) Effects of sildenafil on invasive hemodynamics and exercise capacity in heart failure patients

- with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 36:2565–2573
39. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD (2011) Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 124:164–174
 40. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC et al (2016) CHAMPION trial study group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 387:453–461
 41. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS et al (2021) Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 398:991–1001
 42. Brugs JJ, Radhoe SP, Clephas PRD et al (2023) Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet* 401(10394):2113–2123
 43. Alßmus B, Angermann CE, Alkhout B et al (2022) Treatment response to heart failure management guided by remote pulmonary-artery-pressure-monitoring depends on presence and severity of pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 24:2320–2330
 44. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP et al (2019) Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 53(1):1801914
 45. Zeder K, Avian A, Bachmaier G et al (2021) Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 58(2):2100944
 46. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G et al (2022) Severe pulmonary hypertension in COPD: Impact on survival and diagnostic approach. *Chest* 162:202–212
 47. Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C et al (2021) Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 58(2):2101483
 48. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P et al (2012) Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 142:1166–1174
 49. Nathan SD, Behr J, Collard HR et al (2019) Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 7:780–790
 50. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T et al (2021) Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 384:325–334
 51. Kim NH, Delcroix M, Jais X et al (2019) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53(1):1801915
 52. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D et al (2021) ERS statement on chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 57(6):2002828
 53. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al (2019) ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020(41):543–603
 54. Jais X, Brenot P, Bouvaist H et al (2022) Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial

Commentary on the guidelines (2022) of the ESC/ERS on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension (PH) is a frequent condition occurring in approximately 1% of the global population, which is associated with considerable morbidity and mortality, irrespective of the underlying cause. The pathophysiology is complex and may involve several organ systems, requiring a multidisciplinary approach to management. The updated 2022 guidelines of the *European Society of Cardiology* (ESC) and the *European Respiratory Society* (ERS) on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension provide numerous substantial modifications and emphasize the relevance of the clinical classification of PH (groups 1–5) and a thorough differential diagnostic work-up as the therapeutic strategies for the various forms of PH are fundamentally different. Important changes include: (i) modified hemodynamic definitions of PH (general definition, precapillary vs. postcapillary PH, isolated postcapillary PH, IpcPH, combined postcapillary and precapillary PH, CpcPH), (ii) diagnostic approach including a refurbished diagnostic algorithm and specific recommendations for echocardiography and right heart catheterization, (iii) innovations on the management of pulmonary arterial hypertension (PAH; group 1) with a newly structured treatment algorithm, modified risk stratification (3 strata, 4 strata) and consideration of distinct phenotypes (“PAH with comorbidities”), (iv) detailed recommendations for the management of PH associated with left heart diseases (group 2) or lung diseases (group 3), (v) specific aspects of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH; group 4) including a distinct diagnostic algorithm and a multimodality approach to treatment. Finally, the ESC/ERS guidelines define criteria for specialized PH expert centers and for multidisciplinary teams (MDT). This commentary focus on the most important changes compared to the 2015 ESC/ERS guidelines and on the practical implementation of the updated guidelines in Germany.

Keywords

Pulmonary hypertension · Definition · Right heart failure · Treatment · Risk stratification

- and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 10:961–971
55. Valerio L, Mavromanolis AC, Barco S et al (2022) FOCUS investigators. Implications of persistent functional impairment after acute pulmonary embolism: FOCUS, a prospective multicentre observational cohort study. *Eur Heart J* 43:3387–3398

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.