

Die neue Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

New definition and classification of pulmonary hypertension

Autorinnen/Autoren

Philipp Douschan^{1,2*}, Benjamin Egenlauf^{3,4,5*}, Henning Gall², Ekkehard Grünig^{3,5}, Alfred Hager⁷, Melanie Heberling⁸, Thomas Koehler⁹, Horst Olschewski¹, Hans-Jürgen Seyfarth¹⁰, Athiththan Yogeswaran², Silvia Ulrich^{11*}, Gabor Kovacs^{1*}

Institute

- 1 Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz and Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, Graz, Austria
- 2 Department of Internal Medicine, Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Institute for Lung Health (ILH), Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany
- 3 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany
- 4 Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany
- 5 Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Member of the German Centre for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany
- 6 Department of Internal Medicine, Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Institute for Lung Health (ILH), Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Giessen, Germany
- 7 Department for Congenital Heart Disease and Paediatric Cardiology, Deutsches Herzzentrum München, Technical University of Munich, Munich, Germany
- 8 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Med. Klinik I, Bereich Pneumologie, Dresden, Deutschland
- 9 Universitätsklinikum Freiburg, Department Innere Medizin, Klinik für Pneumologie, Freiburg, Deutschland
- 10 Department of Pneumology, Medical Clinic II, University Hospital of Leipzig, Leipzig, Germany
- 11 Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

Schlüsselwörter

pulmonale Hypertonie, Definition, Klassifikation

Keywords

pulmonary hypertension, definition, classification

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 854–861

DOI 10.1055/a-2145-4648

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Silvia Ulrich, Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz
silvia.ulrich@usz.ch

ZUSAMMENFASSUNG

In der Neufassung der ESC/ERS-Leitlinien 2022 zur pulmonalen Hypertonie (PH) kam es zu wesentlichen Änderungen in der hämodynamischen Definition sowie zu einer weiteren Verfeinerung in der Klassifikation des Lungenhochdrucks.

Als bedeutende Neuerung gilt die Einführung eines neuen Grenzwerts des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) für die Definition der PH. Eine PH wird nun durch eine Erhöhung des mPAP >20 mmHg, ermittelt durch Rechtsherzkatheter, definiert. Des Weiteren wurde der Grenzwert des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) zur Definition einer präkapillären PH verringert. Eine präkapilläre PH liegt nun bereits ab einem PVR >2 WU und einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP) ≤15 mmHg vor. Die zunehmende Evidenz für die klinische Relevanz der pulmonalen Belastungshämodynamik führte schließlich auch zur Wiederaufnahme des Belastungs-PH-Terminus in die Leitlinien. Die Belastungs-PH wird als Verhältnis zum Herzzeitvolumen (CO) über einen pathologischen mPAP/CO-Slope >3 mmHg/L/min definiert. In der Klassifikation werden weiterhin fünf Gruppen unterschieden: die pulmonalarterielle Hypertonie (Gruppe 1), PH assoziiert mit Linksherzerkrankungen (Gruppe 2), PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (Gruppe 3), PH assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion (Gruppe 4) und PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen (Gruppe 5).

In der folgenden Leitlinienübersetzung soll auf die Neuerungen eingegangen, deren Hintergründe näher beleuchtet und mögliche Schwierigkeiten in ihrer klinischen Anwendung diskutiert werden.

* haben zu gleichen Teilen beigetragen

ABSTRACT

In the recent ESC/ERS guidelines on the diagnosis and management of pulmonary hypertension (PH) several important changes have been made in respect of the definition and classification of PH.

The mPAP cut-off for defining PH was lowered. PH is now defined by an mPAP >20 mmHg assessed by right heart catheterization. Moreover, the PVR threshold for defining precapillary PH was lowered. Precapillary PH is now defined by a PVR >2 WU and a pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) ≤15 mmHg. Furthermore, the increasing evidence for the clinical relevance of pulmonary exercise hemo-

dynamics led to the reintroduction of exercise pulmonary hypertension (EPH) [1]. EPH is characterized by a mPAP/CO-slope >3 mmHg/L/min during exercise testing. In the classification of PH five groups are distinguished: Pulmonary arterial hypertension (group 1), PH associated with left heart disease (group 2), PH associated with lung diseases and/or hypoxia (Group 3), PH associated with pulmonary artery obstructions (group 4) and PH with unclear and/or multi-factorial mechanisms (group 5).

In the following guideline-translation we focus on novel aspects regarding the definition and classification of PH and to provide additional background information.

1 Definitionen und Klassifikation

1.1 Definitionen

Die Definition der pulmonalen Hypertonie (PH) beruht auf der invasiven hämodynamischen Messung mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK). Obwohl die Hämodynamik das zentrale Element zur Charakterisierung der PH darstellt, sollte die endgültige Diagnose und Klassifikation den gesamten klinischen Kontext sowie die Ergebnisse aller Untersuchungen berücksichtigen. Die PH wird durch einen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) über 20 mmHg in Ruhe definiert (► **Tab. 1**). Dies wird durch Studien gestützt, welche die Obergrenze des normalen pulmonalarteriellen Drucks (PAP) bei gesunden Probanden ermittelten [2–4], und durch Studien, in denen die prognostische Relevanz eines erhöhten PAP untersucht wurde [1, 5, 6].

Kommentar: Die pulmonale Hypertonie wird über eine Erhöhung des invasiv gemessenen mPAP definiert. Lange Zeit wurde hierfür ein mPAP-Grenzwert ≥ 25 mmHg herangezogen, auch wenn man schon in den ersten internationalen Expert*innenempfehlungen davon ausging, dass der obere Grenzwert des physiologischen mPAP niedriger sein dürfte. Grund für die Wahl des historischen 25-mmHg-Grenzwerts lag darin, mögliche Überdiagnosen zu vermeiden. Drei wesentliche Aspekte führten nun in den rezenten Leitlinien zu einer Revidierung dieses Grenzwerts. Erstens wurde in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 nachgewiesen, dass bei Gesunden der mPAP im Mittel bei $14 \pm 3,3$ mmHg liegt [2]. Somit wäre ein oberer Grenzwert (Mittelwert + 2-mal Standardabweichung) bei 20,6 mmHg zu setzen. Zweitens geht eine milde Erhöhung des mPAP (21–24 mmHg) bereits mit einer schlechteren Prognose einher. Dies konnte in zwei unabhängigen Kollektiven aus den USA und Europa gezeigt werden und scheint darüber hinaus unabhängig von gleichzeitig bestehenden kardiopulmonalen Komorbiditäten zu sein [1, 5]. Als drittes Argument wird die Relevanz hinsichtlich eines Progresses von Lungengefäßerkrankungen aufgeführt. So scheinen Patient*innen mit Sklerodermie und milder PH (mPAP 21–24 mmHg) häufiger eine hämodynamische Verschlechterung im Verlauf zu entwickeln als jene mit einem normalen mPAP <21 mmHg [7, 8].

► **Tab. 1** Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023

Definition	hämodynamische Merkmale
PH	mPAP > 20 mmHg
präkapilläre PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
isoliert postkapilläre PH (IpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
kombiniert prä- und postkapilläre PH (CpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
Belastungs-PH	mPAP/CO-Steigung zwischen Ruhe und Belastung > 3 mmHg/L/min
unklassifizierte PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR ≤ 2 WU

PH: pulmonale Hypertonie, CO: Herzminutenvolumen, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, WU: Wood-Einheiten.

Hervorgehoben werden muss, dass sämtliche Therapien für die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) auch weiterhin nur ab einem mPAP ≥ 25 mmHg und ab einem PVR von mindestens >3 WU empfohlen werden. An dieser Indikationsstellung hat sich auch im Zuge der Änderung der Grenzwerte für den mPAP und den PVR nichts geändert, da es derzeit noch keine ausreichenden Studienergebnisse gibt, welche einen Benefit von spezifischen PAH-Medikamenten für einen niedrigeren mPAP und PVR-Bereich nachweisen [9].

Es ist notwendig, den PVR und den pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP) in die Definition der präkapillären PH einzubeziehen, um einen erhöhten PAP aufgrund einer pulmonalen Gefäßerkrankung (pulmonary vascular disease, PVD) von demjenigen aufgrund einer Linksherzerkrankung (left heart

disease, LHD), einer erhöhten pulmonalen Durchblutung oder eines erhöhten intrathorakalen Druckes zu unterscheiden (► **Tab. 1**). Auf Grundlage der verfügbaren Daten wurden die Obergrenze des normalen PVR sowie die prognostisch relevante Grenze des PVR auf > 2 Wood Units [10] festgelegt [2, 3, 11, 12]. Der pulmonale Gefäßwiderstand ist abhängig von Körperoberfläche, Körperposition [13] und Alter, wobei ältere gesunde Personen höhere Werte aufweisen können.

Kommentar: Der PVR und der PAWP sind zentral für die Differenzierung zwischen einer prä- und einer postkapillären Form der PH. Auch betreffend des gültigen PVR-Grenzwerts ist es in den aktuellen Empfehlungen der ERS und ESC zu einer Änderung gekommen. Wurde in den Leitlinien aus dem Jahr 2015 noch ein Grenzwert von > 3 WU herangezogen, so empfiehlt die Leitlinie nun die Verwendung eines PVR-Grenzwerts von > 2 WU. Auch hier gab es mehrere Argumente für die Reduktion von 3 WU auf 2 WU. Studien zum physiologischen PVR ergaben, dass der PVR bei Gesunden, abhängig vom Alter und der Körperoberfläche (BSA), um die 2 WU liegt [2, 3]. In diesem Bereich liegt auch eine erste prognostisch relevante Grenze. Eine milde PVR-Erhöhung zwischen 2 WU und 3 WU geht mit einem erhöhten Risiko für eine zukünftige Verschlechterung der pulmonalen Hämodynamik einher [1].

Für die Errechnung des PVR werden als primäre Messwerte der mPAP, der PAWP und das Herzzeitvolumen benötigt ($PVR = [mPAP - PAWP]/CO$). Die Messung der Hämodynamik sollte mittels eines standardisierten Protokolls erfolgen. In den aktuellen Leitlinien wird als Unterstützung zur hämodynamischen Evaluierung mittels RHK eine Tabelle mit Normwerten bereitgestellt (► **Tab. 3**). Hier muss kritisch bemerkt werden, dass es für die meisten der angeführten Grenzwerte derzeit keine entsprechenden Referenzen oder Quellenbelege gibt.

Bezüglich der Messmethodik kann es zentrumsabhängig starke Unterschiede geben. Das Herzminutenvolumen sollte mittels direkter Fick-Methode oder Thermodilution erhoben werden, wobei hier bedacht werden muss, dass mittels verschiedener Methoden gemessene HZV häufig erheblich voneinander abweichen [14]. Druckwerte können zudem endexpiratorisch oder gemittelt über mehrere Atemzyklen aufgezeichnet werden. Auch hieraus können sich relevante Unterschiede in den primär gemessenen als auch in den errechneten hämodynamischen Parametern ergeben. Bei Verdacht auf eine PH sollte daher die Zuweisung an ein Expertenzentrum für PH erfolgen, um etwaigen Fehlerquellen in der Diagnostik vorzubeugen und eine adäquate hämodynamische Charakterisierung zu ermöglichen.

Für Kinder ist ein körperoberflächenabhängiger Grenzwert zu verwenden.

Die verfügbaren Daten über den besten PAWP-Grenzwert zur Unterscheidung zwischen einer prä- und postkapillären PH sind widersprüchlich. Obwohl die Obergrenze des normalen PAWP bei 12 mmHg angenommen wird [15], empfehlen frühere ESC/ERS-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der PH sowie die aktuelle Konsensempfehlung der ESC Heart Failure Association [16] einen höheren Schwellenwert für die invasive Diagnose der Herzinsuffizienz (HF) mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) ($PAWP \geq 15$ mmHg). Darüber hinaus wurde

in fast allen Therapiestudien zur PAH der Schwellenwert $PAWP \leq 15$ mmHg verwendet. Daher wird empfohlen, den $PAWP \leq 15$ mmHg als Schwellenwert für die präkapilläre PH beizubehalten, wobei zu berücksichtigen ist, dass jeder PAWP-Grenzwert arbiträr ist und der Phänotyp der Patient*innen, Risikofaktoren und echokardiografische Befunde, einschließlich des linken Vorhofvolumens (LA), bei der Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH berücksichtigt werden müssen.

Kommentar: Die Evidenz der derzeit in Verwendung befindlichen PAWP-Grenze von > 15 mmHg wurde in den aktuellen Empfehlungen diskutiert. In mehreren Studien wurde ein Grenzwert ≤ 12 mmHg bei Gesunden beschrieben, dennoch scheint es auch gesunde Patient*innen mit einem $PAWP > 12$ mmHg zu geben. In Ermangelung starker Evidenz und in Zusammenschau mit dem in gleich mehreren Leitlinien zur Herzinsuffizienz verwendeten 15 mmHg-PAWP-Cut-off entschloss man sich schließlich zur Beibehaltung der etablierten PAWP-Grenze von > 15 mmHg.

Patient*innen mit PAH sind hämodynamisch durch eine präkapilläre PH charakterisiert, sofern keine anderen Ursachen für eine präkapilläre PH vorliegen, wie z. B. CTEPH oder mit Lungenerkrankungen assoziierte PH. Alle PH-Gruppen können sowohl prä- als auch postkapilläre Komponenten umfassen, die zu einer PAP-Erhöhung beitragen. Insbesondere bei älteren Patient*innen können verschiedene Erkrankungen vorliegen, die sie für eine PH prädisponieren. Die primäre Klassifizierung sollte auf der mutmaßlich vorherrschenden Ursache des pulmonalen Druckanstiegs beruhen.

Kommentar: Zwar stellt die invasive Diagnostik mittels Rechtskatheter die Grundlage für die Einteilung der unterschiedlichen hämodynamischen Typen sowie die darauffolgende Charakterisierung der PH dar (► **Tab. 2**), es müssen jedoch noch weitere Befunde für eine abschließende Klassifizierung herangezogen werden. Das hämodynamische Bild einer präkapillären PH ist ein wesentliches Charakteristikum der PAH. Es müssen jedoch noch andere Ursachen für eine Erhöhung des PVR, wie relevante Lungenerkrankungen oder chronisch thromboembolische Prozesse, vor Diagnosestellung ausgeschlossen werden, da sich hier unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben können. Insbesondere bei älteren Patient*innen muss auf das Vorliegen von kardiopulmonalen Komorbiditäten geachtet werden, da diese ebenfalls einen Einfluss auf die Therapiewahl haben.

Die postkapilläre PH wird hämodynamisch durch einen mPAP > 20 mmHg und einen $PAWP > 15$ mmHg definiert. Der pulmonale Gefäßwiderstand dient zur Unterscheidung zwischen Patient*innen mit postkapillärer PH, die eine signifikante präkapilläre Komponente aufweisen ($PVR > 2$ WU – kombinierte post- und präkapilläre PH [CpcPH]), und solchen, bei denen dies nicht der Fall ist ($PVR \leq 2$ WU – isolierte postkapilläre PH [IpcPH]).

Kommentar: Auch bei der postkapillären PH findet der neue PVR-Grenzwert von 2 WU zur Differenzierung zwischen einer isoliert postkapillären (IpcPH) und der kombiniert prä- und postkapillären

► **Tab. 2** Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023; European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023

Gruppe 1 pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)	
1.1	idiopathisch (IPAH)
1.1.1	Nonresponder bei Vasoreagibilitätstestung
1.1.2	akute Responder bei Vasoreagibilitätstestung
1.2	hereditär (HPAH)
1.3	medikamenten-/toxinassoziiert ^a (DPAH)
1.4	assoziiert mit:
1.4.1	Bindegewebserkrankung (APAH CTD)
1.4.2	HIV-Infektion
1.4.3	portale Hypertonie (poPH)
1.4.4	angeborene Herzfehler (APAH CHD)
1.4.5	Schistosomiasis
1.5	PAH mit venöser/kapillärer (PVOD/PCH) Beteiligung
1.6	persistierende PH des Neugeborenen
Gruppe 2 PH assoziiert mit Linksherzerkrankung	
2.1	Herzinsuffizienz:
2.1.1	mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)
2.1.2	mit reduzierter oder leicht reduzierter Ejektionsfraktion ^b (HFrEF, HFmrEF)
2.2	Herzklappenerkrankung
2.3	angeborene/erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu postkapillarer PH
Gruppe 3 PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie	
3.1	obstruktive Lungenerkrankung oder Emphysem
3.2	restriktive Lungenerkrankung
3.3	Lungenerkrankung mit gemischtem restriktivem/obstruktivem Muster
3.4	Hypoventilationssyndrome
3.5	Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z. B. in großer Höhe)
3.6	Entwicklungsstörungen der Lunge
Gruppe 4 PH assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion	
4.1	chronisch thromboembolische PH (CTEPH)
4.2	andere Obstruktionen der Lungenarterien ^c

PH (CpcPH) Anwendung. Ab wann von einer relevanten postkapillären Komponente gesprochen werden kann, wird noch diskutiert. Es gibt Patient*innen mit erhöhtem mPAP (> 20 mmHg), aber niedrigem PVR (≤ 2 WU) und niedrigem PAWP (≤ 15 mmHg). Bei diesen Patient*innen liegt häufig ein erhöhter pulmonaler Blutfluss vor. Sie erfüllen trotz erhöhtem PAP nicht die Kriterien einer prä- oder postkapillären PH. Dieser hämodynamische Zustand kann mit dem Begriff „unklassifizierte PH“ beschrieben werden. Patient*innen mit unklassifizierter PH können an angeborenen Herzfehlern (AHF), einer Lebererkrankung, einer Atemwegserkrankung, einer Lungenerkrankung oder einer Hyperthyreose leiden, welche ihre mPAP-Erhöhung erklären. Eine klinische

Nachsorge dieser Patient*innen wird generell empfohlen. Im Falle einer erhöhten pulmonalen Durchblutung sollte deren Ätiologie erforscht werden.

Kommentar: Der oben beschriebene Abschnitt wurde neu in die Leitlinien eingeführt, um die Möglichkeit der Diagnose einer „unklassifizierten“ PH abzubilden. Diese Patient*innen erfüllen trotz erhöhtem PAP im RHK weder die Kriterien der prä- noch der post- oder kombiniert prä-/postkapillären PH. Es handelt sich hierbei v. a. um Zustände der hyperdynamen Zirkulation, wie sie bspw. bei Patient*innen mit Leberzirrhose, Herzfehlern oder Hyperthyreose vorliegen können. Dennoch sollte auch hier eine detaillierte Dia-

Fortsetzung ▶ **Tab. 2****Gruppe 5 PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen**

5.1	hämatologische Erkrankungen ^d
5.2	systemische Erkrankungen ^e
5.3	metabolische Erkrankungen ^f
5.4	chronisches Nierenversagen mit oder ohne Hämodialyse
5.5	lungentumorassoziierte thrombotische Mikroangiopathie
5.6	fibrosierende Mediastinitis

^a Patient*innen mit hereditärer PAH oder medikamenten-/toxinassoziierter PAH können akute Responder sein.^b linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ($\leq 40\%$); bei Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion (41–49%)^c weitere Ursachen für pulmonalerielle Obstruktionen sind: Sarkome (hoch- oder mittelgradige Sarkome oder Angiosarkome), andere bösartige Tumore (z. B. Nierenkarzinom, Gebärmutterkarzinom, Keimzelltumore des Hodens), nicht bösartige Tumore (z. B. Gebärmutterleiomyom), Arteriitis ohne Bindegewebskrankung, angeborene Pulmonalarterienstenosen und Hydatidose^d einschließlich hereditärer und erworbener chronischer hämolytischer Anämie und chronischer myeloproliferativer Erkrankungen^e einschließlich Sarkoidose, pulmonale Langerhans'sche Zellohistiozytose und Neurofibromatose Typ 1^f einschließlich Glykogenspeicherkrankheiten und Morbus Gaucher

▶ **Tab. 3** Hämodynamische Messungen während der Rechtsherzkatheteruntersuchung. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023

	Normwert
gemessene Variablen	
rechtsatrialer Druck, Mittelwert (RAP)	2–6 mmHg
pulmonalarterieller Druck, systolisch (sPAP)	15–30 mmHg
pulmonalarterieller Druck, diastolisch (dPAP)	4–12 mmHg
pulmonalarterieller Druck, Mittelwert (mPAP)	8–20 mmHg
pulmonalarterieller Verschlussdruck, Mittelwert (PAWP)	≤ 15 mmHg
Herzzeitvolumen (CO)	4–8 L/min
gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO ₂) ^a	65–80 %
arterielle Sauerstoffsättigung (SaO ₂)	95–100 %
systemischer Blutdruck	120/80 mmHg
berechnete Parameter	
pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) ^b	0,3–2,0 WU
pulmonalvaskulärer Widerstands-Index (PVRI)	3–3,5 WU · m ²
totaler pulmonaler Widerstand (TPR) ^c	< 3 WU
Herzindex (CI)	2,5–4,0 L/min · m ²
Schlagvolumen (SV)	60–100 mL
Schlagvolumen-Index (SVI)	33–47 mL/m ²
pulmonalarterielle Compliance (PAC) ^d	> 2,3 mL/mmHg

WU: Wood Einheiten.

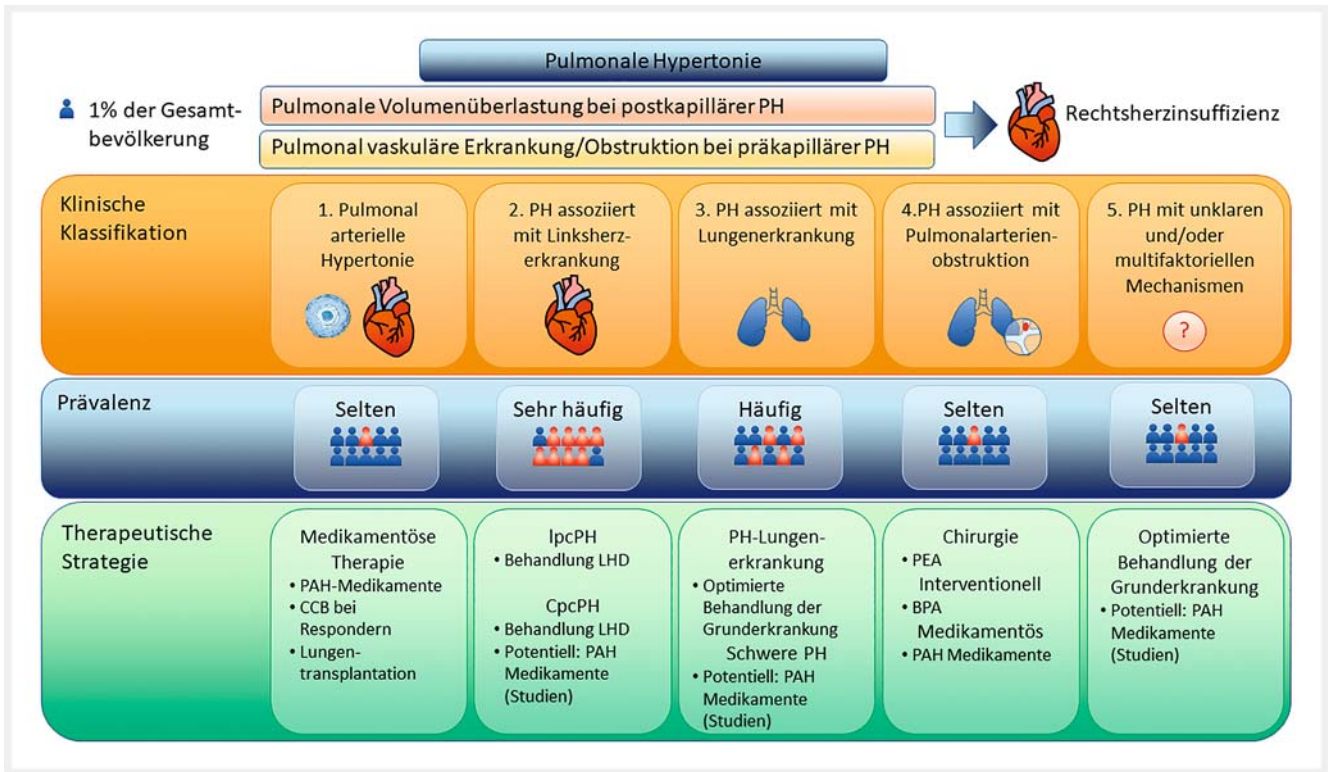
^a abgeleitet aus einer Blutprobe, die aus der Lungenarterie entnommen wurde; eine Stufenoximetrie zum Ausschluss eines intrakardialen Shunts wird empfohlen, wenn SvO₂ > 75 %^b $PVR = (mPAP - PAWP) / CO$ ^c $TPR = mPAP / CO$ ^d $PAC = SV / (sPAP - dPAP)$

agnostik erfolgen, um den zugrunde liegenden Mechanismus zu entdecken und ggf. zu behandeln.

Da die PH-Gruppen anhand der klinischen Klassifizierung unterschiedliche klinische Formen darstellen, kann es neben den allgemeinen Grenzwerten der hämodynamischen Definition der PH für die einzelnen PH-Gruppen zusätzliche klinisch relevante hämodynamische Grenzwerte (z. B. für den PVR) geben, die in den entsprechenden Abschnitten erörtert werden.

Kommentar: Die eingangs erwähnten Grenzwerte für mPAP und PVR können in der näheren Klassifikation von Subtypen der PH aufgrund von krankheitsspezifischen, therapeutischen oder prognostischen Aspekten variieren. Ein höherer PVR-Grenzwert wird bei Patient*innen mit chronischen Lungenerkrankungen zur Definition der schweren PH bei Lungenerkrankung herangezogen. Hier war sowohl bei COPD- als auch bei ILD-Patient*innen ein PVR > 5 WU mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert.

Der Begriff der Belastungs-PH, definiert durch die Steigung des mPAP/Herzminutenvolumen (CO)-Verhältnisses > 3 mmHg/L/min zwischen Ruhe und Belastung [17], wurde wieder eingeführt. Die mPAP/CO-Steigung ist stark altersabhängig, und die obere Grenze des Normalbereichs liegt bei 1,6–3,3 mmHg/L/min in Rückenlage [17]. Eine mPAP/CO-Steigung von > 3 mmHg/L/min ist bei Personen im Alter von < 60 Jahren nicht physiologisch und kommt selten bei gesunden Personen im Alter von > 60 Jahren vor [17]. Ein steilerer Anstieg des pulmonalen Druckes bei körperlicher Anstrengung ist mit einer schlechteren Prognose bei Patient*innen mit Belastungsdyspnoe [18] und bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert [19–22]. Eine erhöhte mPAP/CO-Steigung deutet zwar auf eine abnormale hämodynamische Reaktion auf die Belastung hin, ermöglicht jedoch keine Unterscheidung zwischen prä- und postkapillären Ursachen. Die PAWP/CO-Steigung mit einem Schwellenwert von 2 mmHg/L/min kann am besten zwischen prä- und postkapillären Ursachen einer Belastungs-PH unterscheiden [23, 24].



► **Abb. 1** Übersicht der Epidemiologie, Klassifikation und Therapie der pulmonalen Hypertonie.

BPA: pulmonale Ballonangioplastie; CCB: Kalziumkanalblocker; CpcPH: kombiniert prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie; lpcPH: isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie; LHD: Linksherzerkrankung; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie; PEA: pulmonale Endarterektomie; PH: pulmonale Hypertonie. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [ref]

Kommentar: Noch in den ERS/ESC-Leitlinien von 2009 wurde von der Nennung der Belastungs-PH in Ermangelung einer robusten hämodynamischen Definition und klinischen Outcomedaten Abstand genommen [1, 4, 25]. Ein wesentliches Hindernis in der Findung einer Definition war zum damaligen Zeitpunkt die Abhängigkeit des PAP unter Belastung von Faktoren wie dem Alter und der erreichten Belastungsstufe. Mittlerweile konnte das Problem der Blutflussabhängigkeit mit der Etablierung der mPAP/CO-Steigung als diagnostisches Kriterium überwunden werden. Diese ist zwar weiterhin vom Alter abhängig, mit höheren Werten bei älteren Menschen, scheint aber unter physiologischen Bedingungen selten $>3\text{ mmHg/L/min}$ anzusteigen [5]. Zudem stellte sich ein Anstieg $>3\text{ mmHg/L/min}$ als unabhängiger Prädiktor für Hospitalisierung und Mortalität heraus.[5] Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Belastungshämodynamik liegt in der Früherkennung von in Ruhe latenten Lungengefäß- und Linksherzerkrankungen. Mithilfe der Belastungshämodynamik ist es möglich, Patient*innen mit Frühformen von Lungengefäßkrankungen zu identifizieren. Zudem scheint ein PAWP/CO-Slope von $>2\text{ mmHg/L/min}$ eine Differenzierung zwischen prä- und postkapillären Formen (HFpEF) unter Belastung zu ermöglichen.

Eine wesentliche Limitierung stellt die mangelnde Standardisierung der Belastungsuntersuchungen dar. Hier wurden mehrere Ansätze aus Rampen- und Stufenprotokollen sowie die Messmethoden zur Bestimmung des Herzminutenvolumens (direkte Fick-Methode und Thermodilution) angegeben. Darüber hinaus stellt die Messung

des PAWP unter Belastung eine besondere Herausforderung dar und bedarf viel Erfahrung und Übung. Messwerte können so von Zentrum zu Zentrum variieren. Generell sind Belastungs-Rechtsherzkatheter nicht mit einem erhöhten Risiko für Patient*innen assoziiert, sollten jedoch an Expert*innenzentren mit Erfahrung in ihrer Durchführung erfolgen [26]. Es ist derzeit unklar, inwiefern die Verwendung indizierter Messwerte (z. B. Cardiac Index) zur Berechnung der mPAP/CO- oder PAWP/CO-Steigung einen Vorteil gegenüber der gängigen Messwerte darstellen.

Abschließend gilt auch für Belastungs-PH ähnlich wie für die milde PH, in Ermangelung von Studien, dass sie keine Indikation zur Einleitung einer PAH-Therapie darstellt. Sie wird insbesondere in Risikokollektiven (z. B. Sklerodermie) als mögliche Frühform einer Lungengefäßkrankung betrachtet und daher verlaufskontrolliert werden. Hingegen können Patient*innen mit chronisch-thromboembolischer Lungenkrankheit in der Angio-CT und entsprechender Klinik von einer gezielten interventionellen Therapie profitieren.

1.2 Klassifikationen

Die Struktur der Klassifikation aus den ESC/ERS-Leitlinien 2015 für die Diagnose und Behandlung von PH [27] und aus den Vorschlägen des 6. WSPH [28] wurde beibehalten (► **Tab. 2**). Der allgemeine Zweck der klinischen Klassifizierung der PH besteht nach wie vor darin, die mit der PH assoziierten klinischen Zustände auf der Grundlage ähnlicher pathophysiologischer Mechanismen, klinischer Präsentation, hämodynamischer Merk-

male und therapeutischer Behandlung zu kategorisieren (► **Abb. 1**). Die wichtigsten Änderungen in den aktuellen Leitlinien sind:

- Die Untergruppen „Non-Responder bei Vasoreagibilitätstestung“ und „Akut-Responder bei Vasoreagibilitätstestung“ wurden im Vergleich zu den ESC/ERS-Leitlinien 2015 für die Diagnose und Behandlung der PH zur IPAH hinzugefügt [27]. Neben Patient*innen mit IPAH könnten auch einige Patient*innen mit hereditärer PAH (HPAH) oder medikamenten-/toxinassoziierter PAH (DPAH) akute Responder sein.
- Die Gruppen „PAH mit Merkmalen einer venösen/kapillären Beteiligung (pulmonale venookklusive Erkrankung/pulmonale kapilläre Hämangiomatose [PVOD/PCH])“ und „persistierende PH bei Neugeborenen (PPHN)“ wurden wie in den ESC/ERS-Leitlinien 2015 für die Diagnose und Behandlung von PH und in Übereinstimmung mit den Vorschlägen des 6. WSPH in Gruppe 1 (PAH) eingeschlossen.
- Anstelle des allgemeinen Begriffs „schlafbezogene Atmungsstörung“ sollte innerhalb der Gruppe 3 der Begriff „Hypoventilationssyndrome“ verwendet werden, um Zustände mit erhöhtem PH-Risiko zu beschreiben. Eine alleinige nächtliche obstruktive Schlafapnoe ist im Allgemeinen keine Ursache für eine PH. Allerdings ist eine PH bei Patient*innen mit Hypoventilationssyndromen, die tagsüber eine Hypertapie verursachen, häufig.

Kommentar: Entsprechend den Empfehlungen der letzten PH-Weltkonferenz wurde auch die Klassifikation der PH überarbeitet. Das wesentliche Grundgerüst der PH-Klassifikation wurde von den ERS/ESC-Leitlinien 2015 übernommen. Es werden weiterhin 5 Hauptkategorien von Erkrankungen mit PH unterschieden: Die pulmonalarterielle Hypertonie (Gruppe 1), PH assoziiert mit Linksherzerkrankung (Gruppe 2), PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (Gruppe 3), PH assoziiert mit pulmonalarterieller Obstruktion (Gruppe 4) und PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen (Gruppe 5).

Als wesentliche Neuerung in der Gruppe 1 wurden als zusätzliche Klassifizierung die Begriffe der „Akut-Responder bei Vasoreagibilitätstestung“ und „Non-Responder bei Vasoreagibilitätstestung“ zur idiopathischen PAH (IPAH) hinzugefügt. Die Vasoreagibilitätstestung dient dem Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf pulmonal-vasoaktive Substanzen. Der Nachweis hat unmittelbare Auswirkungen auf die Therapiewahl, da diese Subgruppe von IPAH-Patient*innen häufig auf hochdosierte Kalziumkanalblocker ansprechen. Eine Austestung muss unter standardisierten Bedingungen erfolgen und sollte dokumentiert werden. Dementsprechend sollte auch hier der RHK an einer Klinik mit entsprechender Expertise erfolgen.

Die größte Gruppe stellen Patient*innen mit PH bei LHD dar (Gruppe 2). Hier wurde neu der Begriff „assoziert mit“ und nicht mehr „aufgrund von“ (due to) gewählt, um den weitgehend unklaren ätiopathologischen Zusammenhängen Rechnung zu tragen. Eine PH assoziiert mit LHD liegt hier entweder als IpcPH oder als CpcPH vor und betrifft je nach Studie 50–70% aller Patient*innen mit HFpEF oder Herzklappenerkrankungen. Hier muss neben Formen der Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen zudem

von einer postkapillären PH bei angeborenen oder erworbenen kardiovaskulären Erkrankungen unterschieden werden.

Die zweithäufigste Form der PH ist die PH assoziiert mit Lungenerkrankungen, wobei auch hier der Begriff „aufgrund von“ (due to) in „assoziert mit“ geändert wurde, da die ätiologischen Zusammenhänge auch hier ungenügend definiert sind. Je nach Grundkrankheit und Stadium der PH assoziiert mit Lungenerkrankungen können bis zu 60% der Patient*innen an einer PH leiden. Der Begriff der schlafbezogenen Atemstörungen wurde aktuell zugunsten der Hypoventilationssyndrome verlassen, da nur bei Letzteren ein erhöhtes PH-Risiko nachgewiesen wurde.

Zu den Patient*innen mit Gruppe 4-PH zählen zum einen solche mit einer chronisch thromboembolischen Komponente aber auch mit pulmonalarteriellen Obstruktionen im Zuge von Tumoren, Arteriitiden, Pulmonalarterienstenosen oder Hydatidose.

Die Gruppe 5 umfasst hämatologische, genetische, systemische und metabolische Erkrankungen, die chronische Niereninsuffizienz, die pulmonale tumorassoziierte thrombotische Mikroangiopathie und die fibrosierende Mediastinitis. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind häufig komplex und es können sowohl prä- als auch postkapilläre Formen der PH vorkommen.

Interessenkonflikt

P.D. hat keinen Interessenkonflikt in Bezug auf das Manuskript.

B.E. hat von folgenden Firmen Vortragshonorare bzw. Honorare für Advisory Boards innerhalb der letzten 3 Jahre erhalten: Janssen, OMT, MSD, Bayer, AOP. Alle nicht in Zusammenhang mit dieser Arbeit.

H.G. Vortrags-/Beraterhonorare von Amgen, Actelion, AstraZeneca, Bayer, BMS, Gossamer Bio, GSK, Janssen Cilag, Lilly, MSD, Novartis, OMT, Pfizer, United Therapeutics.

E.G. hat Honorare für Vorträge/Konsultationen von Bayer/MSD, Ferrer, GEBRO, GSK, Janssen und OMT erhalten. Forschungsförderung für klinische Studien wurde von Acceleron, Actelion, BayerHealthCare, MSD, Bellerophon, GossamerBio, Janssen, Novartis, OMT, Pfizer, REATA und United Therapeutics erhalten.

A.H. erhielt Fahrtkostenerstattungen von Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, Lilly und OMT; er erhielt Rednerhonorare von Encysive, Pfizer, Actelion, Medtronic, Schiller, GlaxoSmithKline, OMT, AOP Orphan und Janssen; er erhielt Autorenhonorare von Actelion; er erhielt Beraterhonorare von Actelion, Bayer, Ethypharm und GlaxoSmithKline; er besitzt Aktien von Gilead, Merck, Merck KGAA, Johnson & Johnson, Pfizer, Abbott, Siemens und Takeda. Seine Klinik beteiligte sich an Studien von Actelion, Medtronic, Edwards, Occlutec, Novartis, Lilly, Bayer und Bristol Myers Squibb; seine Klinik erhielt Forschungsgelder von Pfizer, GlaxoSmithKline, Abbott, Actelion und Medtronic. Alle nicht in Zusammenhang mit dieser Arbeit.

M.H. hat keinen Interessenskonflikt in Bezug auf das Manuskript.

T.K. erhielt Honorare für Vortragstätigkeiten und Reisekostenübernahme von AstraZeneca, Berlin Chemie, Janssen und MSD. Alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit.

H.O. erhielt keine Honorare oder sonstige Unterstützung im Zusammenhang mit dieser Publikation. Er erhielt davon unabhängige Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Iqvia, Janssen, MedUpdate, Menarini, MSD, Novartis und Pfizer sowie Forschungsunterstützung für die Medizinische Universität Graz durch Boehringer Ingelheim. Er ist stellvertretender Direktor des Ludwig Boltzmann Instituts für Lungengefäßforschung.

H.-J.S. hat Honorare für Vortragstätigkeiten von den Firmen Janssen-Cilag und Ferrer erhalten. Keine in Zusammenhang mit der aktuellen Arbeit.

A.Y. hat Honorare für Vortragstätigkeiten von der Firma MSD erhalten. Kein Zusammenhang mit dieser Arbeit.
 S.U. hat Forschungsgelder des Schweizerischen Nationalfond, der Zürcher und Schweizer Lungenliga, der EMDO Foundation, zudem Forschungsgelder und Unterstützung für Vorträge, Reisen und Beratungshonorare von Janssen SA, Orpha Swiss, MSD und Novartis erhalten, alle nicht im Zusammenhang mit dieser Arbeit.
 G.K. hat von folgenden Firmen Forschungsunterstützung, Vortragshonorare bzw. Honorare für Advisory Boards innerhalb der letzten 3 Jahre erhalten: Janssen, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca, Bayer, MSD, Chiesi, Ferrer, AOP.

Literatur

- [1] Maron BA et al. 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* 2016; 133: 1240–1248
- [2] Kovacs G et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- [3] Kovacs G et al. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2012; 39: 319–328
- [4] Wolsk E et al. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 337–346
- [5] Douschan P et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 509–516
- [6] Kolte D et al. Mild Pulmonary Hypertension Is Associated With Increased Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009729
- [7] Nathan SD et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801914
- [8] Valerio C] et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074–1084
- [9] Pan Z, Marra AM, Benjamin N et al. Early treatment with Ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, doubleblind, parallel group study (EDITA-Study). *Arthritis Res Ther* 2019; accepted for publication
- [10] Hoeper MM et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306–322
- [11] Maron BA et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 873–884
- [12] Xanthouli P et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 370–378
- [13] Berlier C et al. Influence of Upright Versus Supine Position on Resting and Exercise Hemodynamics in Patients Assessed for Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e023839
- [14] Duknic M et al. Comparison of Repetitive Cardiac Output Measurements at Rest and End-Exercise by Direct Fick Using Pulse Oximetry vs. Blood Gases in Patients With Pulmonary Hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 776956
- [15] Paulus WJ et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539–2550
- [16] Pieske B et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297–3317
- [17] Zeder K et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J* 2022; 60: 2103181
- [18] Ho JE et al. Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 17–26
- [19] Lewis GD et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 276–285
- [20] Zeder K et al. Exercise Pulmonary Resistances Predict Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Chest* 2021; 159: 781–790
- [21] Stamm A et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 1658–1667
- [22] Hasler ED et al. Pressure-Flow During Exercise Catheterization Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2016; 150: 57–67
- [23] Eisman AS et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004750
- [24] Bentley RF et al. Normal and Abnormal Relationships of Pulmonary Artery to Wedge Pressure During Exercise. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016339
- [25] Galie N et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263
- [26] Kovacs G et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700578
- [27] Galie N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975
- [28] Simonneau G et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913