

Diagnose Algorithmus der pulmonalen Hypertonie und Screening-Verfahren

Diagnostic Algorithm and Screening of Pulmonary Hypertension

Autorinnen/Autoren

Khodr Tello¹, Manuel J. Richter¹, Nils Kremer¹, Henning Gall¹, Benjamin Egenlauf², Stephan Sorichter³, Melanie Heberling⁴, Philipp Douschan⁵, Alfred Hager⁶, Athiththan Yogeswaran¹, Jürgen Behr⁷, Panagiota Xanthouli², Matthias Held⁸

Institute

- 1 Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitäten Gießen und Marburg Lung Center (UGMLC), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Deutschland
- 2 Zentrum für pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)
- 3 Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, St.-Josefskrankenhaus, Freiburg im Breisgau, Deutschland
- 4 Universitätsklinikum Dresden, Med. Klinik I, Pneumologie, Dresden, Deutschland
- 5 Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz, Österreich; Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung, Graz, Österreich
- 6 Department of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Defects, Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland
- 7 LMU Klinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik V, München, Deutschland. Comprehensive Pneumology Center (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)
- 8 Klinikum Würzburg Mitte, Medizinische Klinik Schwerpunkt Pneumologie & Beatmungsmedizin, Würzburg, Deutschland

Schlüsselwörter

pulmonale Hypertonie, Leitlinien, Diagnose, Screening

Keywords

pulmonary hypertension, guidelines, diagnose, screening

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 871–889

DOI 10.1055/a-2145-4678

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

PD Dr. Khodr Tello, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Excellence Cluster Cardiopulmonary System (ECCPS), Klinikstraße 33, 3 5392 Gießen, Deutschland
khodr.tello@innere.med.uni-giessen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die neuen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie umfassen einen neuen diagnostischen Algorithmus und geben dezidierte Empfehlungen zu den erforderlichen Diagnostiken inklusive Screening-Verfahren ab. Diese Empfehlungen werden unter der Schirmherrschaft des PH-DACH von nationalen Experten kommentiert. Diese Kommentare bieten eine zusätzliche Entscheidungshilfe und Hintergrundinformationen und geben eine weitere Orientierung bei der komplexen Diagnostik der pulmonalen Hypertonie.

ABSTRACT

The new guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension include a new diagnostic algorithm and provide specific recommendations for the required diagnostic procedures, including screening methods. These recommendations are commented on by national experts under the auspices of the DACH. These comments provide additional decision support and background information, serving as a further guide for the complex diagnosis of pulmonary hypertension.

Multidisziplinäres Kernteam		Erweitertes multidisziplinäres Kernteam	
Kardiologe*in Pneumologe*in Mindestens zwei PH-Experten*innen	Herz-Thoraxchirurg*in Mindestens zwei Chirurgen*innen (ECMO)	Spezialist*in Erwachsene mit angeborenem Herzfehler	Lungenpathologe*in
Spezialisierte Pfleger/Schwester Mindestens zwei Pfleger/ Schwestern mit ≥50% der Arbeitszeit in der PH	Interventionelle Radiologe*in Kardiologe*in für Pulmonalis, Angiografien und Embolisationen	Kardialer Radiologe*in	Palliativmediziner*in
Sozialarbeiter*in	Studienassistent*in	Thoraxradiologe*in	Pädiatrische*r Kardiologe*in
Fall-Manager*in verantwortlich für die Patientenkoordination	Daten-Manager*in verantwortlich für Daten- analyse und Organisation	Rheumatologe*in	Klinische*r Genetiker*in
		Hepatologe*in	Kardio-thorakale/r Anästhesist*in
		Intensivmediziner*in	Physiotherapeut*in
		Gynäkologe*in	Psychologe*in
		Lungentransplantations- spezialist*in/Chirurg*in	Studienassistent*in

► **Abb. 1** Mindest-Anforderungen an ein Kernteam eines pulmonale Hypertonie Expertenzentrum. 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 [rerif]

1 Diagnose

Die neuen ECS/ERS-Leitlinien empfehlen einen diagnostischen Algorithmus, der 2 Ziele verfolgt: Erstens soll er im primärärztlichen Bereich frühzeitig den Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie (PH) wecken, um eine schnelle Überweisung an spezialisierte PH-Zentren zu gewährleisten. Zweitens soll er die zugrunde liegenden Krankheiten und Begleiterkrankungen identifizieren, um eine korrekte Klassifizierung und eine angemessene Behandlung sicherzustellen. Im Folgenden werden die diagnostischen Entitäten erläutert, die im Rahmen dieses Algorithmus vorgeschlagen werden.

Kommentar: Die teils charakteristische Symptomatik der Patient*innen erschwert bei der pulmonalen Hypertonie eine frühzeitige Diagnosestellung. Die Zeit bis zur Diagnosestellung liegt nach aktuellen Studien immer noch bei bis zu 2 Jahren [1]. Gerade in Anbetracht von kardiopulmonalen Komorbiditäten ist auf eine Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Dyspnoe/Belastungseinschränkung und der Schwere der Komorbidität zu achten [2]. Ist die Symptomatik nicht durch die Komorbidität ausreichend erklärt, sollte zusätzlich an eine komplikativ entstandene PH gedacht werden. Ferner ist zu beachten, dass sich gerade bei der PH der Gruppe 3 die klinischen Symptome der PH teilweise erst im Rahmen einer fortgeschrittenen Rechtsherzinsuffizienz demaskieren [2]. Der Verdacht auf eine PH sollte im nächsten PH-Zentrum weiter abgeklärt werden [3]. Ein Überblick über die möglichen Anforderungen an ein Kernteam eines PH-Expertenzentrum gibt ► **Abb. 1**.

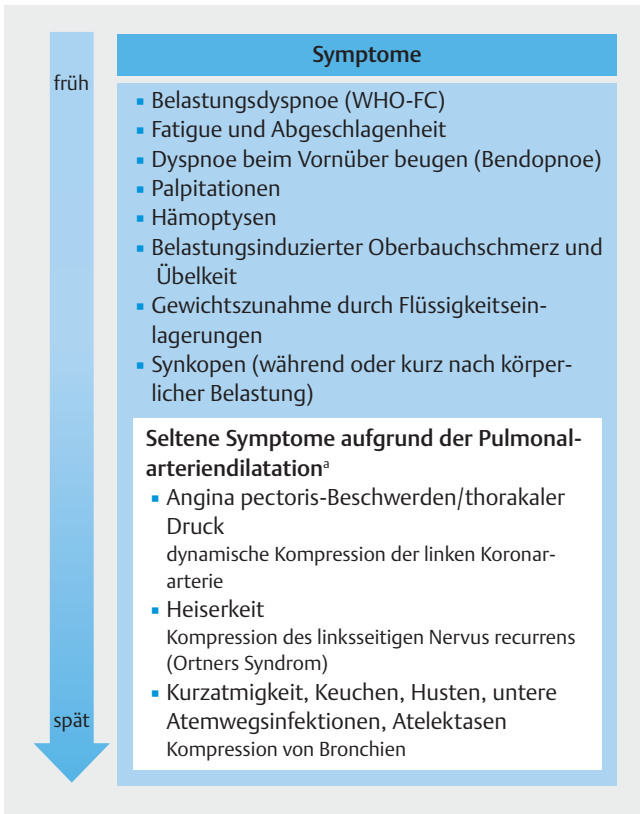
c1.1 Klinische Präsentation

Das klinische Bild und die Symptomatik der PH werden hauptsächlich durch eine Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV) verursacht und manifestieren sich im Frühstadium der Erkrankung typischerweise bei körperlicher Anstrengung. Das bedeutendste Symptom ist Dyspnoe, welche zunehmend auch unter geringerer Belastung auftritt. Weitere Symptome variieren je nach Stadium und Schweregrad der Erkrankung (► **Abb. 2**) [4]. Mögliche klinische Zeichen und körperliche Untersuchungsbeefunde werden in ► **Abb. 2** dargestellt [4]. Die körperliche Untersuchung stellt häufig den Schlüssel zur Identifizierung zugrunde liegender Ursachen der PH dar.

1.2 Elektrokardiogramm

Bestimmte Veränderungen im Echokardiogramm (EKG) können auf das Vorhandensein einer PH hinweisen und zeigen eine Belastung, Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens an (► **Tab. 1**). Obwohl diese EKG-Befunde auf das Vorhandensein einer PH hinweisen können, sind sie nicht spezifisch für die Erkrankung. Das Fehlen dieser EKG-Veränderungen in Kombination mit normwertigen Biomarkern wie BNP bzw. NT-proBNP schließt jedoch eine PH nahezu aus bzw. geht mit einer sehr niedrigen Wahrscheinlichkeit für eine solche einher [5, 6].

Kommentar: Obwohl die EKG-Veränderungen Zeichen einer unspezifischen Rechtsherzbelastung sind und auf eine Reihe von Differenzialdiagnosen hinweisen können, liefern sie dennoch gerade in der hausärztlichen Praxis wertvolle Hinweise für die Früherkennung von PH. Die Identifizierung dieser EKG-Veränderungen in Kombination mit Symptomen wie Dyspnoe und anderen Risikofaktoren für



► **Abb. 2** Symptome bei Patient*innen mit pulmonaler 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 [rerif]. WHO-FC, Funktionsklasse der Weltgesundheitsorganisation. ^a Thoraxkompressionssyndrome finden sich bei einer Minderheit von Patient*innen mit ausgeprägter Dilatation der Lungenarterie und können in jedem Krankheitsstadium und sogar bei Patient*innen mit ansonsten leichter Funktionseinschränkung auftreten.

► **Tab. 1** Elektrokardiogrammanomalien bei Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie.

typische EKG-Anomalien bei PH [66]

- P pulmonale (P > 0,25 mV in Ableitung II)
- Rechts- oder Sagittalachsenabweichung (QRS-Achse > 90° oder unbestimmbar)
- RV-Hypertrophie (R/S > 1, mit R > 0,5 mV in V1; R in V1 + S in Ableitung V5 > 1 mV)
- Rechtsschenkelblock – komplett oder inkomplett (qR- oder rSR-Muster in V1)
- RV-Belastung^a (ST-Senkung/T-Welleninversion in den rechts präkordialen [V1–4] und inferioren [II, III, aVF] Ableitungen)
- verlängertes QTc-Intervall (unspezifisch^b)

EKG: Elektrokardiogramm; PH: pulmonale Hypertonie; QTc: korrigiertes QT-Intervall; RV: rechter Ventrikel.

^a vorhanden in fortgeschrittener PH.

^b Bei Patient*innen mit pulmonaler arterieller Hypertonie kann ein verlängertes QTc-Intervall (wenn auch unspezifisch) auftreten, das auf eine RV-Dysfunktion und eine verzögerte myokardiale Repolarisation hinweisen kann und ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität ist.

PH kann dazu beitragen, den Verdacht auf die Erkrankung frühzeitig zu erwecken und geeignete Maßnahmen einzuleiten. Die EKG-Veränderungen bei der PH sind vielfältig und liegt ein „normales EKG“ bei der PH vor, ist die Prognose der Patient*innen deutlich verbessert [7].

1.3 Thorax-Röntgen

Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigt bei Patient*innen mit PH oft auffällige Veränderungen. Diese manifestieren sich in Form einer vergrößerten und charakteristisch veränderten Herzsilhouette, auch bekannt als das „Water Bottle Sign“, welches durch die Dilatation des rechten Vorhofs, des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie entsteht. Zusätzlich kann die Röntgenaufnahme wichtige Hinweise auf die Genese bzw. Klassifizierung der Erkrankung liefern. Z. B. können PV-Stauungen oder Pleuraergüsse auf eine Linksherzerkrankung hinweisen. Emphysematische oder fibrotische Veränderungen hingegen können ein Zeichen für eine zugrunde liegende Lungenerkrankung sein [4, 8–10] (► **Tab. 2**).

Kommentar: Eine Röntgenuntersuchung des Thorax ist nicht in der Lage eine PH auszuschließen oder innerhalb der klinischen Klassifikation zu differenzieren. Es liefert aber gerade in der Erstabklärung wichtige Hinweise für die weitere differenzialdiagnostische Abklärung und ggf. Priorisierung weiterer Bildgebung.

1.4 Lungenfunktionstests und arterielle Blutgase

Patient*innen mit Verdacht auf PH sollten zwingend einem Lungenfunktionstest mit forcierter Spirometrie, Bodyplethysmografie, Messung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) und arterieller Blutgasanalyse (bzw. arterialisierter Kapillarblutproben) unterzogen werden. Dies ist nicht nur hilfreich, um zwischen verschiedenen Gruppen der PH zu unterscheiden, sondern auch um die Schwere der Erkrankung einzuschätzen und ggf. den Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff zu beurteilen.

Bei Patient*innen mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) zeigt die Spirometrie i. d. R. keine ausgeprägten Abnormalitäten [11, 12]. Deutliche restriktive oder obstruktive Muster weisen auf eine zugrunde liegende strukturelle Lungenerkrankung hin und können für eine PH der Gruppe III suggestiv sein. Die DLCO (Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid) kann bei PAH-Patient*innen aufgrund des eingeschränkten Blutflusses in der Lunge leicht reduziert sein [12]. Deutlich reduzierte Werte (< 45%) sind auch hier wieder hinweisend für eine zugrunde liegende strukturelle Lungenerkrankung (Gruppe III PH), eine pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) oder systemischer Sklerose (SSc) [13]. Grundsätzlich ist eine reduzierte DLCO im Rahmen einer PH mit einer schlechteren Prognose assoziiert [14–17].

Bei der Blutgasanalyse ist i. d. R. ein normwertiger bis leichtgradig reduzierter PaO₂ zu beobachten. Eine deutlich erniedrigte PaO₂ kann auf einen Shuntfluss oder assoziierte Lungenerkrankungen hinweisen. Aufgrund des eingeschränkten pulmonalen Blutflusses und der kompensatorischen alveolären Hyperventilation ist häufig ein erniedrigter paCO₂ messbar [18]. Ein erhöhter paCO₂ kommt bei PAH selten vor und ist Ausdruck

► **Tab. 2** Radiografische Anzeichen einer PH und begleitende Anomalien.

Anzeichen für PH und begleitende Anomalien	Anzeichen einer Linksherzerkrankung/ Lungenstauung	Anzeichen einer Lungenerkrankung
Vergrößerung des rechten Herzens	zentrale Eintrübung des Luftraums	Abflachung des Zwerchfells (COPD/Emphysem)
PA-Erweiterung (einschließlich aneurysmatischer Dilatation)	interlobuläre Septumverdickung ,Kerley B'-Zeilen	Hypertransparenz (COPD/Emphysem)
Reduzierung der peripheren Gefäße	Pleuraergüsse	Volumenverlust der Lunge (fibrotische Lungenerkrankung)
„Wasserflaschenform“ der Herzsilhouette ^a	Vergrößerung des linken Vorhofs (einschließlich gespreizter Carina tracheae) linksventrikuläre Dilatation	retikuläre Zeichnungsvermehrung (fibrotische Lungenerkrankung)

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; PA: Pulmonalarterie; PH: pulmonale Hypertonie

^a Kann bei Patient*innen mit PH mit fortgeschrittener rechtsventrikulärer Insuffizienz und mäßigem Perikarderguss vorhanden sein.

einer Hypoventilation, die selbst Ursache einer PH (Gruppe 3) sein kann. Eine nächtliche Oxymetrie oder Polysomnografie sollten bei V. a. schlafbezogene Atmungsstörung oder Hypoventilation erfolgen [19].

Kommentar: Die Lungenfunktionsuntersuchung hat v. a. einen Stellenwert hinsichtlich einer Unterscheidung der Gruppe I PH und der Gruppe III PH. Neben einer Einschätzung der funktionellen Relevanz der bildgebend gesicherten Lungenveränderungen kann auch bereits eingeschätzt werden, ob der Patient eher zirkulatorisch oder ventilatorisch eingeschränkt ist, was letztendlich, gerade bei diskreten unspezifischen Lungenveränderungen, die Klassifizierung beeinflussen sollte. Bspw. zeigt sich bildgebend ein Emphysem und der Patient/die Patientin hat jedoch lungenfunktionell keine dementsprechende bedeutende ventilatorische Einschränkung. In diesem Fall muss die Klassifizierung in die Gruppe III kritisch hinterfragt werden. Hervorzuheben ist die zunehmende Bedeutung der Diffusionskapazität (DLCO) als eine Marker des Schweregrads und der Prognose aber mutmaßlich auch zur Differenzierung eines „lung phenotype“ bei einer DLCO < 45% des Solls mit schlechter Prognose, schlechtem Therapieansprechen, Zustand nach Nikotinkonsum und oftmals ausgeprägter Symptomatik [13].

1.5 Echokardiografie

Unabhängig von ihrer Ätiologie führt eine PH immer zu einer Belastung des RV, welche mittels Echokardiografie visualisiert werden kann [20–22]. Durch eine umfassende Echokardiografie können detaillierte Informationen über die Funktion des rechten und linken Ventrikels und indirekt auch hämodynamische Parameter gewonnen werden. Auch können mittels der Echokardiografie bereits Hinweise auf die zugrunde liegende Ätiologie erfasst werden, insbesondere bei zugrunde liegender linksventrikulärer Funktionsstörung oder Vitien. Ziel der Echokardiografie in der initialen Diagnostik ist es v. a., einen echokardiografischen Wahrscheinlichkeitsgrad für PH zu bestimmen, um den Patient*innen anschließend ggf. erweiterter Diagnostik zuzuführen. Die echokardiografischen Befunde der PH, einschließlich der Schätzung des Drucks und der Anzeichen einer Überlastung und/oder Dysfunktion des RV, sind in ► **Abb. 3** zusammengefasst.

Zeichen einer PH

- Zentrale, periphere oder gemischte Zyanose
- Betonter 2. Herzton
- 3. Herzton
- Systolikum über der Trikuspidalklappe

Zeichen eines RV-Rückwärtsversagens

- Dilatierte und gestaute Jugularvenen
- Abdominelle Schwellung
- Hepatomegalie
- Aszites
- Periphere Ödeme

Hinweise auf zugrunde liegende Erkrankung

- Trommelschlegelfinger: Zyanotische Herzvitien, Lungenfibrosen, Bronchiektasen, PVOD, Lebererkrankungen, ODS, Eisenmenger-Syndrom
- Auskultationsbefunde (Giemen, Rasselgeräusche oder Herzgeräusche): Lungen- oder Herzerkrankungen
- Restbefunde einer TVT, CVI
- Teleangiektasien: HHT oder SSc
- Sklerodaktylie, Raynaud-Phänomen, digitale Ulzera, GERD

Zeichen eines RV-Rückwärtsversagens

- Periphere Zyanose
- Schwindel
- Blässe
- Kalte Extremitäten
- Verlängerte Rekapillarierungszeit

► **Abb. 3** Klinische Anzeichen bei Patient*innen mit pulmonaler 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 [rerif].

CHD, angeborene Herzfehler; CTEPH, chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; TVT, tiefe Venenthrombose; CVI, chronisch venöse Insuffizienz; GERD, gastroösophageale Refluxkrankheit; HHT, hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie; PDA, offener Ductus arteriosus; PH, pulmonale Hypertonie; PVOD, pulmonale veno-okklusive Erkrankung; RV, rechter Ventrikel; SSc, systemische Sklerose.

Die Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation (TRV) spielt eine entscheidende Rolle bei der Bestimmung der echokardiografischen Wahrscheinlichkeit einer PH. Auf dieser Grundlage lässt sich mithilfe des abgeleiteten Druckgradienten (TRPG) und unter Berücksichtigung des nicht-invasiv geschätzten rechten Vorhofdrucks (RAP) der systolische Pulmonalarteriendruck (sPAP) abschätzen. Da die Schätzung des sPAP nicht zuletzt durch die Schätzung des RAP fehlerbehaftet sein kann, sollte die reine TRV mit einem Grenzwert von 2,8 m/s dem sPAP als Kriterium vorgezogen werden [23–25]. Obwohl im Rahmen der neuen hämodynamischen Definition die Druck- und Widerstandsgrenzen nach unten korrigiert wurden, wird eine Herabsetzung der TRV durch die aktuelle Datenlage nicht unterstützt [26–29]. Die Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit (TRV) allein ist zur Einschätzung der echokardiografischen Wahrscheinlichkeit einer PH nicht ausreichend, da sie bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz den tatsächlichen Druck in der Pulmonalarterie unterschätzen [30] oder bei Hyperzirkulation, wie sie bei Lebererkrankungen oder Anämie auftreten kann, auch überschätzen kann [31, 32]. Aus diesem Grund werden weitere echokardiografische Variablen in Bezug auf die Morphologie und Funktion des rechten Ventrikels herangezogen, um die Wahrscheinlichkeit einer PH als niedrig, intermediär oder hoch einzustufen [20–22, 33]. Die Berücksichtigung mehrerer Parameter ist empfehlenswert, um die RV-Funktion mittels Echokardiografie zu beurteilen. Hierzu zählen die systolische Exkursion der Trikuspidalebene (TAPSE), die Änderung der RV-Flächenfraktion (RV-FAC) sowie die Geschwindigkeit des Trikuspidalanulus (S') aus der Gewebedoppler-Bildgebung. Sofern verfügbar, kann auch die RV-Ejektionsfraktion (RVEF) mittels 3D-Echokardiografie abgeleitet werden. Um die systolische Funktion im Zusammenhang mit der Nachlast zu bewerten, empfiehlt es sich, das TAPSE/sPAP-Verhältnis zu bestimmen, welches ein validiertes nicht-invasives Surrogat für die RV-PA-Kopplung darstellt [27, 34–36]. Zudem kann das Muster des Blutflusses im RV-Ausflusstrakt (RVOT), insbesondere das Auftreten von mid-systolic, notching', auf eine präkapillare PH hinweisen [37, 38] (► **Abb. 4** und ► **Abb. 5**, ► **Tab. 3**).

Um frühzeitig Hinweise für eine postkapilläre PH differenzieren zu können, ist es zwingend notwendig, den linken Ventrikel ebenfalls zu beurteilen. Hierzu sollten stets die Größe des linken Vorhofs sowie Anzeichen einer linksventrikulären Hypertrophie und dopplerechokardiografische Zeichen wie das E/A-Verhältnis oder E/E' beurteilt werden, um eine diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels zu erkennen.

Zur Identifizierung angeborener Herzfehler (v. a. Defekte des Vorhofseptums, eines offenen Ductus arteriosus und/oder eines anomalen pulmonalen Venenrückflusses) ist die 2D-Dopplersonografie hilfreich, welche ggf. durch transösophageale Kontrastechokardiografie oder Computertomografie (CT)-Angiografie, kardiale Magnetresonanztomografie (cMRI) ergänzt werden [39]. Für die Belastungs-Doppler-Echokardiografie als Diagnostikum zur Erkennung einer Belastungs-PH gibt es weder validierte Kriterien noch prospektive Vergleichsdaten, die den klinischen Wert diesbezüglich belegen können. In den meisten Fällen ist ein Anstieg des sPAP bei Belastung auf eine diastolische LV-Dysfunktion zurückzuführen [40].

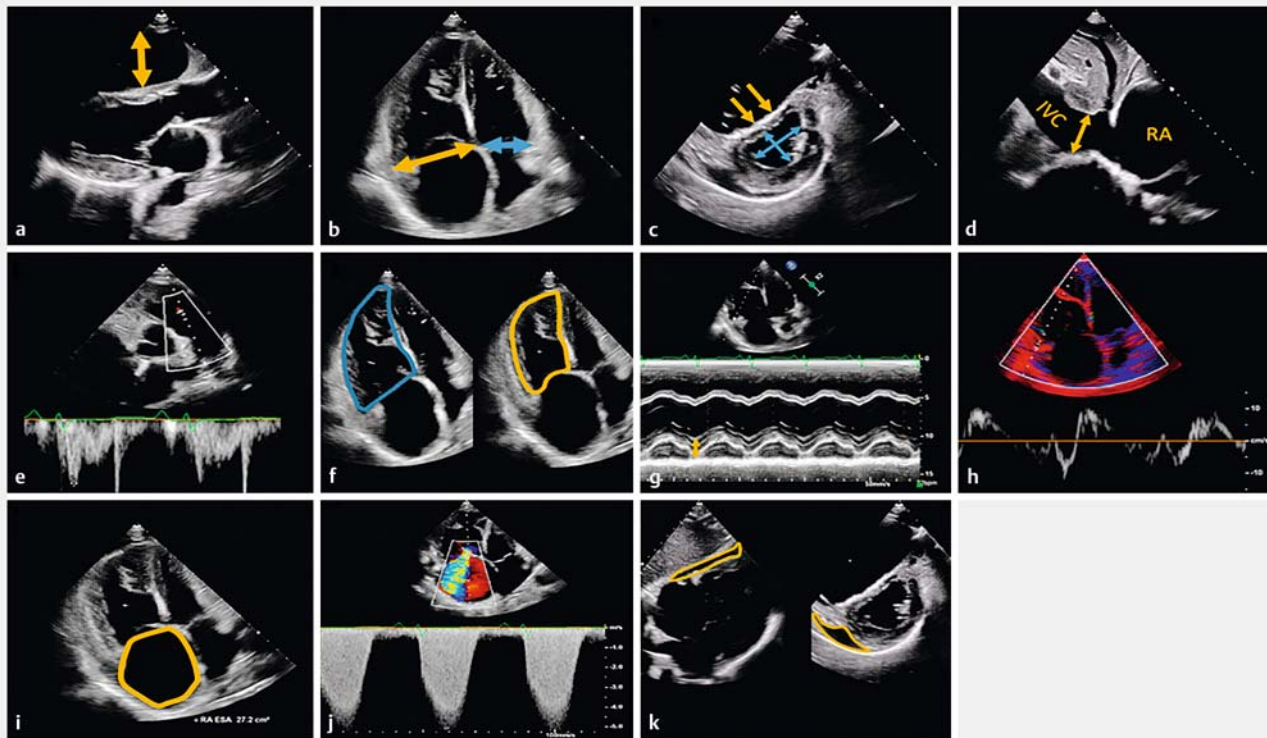
Kommentar: Die Echokardiografie ist ein nicht-invasives und leicht verfügbares Werkzeug, das eine Fülle von Informationen über die kardiale Anatomie und Funktion liefert. Der Stellenwert liegt sowohl im Screening, der initialen Diagnosestellung von PH als auch in der Einschätzung der Schwere der Erkrankung und in der Erkennung von begleitenden kardialen Anomalien wie intrakardialen Shunts oder Herzklappenerkrankungen. Darüber hinaus kann die Echokardiografie leicht und häufig wiederholt werden, was sie unverzichtbar bei der Überwachung des Krankheitsverlaufs und dem Monitoring der Therapie macht. Eine Anpassung der verwendeten Grenzwerte für die TRV wurde von der aktuellen Leitlinie nicht vorgesehen, da dies zu einem relevanten Verlust der Spezifität führen würde [28]. Standardisiert ist die Durchführung nach den aktuellen internationalen Empfehlungen, hervorzuheben ist die Durchführung einer „rechtsfokussierten Einstellung“ im Vierkammerblick [41]. Einerseits ist teilweise die freie Wand des rechten Ventrikels nur durch diese leicht abgewinkelte Darstellung einsehbar, andererseits lassen sich zusätzliche Speckle-tracking-Analysen (strain) valide nur in dieser Einstellung messen [42].

Erstmals wird in der aktuellen Novelle mit dem TAPSE/sPAP-Verhältnis ein Surrogatparameter für das sog. RV-PA-Coupling eingeführt. Die Fähigkeit des rechten Ventrikels sich an die Nachlast zu adaptieren, ist der entscheidende Faktor für die Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung. Der Status der Adaptation von Kontraktilität und Nachlast wird durch die Ratio von Kontraktilität und Nachlast beschrieben und auch als ventrikuloarterielle Kopplung (RV-PA-Coupling) bezeichnet. Der Goldstandard zur Erfassung des RV-PA-Couplings ist die Analyse von in Echtzeit aufgezeichneten Druck-Volumen-Schleifen. Dies ist jedoch eine invasive und aufwendige Methode, welche im klinischen Alltag gegenwärtig keinen Stellenwert hat. Stattdessen wurden in der Vergangenheit Surrogatparameter ermittelt und validiert zu denen die Ratio von TAPSE (als Marker der Kontraktilität) und sPAP (als Marker der Nachlast) gehört [35, 36]. Die echokardiografische Ermittlung beider Werte ist verhältnismäßig einfach und reproduzierbar, weshalb der Parameter auch von unerfahrenen Untersucher*innen leicht erfasst werden kann. Das TAPSE/sPAP-Verhältnis sollte standardmäßig erhoben werden, da es den entscheidenden Pathomechanismus für die Belastbarkeit der Patient*innen a.e. abbildet und von hohem prognostischen Wert ist [43].

Neben der TAPSE/PASP ist die Fläche des rechten Atriums (RA) ein wichtiger, einfach zu erfassender und reproduzierbarer echokardiografischer Parameter zur Abschätzung des Schweregrads, aber auch der Prognose der PH Patient*innen. Aktuell, konnte hierzu in einer Metaanalyse erstmals an einer großen Patient*innenzahl die prognostische Bedeutung des rechten Atriums bei PH-Patient*innen gezeigt werden [44].

1.6 Ventilations/Perfusions-Lungenscan

Eine Lungenuntersuchung mittels Ventilations-/Perfusions-(V/Q)-Szintigrafie, entweder in planarer Form oder mittels Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT), wird bei Patient*innen mit vermuteter oder neu diagnostizierter PH empfohlen, um eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) auszuschließen oder nachzuweisen [45, 46]. Ein normaler Perfusionsscan schließt eine CTEPH bei fehlender parenchymaler Lungenerkrankung mit einem negativen prä-



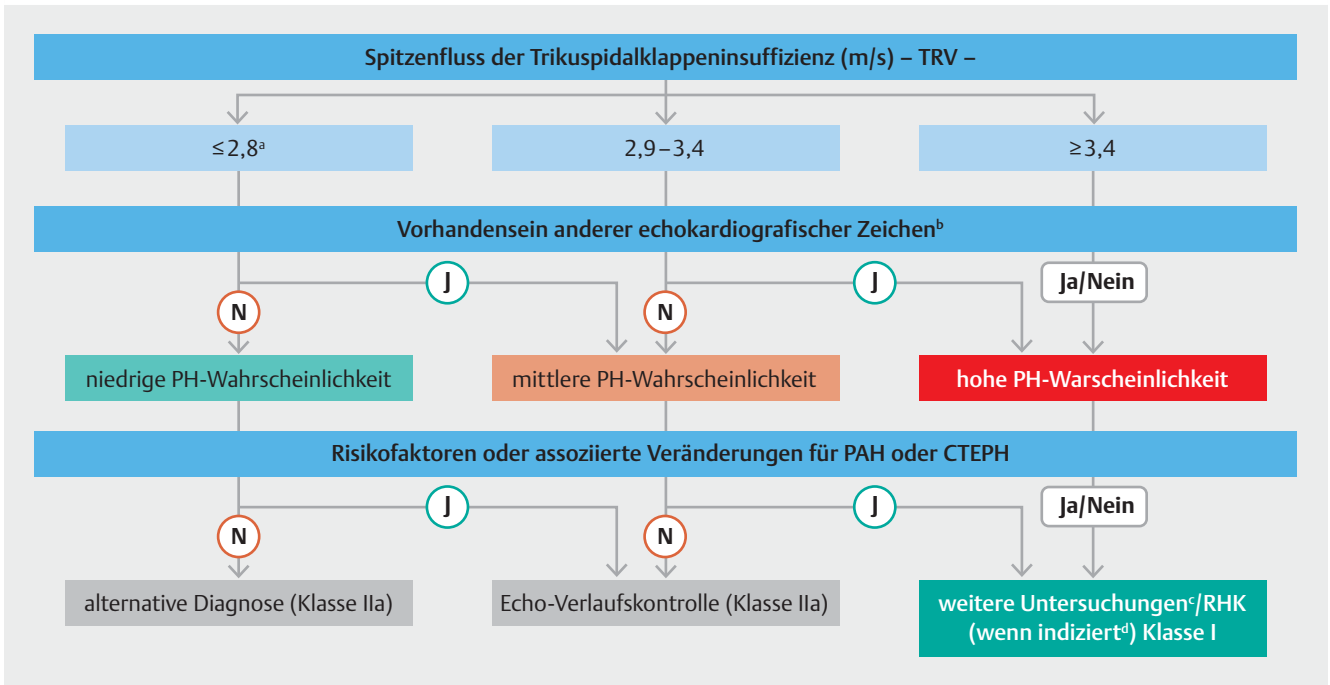
► **Abb. 4** Transthorakale echokardiographische Parameter bei der Beurteilung der pulmonalen Hypertonie. **a** Erweiterter rechter Ventrikel in der parasternalen langen Achse. **b** Dilatierter RV mit einer RV/LV-Ratio $> 1,0$ im Vierkammerblick. **c** Abgeflachtes interventrikuläres Septum, welches zu einem „D-Sign“ des LV in der parasternalen kurzen Achse führt. **d** Dilatierte v. cava inferior (IVC) mit fehlender oder abgeschwächter Atemmodulation. **e** Verlangsamte RVOT-Accelerationsgeschwindigkeit (< 105 ms), ggf. mitt-systolischer Kerbe („notching“) als Zeichen einer präkapillären PH. **f** Reduzierte fraktionale Flächenänderung des RV (FAC $< 35\%$). **g** Verminderte Bewegung der Trikuspidalklappenebene (TAPSE < 18 mm), gemessen mit dem M-Mode im Vierkammerblick. **h** Verminderte systolische Spitzengeschwindigkeit ($S' < 9,5$ cm/s) der Trikuspidalklappenebene gemessen mit dem Gewebe-Doppler. **i** Vergrößerte endsystolische Fläche des rechten Vorhofs (< 18 cm²). **j** Erhöhte Spitzengeschwindigkeit der systolischen Trikuspidalklappenregurgitation (TRV $> 2,8$ cm/s) und Schätzung des sPAP mittels der Formel sPAP = TR-Druckgradient + geschätzter RAP. Der RAP wird über die Weite und Atemvariabilität der IVC bestimmt. $< 2,1$ cm & Kollaps^a $> 50\%$ → RAP 0–5 mmHg; $> 2,1$ cm & Kollaps^a $< 50\%$ → RAP 10–20 mmHg. **k** Nachweis eines Perikardergusses im subkostalen Blick und in der parasternalen kurzen Achse

^a Bezieht sich auf den Kollaps bei der Inspiration. IVC, inferiore Vena cava; LV, linker Ventrikel; RAP, rechtsatrialer Druck; RV, rechter Ventrikel; RVOT, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; sPAP, systolischer pulmonal arterieller Druck; TAPSE, systolische Auslenkung der Trikuspidalebene; TRV, Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit.

diktiven Wert von 98 % aus [47, 48]. Die meisten Patient*innen mit PAH zeigen eine normale V/Q-Szintigrafie oder ein gesprenkeltes Muster ohne typische Perfusionsdefekte. Es ist zu beachten, dass bei 7–10 % der Patient*innen mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung (PVOD)/pulmonaler Kapillarhämangiomatose (PCH) oder PAH nicht übereinstimmende Perfusionsdefekte auftreten können, wie sie bei CTEPH zu sehen sind [49, 50]. Auch bei Patient*innen mit Lungenerkrankungen können passende V/Q-Defekte gefunden werden. Die Anreicherung des Perfusionstracers in extrapulmonalen Organen kann auf einen kardialen oder pulmonalen Rechts-Links-Shunt hinweisen und wurde bei angeborenen Herzfehlern, hepatopulmonalem Syndrom und pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVMs) beobachtet [51].

Kommentar: Die Ventilations-Perfusions-Szintigrafie hat im diagnostischen Algorithmus der PH eine klare Rolle: Sie dient dem Ausschluss von Lungenembolien bei Patient*innen mit neu diagnosti-

zierter PH. Die Untersuchung ist bei der Erstdiagnose einer PH unbedingt erforderlich, da ein Nachweis von Lungenembolien einen völlig anderen Therapieweg erfordert. Werden Perfusionsdefekte festgestellt, ist die erste und wichtigste Maßnahme die Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation, die mindestens 3 Monate lang fortgesetzt werden sollte. Erst wenn nach Ablauf dieses Zeitraums noch Symptome bestehen, kann von einer CTEPH ausgegangen werden. Allerdings ist zu beachten, dass auch bei Patient*innen mit PAH/PVOD ein Ventilations-Perfusions-Mismatch auftreten kann. Eine Absicherung durch D-Dimer-Tests kann zumindest eine frische Lungenembolie ausschließen. Aktuell steht noch der Vergleich zwischen V/Q-Scan versus einem Perfusions-Thorax-MRT im Hinblick auf Diagnosestellung der CTEPH bzw. Detektion von peripheren Perfusionsdefekten aus [52].



► **Abb. 5** Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer pulmonalen Hypertonie und Empfehlungen für weitere Untersuchungen 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 [rerif].

CTEPH, chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; Echo, Echokardiografie; N, nein; J, ja; PAH, pulmonale arterielle Hypertonie; PH, pulmonale Hypertonie; RHK, Rechtsherzkatheteruntersuchung; TRV, Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit.

^a Oder nicht messbar. Der TRV-Schwellenwert von 2,8 m/s wurde gemäß der aktualisierten hämodynamischen Definition der PH nicht geändert.

^b Es müssen Anzeichen aus mindestens zwei Kategorien in ► **Tab. 3** (A/B/C) vorhanden sein, um den Grad der echokardiografischen Wahrscheinlichkeit einer PH zu ändern.

^c Weitere Tests können erforderlich sein (z. B. Bildgebung, CPET).

^d Ein RHK sollte durchgeführt werden, wenn nützliche Informationen/therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind (z. B. bei Verdacht auf PAH oder CTEPH), und ist bei Patient*innen ohne Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen für PAH oder CTEPH möglicherweise nicht indiziert (z. B. bei leichter PH und vorherrschender LHD oder Lungenerkrankung).

► **Tab. 3** Zusätzliche echokardiografische Zeichen, die auf eine pulmonale Hypertonie hinweisen.^a

A: Ventrikel	B: Pulmonalarterie	C: Vena cava inferior und RA
basaler Durchmesser von RV/LV/Flächenverhältnis > 1,0	RVOT AT < 105 ms und/oder mitt-systolische Kerbe	IVC-Durchmesser > 21 mm mit vermindertem inspiratorischen Kollaps (< 50% bei kurzem Atemzug oder < 20% bei stiller Inspiration)
Abflachung des Interventrikularseptums (LVEI) > 1,1 in Systole und/oder Diastole	frühe diastolische pulmonale Regurgitationsgeschwindigkeit > 2,2 m/s	RA-Fläche (Endsystole) > 18 cm ²
TAPSE/sPAP-Verhältnis < 0,55 mm/mmHg	PA-Durchmesser > AR-Durchmesser PA-Durchmesser > 25 mm	

AR: Aortenwurzel; IVC: inferiore Vena cava; LV: linker Ventrikel; LVEI: Exzentrizitätsindex des linken Ventrikels; PA: Pulmonalarterie; RA: rechter Vorhof; RV: rechter Ventrikel; RVOT AT: Beschleunigungszeit des rechtsventrikulären Ausflustrakts; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; TAPSE: systolische Auslenkung der Trikuspidalebene; TRV: Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit.

^a Anzeichen, die zusätzlich zur TRV zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer PH beitragen (s. ► **Abb. 5**). Es müssen Zeichen aus mindestens 2 Kategorien (A/B/C) vorhanden sein, um den Grad der echokardiografischen Wahrscheinlichkeit einer PH zu verändern.

1.7 Kontrastfreie und kontrastverstärkte Thorax-Computertomografie und digitale Subtraktionsangiografie

Eine CT kann bei Patient*innen mit ungeklärter Atemnot wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer PH geben. Typische CT-Zeichen, die auf das Vorhandensein einer PH hinweisen können, sind ein vergrößerter Durchmesser der Pulmonalarterie, ein PA-zu-Aorta-Verhältnis von $>0,9$ und eine Vergrößerung der rechten Herzkammern [51]. Eine Kombination aus den 3 Parametern (PA-Durchmesser ≥ 30 mm, RVOT-Wanddicke ≥ 6 mm und Septumdeviation $\geq 140^\circ$ [oder RV:LV-Verhältnis ≥ 1]) ist hoch prädiktiv für das Vorliegen einer PH. Zusätzlich kann eine Thorax-CT auch Informationen zur Ursache der PH liefern. Hierbei können bspw. Lungenparenchymerkrankungen identifiziert werden oder es können Hinweise auf das Vorliegen einer PVOD/PCH gefunden werden. Typische Anzeichen dafür sind zentrilobuläre Milchglastrübungen, Septumlinien und Lymphadenopathie [51]. Die CTPA (CT-Pulmonalisangiografie) kann eingesetzt werden, um Anzeichen einer CTEPH zu erkennen (z. B. Füllungsdefekte, an der Gefäßwand haftende Thromben, Stege oder Bänder in den PAs, PA-Retraktion/Dilatation, Mosaikperfusion und vergrößerte Bronchialarterien). Zu beachten ist, dass die diagnostische Genauigkeit der CTPA für die Erkennung einer CTEPH begrenzt ist (für einzelne Patient*innen liegen Sensitivität und Spezifität bei 76% bzw. 96%) [53]. Die Genauigkeit nimmt jedoch zu, wenn moderne Multi-Detektor-CT-Scanner verwendet werden und die Interpretation durch erfahrene Untersucher erfolgt [53,54]. Die Dual-Energy-CT-Angiografie (DECT) kann in Verbindung mit Iod-Subtraktions-Mapping durch die Visualisierung der Lungenperfusion mittels Iodkarten die Genauigkeit bei der Erkennung von CTEPH möglicherweise erhöhen [55,56]. Trotz zunehmender Anwendung ist der diagnostische Wert solcher Iodkarten bei der Untersuchung von Patient*innen mit PH noch nicht ausreichend belegt. Weiterhin können durch Kontrastmittel-CTs auch intrakardiale Shunts, abnormale pulmonalvenöse Rückflüsse oder ein offener Ductus arteriosus erkannt werden.

Weiterhin ist die Thorax-CT hilfreich, um bei Patient*innen mit dem klinischen Bild einer Lungenembolie zwischen einem Akutgeschehen oder einer CTEPH zu unterscheiden. Die CTEPH unterscheidet sich sowohl durch die zuvor genannten CTEPH-Zeichen von einem akuten Geschehen als auch durch den Nachweis einer RV-Hypertrophie als Zeichen einer chronifizierten RV-Belastung [57,58].

Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) im Rahmen einer Pulmonalarterienangiografie wird hauptsächlich zur Beurteilung und Planung der Behandlungsmöglichkeiten (d. h. der Operationsfähigkeit oder der Zugänglichkeit für eine BPA) eingesetzt.

Kommentar: Grundsätzlich liefert das CT-Thorax einen wichtigen Beitrag in der differenzialdiagnostischen Abklärung und ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Abklärung zur Detektion von Lungenparenchymveränderungen, pulmonaler Stauung, Mosaikperfusion und auch zentralen Perfusionsdefekten bzw. Lungenembolien. Im Zuge des therapeutischen Algorithmus zur Behandlung der

CTEPH mittels pulmonaler Ballonangioplastie rückt die dual-energy-CT-Angiografie zur Planung immer weiter in den Vordergrund [59].

1.8 Magnetresonanztomografie des Herzens

Die cMRI ermöglicht eine präzise und v. a. reproduzierbare Beurteilung der Volumina, Morphologie und Funktion von Vorhöfen und Ventrikeln. In der Nachbearbeitung können durch softwarebasierte Tracking-Methoden zusätzlich die RV- und LV-Funktion mittels Strain-Messungen detailliert analysiert werden. Ein großer Zusatznutzen gegenüber der Echokardiografie ist die Möglichkeit des Messens von Blutflüssen in der Lungenarterie, Aorta und Vena cava. Somit ist es möglich, detailliert das Schlagvolumen, den intrakardialen Shunt und den retrograden Fluss zu quantifizieren. Des Weiteren ist eine Charakterisierung der Gewebeeigenschaften des Myokards möglich. So können mit T1- und T2-gewichteten Sequenzen und spätem Gadolinium-Enhancement (LGE) Ödem, Narbenbildung und diffuse Myokardfibrose detektiert werden. Durch die Kombination von kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomografie und pulmonaler Perfusionsbildgebung kann somit ein vollständiges Bild des Herzens und der Lungenstrombahn erstellt werden. Im Gegensatz zu der Echokardiografie gibt es jedoch noch keine etablierte Methode zur Schätzung des pulmonalen arteriellen Drucks (PAP). Die Kosten, der zeitliche Aufwand und die Verfügbarkeit der Technik schließen gegenwärtig einen Einsatz als Screening-Methode für PAH aus.

Kommentar: Obwohl die Echokardiografie weiterhin die bedeutendste bildgebende Modalität für die Evaluation der rechtsventrikulären Funktion und der pulmonalen Hämodynamik darstellt, gewinnt die kardiovaskuläre Magnetresonanztomografie als nicht-invasive Bildgebung zunehmend an Bedeutung. Die CMR erlaubt eine ganzheitliche Untersuchung des Herzens und ist deshalb der Goldstandard zur Quantifizierung von rechtsventrikulären Volumina, Masse und Funktion, welche in Bezug auf die Prognose bei PH von entscheidender Bedeutung sind [60]. Im Gegensatz zur Echokardiografie liefert sie reproduzierbare Ergebnisse und ist kaum abhängig vom Untersucher, was sie insbesondere bei der Verlaufsbeurteilung attraktiv macht. Zudem ermöglicht die CMR die Charakterisierung des Myokards, insbesondere die Erkennung von Myokardfibrosen, die sich als prognostisch relevanter Marker erwiesen haben und häufig mit diastolischer Dysfunktion einhergehen. Die Messung von Flüssen mittels Phasenkontrast erlaubt zudem nicht nur die Visualisierung, sondern auch die Quantifizierung von Shunt-Flüssen und Klappeninsuffizienzen. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit liegt der Stellenwert gegenwärtig nicht in der Routinediagnostik, sondern am ehesten bei der Erkennung und Bewertung kongenitaler Herzkrankungen und intrakardialer Shunts.

1.9 Bluttests und Immunologie

Die initiale Labortestung bei Patient*innen, die neu mit PH/PAH diagnostiziert wurden, hat zum Ziel, Komorbiditäten sowie potenzielle Ursachen und Komplikationen der PH zu identifizieren. Die folgenden Labortests sollten bei der initialen Diagnosestellung durchgeführt werden: Blutbild, Serumelektrolyte, Retentionsparameter (v. a. Kreatinin zur Berechnung der geschätzten

eGFR, Harnstoff), Harnsäure, Leberparameter, Eisenstatus sowie BNP oder NT-proBNP. Auch sollten serologische Untersuchungen auf Hepatitisviren und HIV sowie eine grundlegende immunologische Laboruntersuchung, einschließlich Screening-Tests für antinukleäre Antikörper, Anti-Zentromer-Antikörper und Anti-Ro erfolgen, um die Ätiologie einer PH einzuordnen.

Bei Patient*innen mit CTEPH wird ein Screening auf Marker des Antiphospholipidsyndroms empfohlen. Ein zusätzliches Thrombophilie-Screening wird im Allgemeinen nicht empfohlen, es sei denn, es sind therapeutische Konsequenzen zu erwarten [61]. Schilddrüsenfunktionsstörungen können mit PAH und anderen Formen von schwerer PH assoziiert sein, weshalb das Laborscreening zumindest das TSH umfassen sollte.

Kommentar: Der Ausschluss eines Antiphospholipidsyndroms ist alleine deshalb bei Patient*innen mit einer CTEPH sinnvoll, da laut einem Rote-Hand-Brief von 2019 die Anwendung von DOAK bei Patient*innen mit der Autoimmunerkrankung APS nicht empfohlen wird. Hierzu sollte innerhalb von 12 Wochen eine Kontrolle zur Bestätigung erfolgen.

Zusätzlich besteht die Empfehlung der AWMF (S2k-Leitlinien) zur Hinzunahme von Cystatin C, z. B. bei kachektischen Patient*innen wie die Patient*innen mit SSc zur zusätzlichen Abschätzung der Nierenfunktion. Des Weiteren ist bei Risikogruppen an eine serologische Bestimmung der Schistosomiasis und Bilharziose zu denken. Bezüglich der antinukleären Antikörper (ANA) ist unbedingt auf eine Bestimmung und Differenzierung der extrahierbaren nukleären Antigene (ENA) zu denken, um Antisynthetase und sonstige SSc-typische Antikörper mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine kardiale Beteiligung nicht zu verpassen.

1.10 Abdominelle Sonografie

Im Rahmen der umfassenden diagnostischen Abklärung von Patient*innen mit neu diagnostizierter PH sollte eine abdominelle Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Das Hauptziel dieser Untersuchung ist die Suche nach Lebererkrankungen und/oder portaler Hypertonie oder einem portokavalen Shunt (Abernethy-Malformation). Im Verlauf der Erkrankung können Patient*innen mit PH sekundäre Organdysfunktionen entwickeln, die hauptsächlich die Leber und die Nieren betreffen. Eine abdominale Sonografie ist daher bei diesen Patient*innen aus differenzialdiagnostischen Gründen und zur Beurteilung des Ausmaßes der Organschädigung erforderlich.

1.11 Kardiopulmonale Belastungstests

Bei eingeschränkter Belastbarkeit sind kardiopulmonale Belastungstests (CPET) ein gutes Instrument zur Beurteilung und Differenzierung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen. Insbesondere bei Patient*innen mit PAH zeigt sich ein charakteristisches Muster mit einem niedrigen endtidalen CO_2 -Druck (PETCO_2), einem hohen ventilatorischen Äquivalent für Kohlenstoffdioxid (VE/VCO_2), einem niedrigem Sauerstoffpuls (VO_2/HF) und niedriger maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_2) [62]. Das Vorliegen dieser Befundkonstellation sollte umgehend zur Erwägung einer pulmonal-vaskulären Erkrankung führen. Bei Patient*innen mit Linksherzerkrankungen (LHD) oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

können ähnliche Muster auf zusätzliche pulmonalvaskuläre Limitationen hinweisen [63, 64]. Bei Patient*innen mit einem Risiko für PAH, wie z. B. bei SSc, scheint eine normale maximale Sauerstoffaufnahme die Diagnose einer PAH auszuschließen [65].

Kommentar: Der kardiopulmonale Belastungstest liefert bei der PH, trotz seiner Komplexität, wichtige differenzialdiagnostische Hinweise und kann zur Abschätzung der Prognose verwendet werden. Die Bedeutung der ventilatorischen Effizienz und des pulmonalen Gasaustausches unter Belastung gerade bei Patient*innen mit SSc oder zur Differenzierung einer chronisch thromboembolischen Erkrankung bzw. CTEPH sind in der klinischen Beurteilung hilfreich [66, 67]. Der Standard zur Durchführung richtet sich nach den aktuellen deutschen Empfehlungen der AG Spiroergometrie als ein symptomlimitierter Belastungstest, mit einem progressiven Rampenprotokoll und einer Belastungsdauer von 8–12 Minuten [68]. Wichtig hierbei ist die Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung zur Berechnung des pulmonalen Gasaustausches (AaDO_2).

1.12 Rechtsherzkatheteruntersuchung, Vaso-reagibilität und Flüssigkeitsbelastung

1.12.1 Rechtsherzkatheterisierung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) ist der Goldstandard für die Diagnose und Klassifikation der PH. Um sicherzustellen, dass die Ergebnisse verlässlich und reproduzierbar sind, ist es wichtig, dass die Untersuchung nach einer sorgfältigen Methodik und mit standardisierten Protokollen durchgeführt wird. Weitere klinische Indikationen neben der Diagnose und Klassifizierung der PH sind die hämodynamische Beurteilung von Herz- oder LTx-Kandidaten und die Beurteilung kongenitaler kardialer Shunts [69]. Die Komplikationsrate ist bei der Durchführung in PH-Zentren gering (1,1% unerwünschte Ereignisse, verfahrensbedingte Sterblichkeit 0,055%) [70]. Dennoch sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis vor jeder Untersuchung individuell bewertet werden. Die gefürchtetste Komplikation ist die Perforation einer Pulmonalarterie. Zu den Kontraindikationen der Untersuchung gehören: ein bekannter Thrombus oder Tumor im rechten Vorhof oder Ventrikel, ein kürzlich implantierter (<1 Monat) Herzschrittmacher, eine mechanische Trikuspidalklappe, ein TriClip und eine akute Infektion.

Die angemessene Vorbereitung der Patient*innen auf den RHK ist von großer Bedeutung. Ein besonderes Augenmerk gilt der Optimierung des Volumenstatus (insbesondere Korrektur einer Volumenüberladung) und der Kontrolle des Blutdrucks und weiterer Vorerkrankungen. Der Patient/die Patientin sollte in Rückenlage gelagert werden mit der mittleren Thoraxebene als Nullreferenz, da diese bei den meisten Patient*innen auf der Höhe des LA liegt [71]. Für eine vollständige Beurteilung der kardiopulmonalen Hämodynamik muss eine vollständige Messung durchgeführt werden. Unvollständige Messreihen können zu Fehldiagnosen führen.

Als Minimum der Blutgasanalytik sollten die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) und die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) bestimmt werden. Eine Stufenoxymetrie zur Detektion eines Links-Rechts-Shunts sollte bei Patient*innen mit

► **Tab. 4** Verabreichungsweg, Halbwertszeit, Dosierung und Verabreichungsdauer der empfohlenen Testkomponenten für Vasoreagibilitätstests bei pulmonaler arterieller Hypertonie.

Wirkstoff	Verabreichungsweg	Halbzeit	Dosierung	Dauer
Stickstoffmonoxid	inhalativ	15–30 s	10–20 p. p. m.	5–10 min ^a
Iloprost	inhalativ	30 min	5–10 µg ^b	10–15 min ^c
Epoprostenol	i. v.	3 min	2–12 ng/kg/min	10 min ^d

i. v.: intravenös

^a Messung in einem einzigen Schritt innerhalb des Dosisbereichs.

^b am Mundstück.

^c Messung in einem einzigen Schritt, zeitlich befristet, volle Wirkung.

^d inkrementelle Steigerung in Intervallen von 2 ng/kg/min, Dauer jedes Schrittes 10 Minuten.

einer zentralvenösen Sättigung >75 % durchgeführt werden. Die Bestimmung des Herzzeitvolumens (CO) kann mittels der direkten Fick-Methode oder der Thermodilution (Mittelwerte von mindestens 3 Messungen) erfolgen. Alle Druckmessungen, einschließlich pulmonalarteriellem Verschlussdruck (PAWP), sollten ohne Atemanhaltenmanöver (!) am Ende der Expiration durchgeführt werden. Bei Patient*innen mit großen intrathorakalen Druckänderungen während des Atemzyklus (z. B. COPD, Adipositas, bei körperlicher Anstrengung) kann der Durchschnitt über mindestens 3–4 Atemzyklen ermittelt werden. Eine zuverlässige Bestimmung des PAWP ist entscheidend für die Klassifizierung der PH und damit auch für die therapeutischen Entscheidungen. Wenn es nicht möglich ist, eine verlässliche PAWP-Kurve zu ermitteln oder wenn die PAWP-Werte unplausibel sind, sollten zusätzliche Maßnahmen ergriffen werden. Eine Möglichkeit wäre, eine Messung des enddiastolischen LV-Drucks in Betracht zu ziehen oder die Wedge-Position mittels einer blutgasanalytischen Sättigungsmessung zu verifizieren [72].

Kommentar: Der RHK weist in Expertenzentren eine niedrige Komplikationsrate auf. Orale Antikoagulation ist je nach Zugangsweg (V. femoralis oder V. jugularis), Verwendung von Ultraschall während der Punktion und Erfahrung des Zentrums nicht zwingend zu pausieren [73]. Erstmals wurden in den Leitlinien ein Mindestumfang an Messungen und eine Anleitung zur exakten hämodynamischen Bestimmung der PAWP-Kurve integriert. Die Messungen sind jedoch immer im Zusammenschau mit dem aktuellen klinischen Zustand (klinische Stabilität) und aktuellen Volumenstatus (akute Dekompensation versus optimale diuretische Einstellung) zu sehen [74]. Die Ausrichtung des Druckaufnehmers (LA) ist auf die mittleren Thoraxebene festgelegt worden. Diese bedingt eine möglichst exakte Bestimmung des PAWP, um schlussendlich möglichst genau zwischen prä- und postkapillärer PH unterscheiden zu können. Dämpfungsfaktoren des flüssigkeitsgefüllten Katheters (over bzw. under-damping) sind durch Sichtung der Druckkurven zu erkennen und ggf. durch Spülung des Katheters oder Repositionierung zu beheben [74, 75]. Ein zeitlicher Aspekt zwischen Anlage des RHK und der Messung der pulmonalen Hämodynamik ist beschrieben worden. Eine leicht zeitversetzte zweite Messung um wenige Minuten nach Anlage des RHK kann oftmals klinisch diskrepante Befunde widerlegen [76].

1.12.2 Vasoreagibilitätstestung

Der Zweck der Vasoreagibilitätstestung bei PAH ist es, akute Vasoresponder zu identifizieren, die für eine Behandlung mit hochdosierten Kaliumkanalblockern (CCBs) infrage kommen. Die Untersuchung der pulmonalen Vasoreagibilität wird nur bei Patient*innen mit idiopathischer PAH, hereditärer PAH oder medikamenten- und toxininduzierter PAH empfohlen. Die empfohlenen Prüfsubstanzen sind inhaliertes Stickstoffmonoxid [77] oder inhaliertes Iloprost [78, 79] (► **Tab. 4**). Auch eine Messung unter einer schrittweisen Dosissteigerung von intravenösem Epoprostenol ist möglich, jedoch aufgrund der wiederholten Messungen unter verschiedenen Dosen weniger praktikabel [77]. Adenosin i. v. wird wegen der häufigen Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen [80]. Die Responderkriterien sind eine Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) um ≥ 10 mmHg bis zu einem absoluten Wert von ≤ 40 mmHg, bei gleichzeitig unverändertem oder steigendem Herzzeitvolumen (HZV) [77].

Kommentar: Die Vasoreagibilitätskriterien und die Empfehlung zur Beschränkung der Testung auf das Kollektiv der idiopathischen PAH, hereditären PAH und medikamenten- und toxininduzierten PAH sind unverändert. Der aktuelle Standard bzw. die beste Datenlage existiert für eine Inhalation mit Stickstoffmonoxid 10–20 ppm [81].

1.12.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist die Methode der Wahl zur Diagnose der Belastungs-PH [82]. Ein Belastungs-RHK sollte bei Patient*innen mit unerklärter Dyspnoe und normaler Ruheshämodynamik durchgeführt werden, um frühzeitig eine pulmonalvaskuläre Erkrankung oder Linksherzdysfunktion zu erkennen. Darüber hinaus kann die Belastungshämodynamik wichtige prognostische und funktionelle Informationen bei Patient*innen mit PAH- und CTEPH-Risiko liefern [83–85]. Um den Informationsgehalt zu maximieren, kann der Belastungs-RHK mit CPET kombiniert werden. Basierend auf verfügbaren Daten und Erfahrungen scheint der RHK unter Belastung im Vergleich zum Ruhe-RHK und zur CPET kein zusätzliches Risiko für Komplikationen darzustellen [82].

Die Fahrradbelastung sollte mit wiederholten Messungen inkrementell in Form eines Stufen- oder Rampenprotokolls gesteigert werden. Auf jeder Belastungsstufe sollten mPAP, systolischer pulmonaler Druck (dPAP), diastolischer pulmonaler Druck (dPAP), PAWP, Cardiac Output (CO), Herzfrequenz (HF) und systemischer Blutdruck gemessen werden. In Ruhe und bei Spitzenbelastung sollte noch der rechtsatriale Druck und die zentralvenöse und arterielle Sauerstoffsättigung bestimmt werden. Am Ende sollten die Steigungen von mPAP/CO und PAWP/CO (von Ruhe zu max. Belastung) berechnet werden [86, 87]. Das Kriterium für eine Belastungs-PH ist eine pathologische mPAP/CO-Steigung von über 3 mmHg/L/min. Eine PAWP/CO-Steilheit von > 2 mmHg/L/min kann hilfreich sein, um eine linkskardiale Belastungslimitation zu erkennen. Ein PAWP-Grenzwert von > 25 mmHg während der Belastung in Rückenlage wird für die Diagnose von HFpEF empfohlen [40]. Bei Patient*innen mit einer Lungenerkrankung kann ein erhöhter intrathorakaler Druck zu einer mPAP-Erhöhung beitragen; dies ist während einer körperlichen Anstrengung verstärkt und kann durch einen gleichzeitigen Anstieg des RAP erkannt werden [88]. Einige hämodynamische Eigenschaften bei Belastung sind altersabhängig, wobei gesunde ältere Menschen steilere mPAP/CO- und PAWP/CO-Steigungen aufweisen als gesunde jüngere Menschen [89, 90].

Kommentar: Eine einheitliche Standardisierung des RHKS unter Belastung steht weiterhin aus. Aktuell existieren Protokolle mit Rampenprotokollen oder halbliegenden Stufenprotokollen sowie Belastungen mit Handgrips. Die Position des Patienten variiert dabei von flachliegender bis hin zu „supiner“ Position. Aktuell wird ein Stufenprotokoll empfohlen. Als essenziell wird die wiederholte (bei jeder Belastungsstufe) Messung von Druck und HZV über die Thermodilutionsmethode angesehen. Die Nulllinie sollte durch den linken Vorhof verlaufen, und die Druckmessungen werden über mehrere Atemzüge gemittelt [82]. In Zukunft wird die gerade laufende PEX-NET-Studie ggf. hier einen einheitlichen Vorschlag machen können [91].

Wieder eingeführt wurde die Belastungs-PH, diese war bis 1998 durch einen Anstieg des mPAP > 30 mmHg unter Belastung definiert worden [92], dann aber 2004, aus Mangel an Daten, aus den Leitlinien entfernt worden [93]. Aktuell wird nun das Verhältnis von mPAP zu CO von Ruhe zu Belastung, ausgedrückt als die mPAP/CO-Slope, zur Definition einer pathologischen Belastungsreaktion herangezogen. Damals wie heute ist die therapeutische Konsequenz in vielen Fällen unklar. Eine gewisse Datenlage für eine spezifische Therapieoption bzw. für einen Zusammenhang mit der Rechtsherzfunktion besteht zumindest für Patient*innen mit einer chronisch thromboembolischen Erkrankung ohne manifeste PH in Ruhe [94, 95]. Und es besteht die Empfehlung zur engmaschigen Verlaufskontrolle bei Patient*innen mit einer SSc und einer pathologischen Belastungsreaktion. Die Demaskierung einer postkapillären Komponente durch Anstieg der PAWP/CO-Slope ist gerade bei Patient*innen mit Linksherzerkrankungen bzw. Hinweisen auf ein HFpEF und einem PAWP in Ruhe < 15 mmHg bzw. grenzwertigem PAWP 14–15 mmHg hilfreich.

1.12.4 Flüssigkeitsbelastung

Eine Flüssigkeitsbelastung kann bei Patient*innen mit einem PAWP \leq 15 mmHg, aber einem klinischen Phänotyp, der auf eine LHD hindeutet, eine diastolische LV-Dysfunktion aufdecken. Obwohl eine Validierung und Langzeitauswertung dieser Daten noch aussteht, wird allgemein akzeptiert, dass eine schnelle Infusion von etwa 500 ml (7–10 ml/kg) Kochsalzlösung innerhalb von 5–10 Minuten ausreichend ist, um einen abnormalen Anstieg des PAWP auf \geq 18 mmHg zu identifizieren und somit eine Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) zu demaskieren [96, 97]. Es gibt unzureichende Daten über die hämodynamische Reaktion auf eine Flüssigkeitsbelastung bei Patient*innen mit PAH. Neue Daten deuten darauf hin, dass das passive Anheben der Beine während dem RHK ebenfalls dazu beitragen kann, eine verborgene HFpEF aufzudecken [98].

Kommentar: Die Demaskierung einer postkapillären Komponente durch i.v. Flüssigkeitsgabe ist nach wie vor ein Diskussionspunkt. Das empfohlene Protokoll ist eine Infusion 500 ml über bis zu 10 min, jedoch ist hier die Datenlage uneinheitlich. Ein Anstieg des PAWP über 18 mmHg wird hierbei als eine pathologische Reaktion angesehen. Jedoch wird die physikalische Belastung über ein Stufenprotokoll als ein deutlich besserer Stresstest für die Demaskierung einer postkapillären Komponente angesehen [99]. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass alleine der Einfluss der Flüssigkeitsbelastung auf den RV größer als angenommen ist, und gerade bei relevanter präkapillärer PH kann es zu einer Entkopplung bzw. zu einem deutlichen Abfall der Kopplung des rechten Ventrikels mit der Pulmonalarterie (RV-PA-Coupling) kommen [100]. Das gesagt, ist der Anstieg des PAWP unter i.v. Flüssigkeitsgabe unter Umständen zwar in der Lage eine okkulte postkapilläre Komponente zu detektieren, möglicherweise ist dies jedoch nicht mit dem PAWP-Anstieg unter Belastung bzw. der Hochlagerung der Beine vergleichbar [101].

1.13 Genetische Beratung und Tests

Mutationen in PAH-Genen wurden bei familiärer PAH, IPAH, PVOD/PCH und anorexigenassoziierter PAH festgestellt [102]. Die vorliegenden genetischen Screening-Empfehlungen beziehen sich explizit auf Patient*innen mit bestätigter PAH-Diagnose und nicht auf „Risikopopulationen“, die auf PAH gescreent werden sollen. Es ist wichtig, Patient*innen mit den oben genannten Erkrankungen über die Option einer genetischen Krankheitsveranlagung aufzuklären und darauf hinzuweisen, dass Familienangehörige möglicherweise Träger einer Mutation sind, welche das Risiko für PAH erhöht. Auch wenn keine genetische Testung durchgeführt wird, sollten die Familienmitglieder auf frühe Anzeichen und Symptome aufmerksam gemacht werden, damit eine rechtzeitige und angemessene Diagnose gestellt werden kann [102].

Vor einem Gentest sollten Patient*innen eine genetische Beratung bei spezialisierten PAH-Experten oder Humangenetikern in Anspruch nehmen, um komplexe Fragen in Bezug auf Penetranz, genetische Risiken für Familienmitglieder, Reproduktion, genetische Diskriminierung und psychosoziale Probleme zu klären. Eine gründliche genetische Beratung durch spezialisierte

Humangenetiker oder Ärzte mit spezifischer Ausbildung in genetischer Beratung ist unerlässlich, bevor bei asymptomatischen Familienmitgliedern ein Gentest durchgeführt wird. Wenn die familiäre Mutation bekannt ist und ein nicht betroffenes Familienmitglied negativ auf diese Mutation getestet wird, ist das PAH-Risiko für diese Person das Gleiche wie für die Allgemeinbevölkerung [102].

Kommentar: Die genetische Testung wird in der Zukunft im Rahmen der Beratung der PAH-Patient*innen [103], aber auch ggf. schon im Rahmen einer zukünftigen Therapie, eine immer größere Rolle spielen. Patient*innen mit einer PAH sollte in Expertenzentren eine genetische Testung angeboten werden. Detaillierte Informationen sind im Abschnitt Genetik und PH zu finden.

2 Diagnostischer Algorithmus

Bei Patient*innen mit unklarer Dyspnoe oder Symptomen, die auf eine PH hindeuten, sollte ein mehrstufiger, pragmatischer Ansatz zur Diagnosefindung angewandt werden. Diese Strategie ist in ► **Abb. 6** detailliert dargestellt. Der Diagnosealgorithmus befasst sich jedoch nicht mit dem Screening für bestimmte Risikogruppen für PH.

2.1 Schritt 1 (Verdacht)

Patient*innen mit PH werden initial wegen unspezifischer Symptome häufig von Ärzt*innen der Primärversorgung, hauptsächlich Allgemeinmediziner*innen, gesehen und behandelt. Die Erstuntersuchung sollte eine umfassende Anamnese (einschließlich der Familienanamnese), eine gründliche körperliche Untersuchung (einschließlich Messung von Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung), eine Blutuntersuchung zur Bestimmung von BNP/NT-proBNP und ein Ruhe-EKG umfassen. Diese ersten diagnostischen Schritte können den Verdacht auf eine kardiale oder respiratorische Störung als Ursache der Symptome lenken.

2.2 Schritt 2 (Nachweis)

Der zweite Schritt umfasst typische, nicht-invasive Untersuchungen der kardialen und bronchopulmonalen Funktion. Hierzu gehört die Echokardiografie als ein wichtiger Schritt im Diagnosealgorithmus (► **Abb. 6**), da sie, unabhängig von der Ursache, auch hilfreich für die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PH ist. Darüber hinaus ist sie ein wichtiges Mittel zur Identifizierung anderer Herzerkrankungen. Werden auf der Grundlage dieser ersten Bewertung andere Ursachen als eine PH festgestellt und/oder besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine PH, sollten die Patient*innen entsprechend weiterbehandelt werden.

2.3 Schritt 3 (Bestätigung)

Patient*innen sollten in folgenden Situationen zur weiteren Untersuchung an ein PH-Zentrum überwiesen werden:

1. wenn eine mittlere/hohe Wahrscheinlichkeit für PH festgestellt wird;
2. bei Vorliegen von Risikofaktoren für PAH oder einer Lungenembolie in der Anamnese.

Am Zentrum sollten dann umfassende Untersuchungen durchgeführt werden, mit dem Ziel, die Differenzialdiagnosen zu ermitteln und zwischen den verschiedenen Ursachen der PH entsprechend der aktuellen klinischen Einstufung zu unterscheiden. Hier sollten auch, wenn erforderlich, die entsprechenden invasiven Untersuchungen erfolgen.

Zu jedem Zeitpunkt müssen Warnzeichen sofort erkannt werden, da sie mit einem schlechteren Verlauf verbunden sind und ein sofortiges Eingreifen rechtfertigen. Solche Warnzeichen sind: sich schnell entwickelnde oder schwere Symptome (WHO-Funktionsklasse [FC] III/IV), klinische Anzeichen eines RV-Versagens wie Synkopen, Zeichen eines niedrigen Herzzeitvolumens, schlecht tolerierte Herzrhythmusstörungen und ein beeinträchtigter oder verschlechterter hämodynamischer Zustand (Hypotonie, Tachykardie). In diesen Fällen muss sofort eine stationäre Behandlung in einem nahegelegenen Krankenhaus oder PH-Zentrum initiiert werden. Bei Vorliegen einer echokardiografisch festgestellten RV-Dysfunktion, erhöhten Werten der kardialen Biomarker und/oder hämodynamischer Instabilität muss eine Überweisung an ein PH-Zentrum zur sofortigen Beurteilung erfolgen.

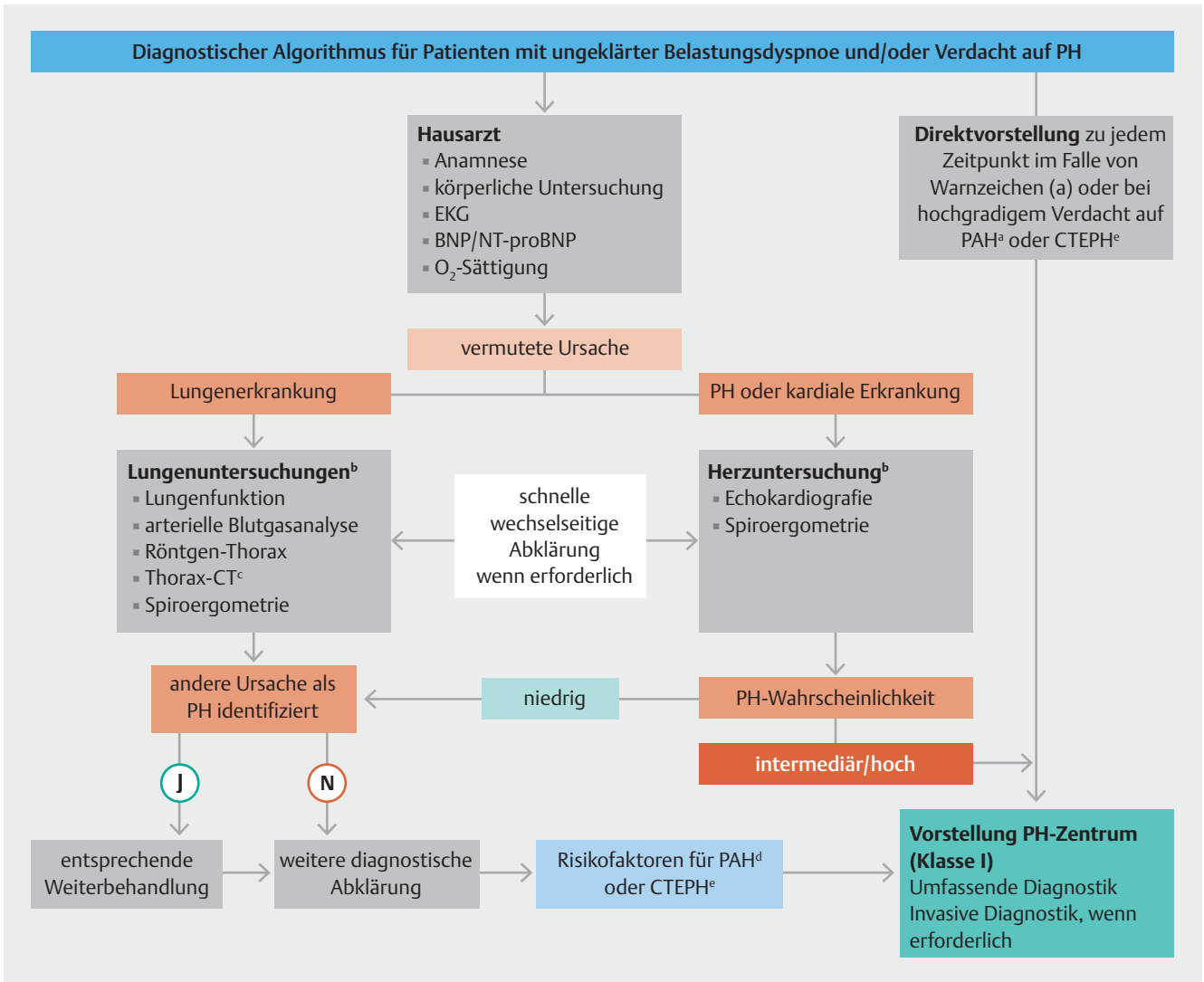
Dieser Diagnoseprozess unterstreicht die Bedeutung einer ausreichenden Sensibilisierung und Zusammenarbeit zwischen hausärztlicher, spezialisierter fachärztlicher Versorgung und den PH-Zentren. Eine wirksame und schnelle Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten ermöglicht eine frühere Diagnose und Therapie und verbessert die Behandlungsergebnisse.

3 Screening und Früherkennung

Trotz Fortschritten in der PAH-Therapie, die darauf fokussieren, die klinische Verschlechterung zu verhindern [104, 105], sowie wirksamer interventioneller Behandlung der CTEPH [45] beträgt die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose der PH mehr als 2 Jahre [106, 107]. Die Früherkennung der Erkrankung verringert die psychische und emotionale Belastung, die Unsicherheit der Betroffenen und deren Familie [108], führt zur Kostenreduktion und ermöglicht die Behandlung in einem frühen Stadium der Erkrankung, wenn Therapien effektiver sein können.

Ein multimodaler Ansatz [109] zum Screening wird daher empfohlen und vereinfacht die Frühdiagnose der Erkrankung und umfasst:

1. asymptomatische Hochrisikogruppen (mit hoher Prävalenz), v. a.:
 - a) SSc Patient*innen (Prävalenz: 5–19%) [110, 111],
 - b) *BMPR2*-Mutationsträger (14–42%) [112],
 - c) Verwandte 1. Grades von Patient*innen mit HPAH [102] und bzw. wenn die Diagnose die vorgeschlagene Intervention signifikant beeinflusst;
 - d) Patient*innen, die für eine Lebertransplantation vorgesehen sind (2–9%) [113];
2. symptomatische Patient*innen in Risikogruppen mit niedrigen Prävalenzraten, bei denen ein Screening asymptomatischer Patient*innen nicht sinnvoll erscheinen lässt, wie Patient*innen mit:
 - a) portaler Hypertonie [114],



► **Abb. 6** Diagnostischer Algorithmus für Patient:innen mit ungeklärter Dyspnoe und/oder Verdacht auf 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 [rerif].

BNP, brain natriuretic peptide; CT, Computertomografie; CTEPH, chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; EKG, Elektrokardiogramm; N, nein; NT-proBNP, N-terminales pro-brain natriuretic peptide; PAH, pulmonale arterielle Hypertonie; PE, Lungenembolie; PH, pulmonale Hypertonie; J, ja.

^a Zu den Warnzeichen gehören ein rasches Fortschreiten der Symptome, eine stark verminderte körperliche Belastbarkeit, eine Prä-Synkope oder Synkope bei leichter Anstrengung sowie Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz.

^b Beurteilung der Lunge und des Herzens durch einen Spezialisten entsprechend der örtlichen Praxis/Gegebenheiten.

^c Je nach Indikation; bei Verdacht auf PH wird eine CT-Pulmonalisangiografie empfohlen.

^d Einschließlich Bindegewebserkrankungen (insbesondere systemische Sklerose), portaler Hypertonie, HIV-Infektion und PAH in der Familienanamnese.

^e Anamnese von Lungenembolie, dauerhaften intravaskulären Devices, entzündlichen Darmerkrankungen, essentieller Thrombozythämie, Splenektomie, hochdosierter Schilddrüsenhormonsubstitution und bösartigen Erkrankungen.

b) HIV-Infektion (0,5%) [115] und

c) Kollagenosen außer SSc,

3. Patient*innen in der Lungenembolienachsorge mit klinischen Hinweisen bzw. Risikofaktoren für die Entwicklung einer CTEPH [109, 116–118].

Die systematische Durchführung von Untersuchungen bei a- bzw. präsymptomatischen Personen/Patient*innen in Hochrisikogruppen wird als Screening bezeichnet. Im Rahmen des Screenings werden insofern Individuen untersucht, die sonst keine medizinische Diagnostik aufgrund der (fehlenden) Symptomatik in Anspruch nehmen würden. Das Screening für PH ist in erster Linie bei SSc-Patient*innen etabliert [109, 111], aller-

dings nicht ausschließlich. Zu den Screening-Untersuchungen gehören folgende Maßnahmen:

- a) Blutuntersuchungen für Biomarker (NT-proBNP) und der Harnsäurewerte,
- b) EKG zur Bestimmung der kardialen Achse,
- c) Echokardiografie [119],
- d) Lungenfunktionsuntersuchungen, insbesondere die Bodyplethysmografie und die Bestimmung des DL_{CO} SB. Zudem spielt das Verhältnis der forcierten Vitalkapazität (FVC) zur DLCO [FVC]/DLCO eine besondere Rolle.
- e) Belastungstests wie der 6-Minuten-Gehtest, die Stress-Echokardiografie sowie auch die Spiroergometrie, die in Kombination mit Screening-Algorithmen eingesetzt wurden, um die Sensitivität und Spezifität des Screenings vor der Indikationsstellung zur RHK-Untersuchung zu erhöhen [65, 120].

3.1 Systemische Sklerose

Aufgrund der hohen Prävalenz (5–19%) [111] und der hohen jährlichen Inzidenz (0,7–1,5%) [121–123] der PAH bei Patient*innen mit SSc spielt die Screening-Diagnostik zur Früherkennung der PH bei diesen Patient*innen eine wichtige Rolle [124]. Die prognostische Bedeutung von Screening unterstützen klinische Studien, die SSc-Patient*innen, die am PH-Screening teilnahmen, mit nicht-gescreenten SSc-Kohorten [125] verglichen. In der ersten Gruppe wurde die PH früh diagnostiziert, die Patient*innen hatten mildere hämodynamische Veränderungen und eine bessere Prognose. Bei Patient*innen mit SSc sind die echokardiografischen Ergebnisse suboptimal und nicht präzise genug [110]. Deswegen haben kombinierte, multimodale Untersuchungen im Rahmen von Screening-Algorithmen eine höhere diagnostische Präzision als die Echokardiografie, das NT-proBNP oder die Lungenfunktion allein. Die Screening-Untersuchungen beinhalten primär klinische und laborchemische Parameter (NT-proBNP bzw. BNP, Harnsäure), echokardiografische Parameter (s. ► **Abb. 4**) und Lungenfunktionsergebnisse und sind genau genug, um eine PH oder eine milde PH (mPAP 21–24 mmHg) [126] früh festzustellen. Zwei Algorithmen sind bestens etabliert und kontrolliert: der DETECT-Algorithmus [110] und der Algorithmus von der australischen Sklerodermie-Interessengruppe (ASIG) [127].

Die Screening-Untersuchungen wurden in der ASIG-Kohorte jährlich wiederholt (einige Patient*innen wurde bisher 10-malig gescreent). Diagnostizierte Patient*innen mit PH im Rahmen der Follow-up-Screening-Untersuchungen hatten signifikant mildere hämodynamische Veränderungen (niedriger mPAP und PVR), waren gemäß der WHO-FC weniger beeinträchtigt und hatten eine bessere Prognose [128]. Ein standardisiertes Screening-Intervall nach der initialen Untersuchung wurde bisher allerdings nicht etabliert. Gemäß aktueller Studienlage ist die Wiederholung der Screening-Untersuchungen bei SSc-Patient*innen jährlich ausreichend.

Screening ist mit finanziellen und emotionalen Belastungen verbunden. Daher ist die Erkennung des Vorliegens von Risikofaktoren bei SSc-Patient*innen wichtig. Risikofaktoren für die Entwicklung einer PAH bei SSc-Patient*innen (**Hochrisiko-Patient*innen**) sind:

1. klinische Symptomatik (Dyspnoe, längere Erkrankungsdauer, Sicca-Symptomatik, Vorliegen von digitalen Ulzerationen) und demografische Parameter (Alter, männliches Geschlecht) und
2. Untersuchungsergebnisse wie Nachweis von Anti-Zentromer-Antikörpern, milde ILD, niedrige DLco, erhöhtes FVC/DLco-Ratio, erhöhtes NT-proBNP [111, 129].

Kürzlich konnte in einer Metanalyse gezeigt werden, dass eine verminderte Kapillardichte in der Kapillarmikroskopie bzw. fortgeschrittene vaskuläre akrale Veränderungen (i. S. von aktiven/alten digitalen Ulzerationen) als Risikofaktor ein Vorhersagemodell für die Entwicklung einer PAH gelten könnte [130].

Für die Identifizierung einer Gruppe von SSc-Patient*innen **mit niedrigem Risiko** für die PH-Entwicklung liegen weniger Daten vor. Bei diesen Patient*innen könnten daher invasive Messungen vermieden werden. In einem Modell, das die Kombination von Symptomatik, DLCO und NT-proBNP bei SSc-Patient*innen kombinierte, konnte die Gruppe mit niedrigem Risiko für PH-Entwicklung isoliert werden [123]. Zudem konnte bei SSc-Patient*innen mittels Spiroergometrie gezeigt werden, dass das Vorliegen eines Peak $VO_2 > 18,7$ mL/kg/min und Atemeffizienz für CO_2 (VE/VCO₂-Ratio) $> 45,5$ mit geringer Wahrscheinlichkeit mit der Entwicklung einer PH assoziiert sind [65].

3.2 BMPR2-Mutationsträger

In der immer länger werdenden Liste von Genen, von denen bekannt ist, dass sie mit PAH assoziiert sind, beschränken sich die Erfahrungen weitgehend auf *BMPR2*-Mutationsträger. Diese haben ein ~20%-Risiko für die Entwicklung einer PAH, wobei die Penetranz bei weiblichen Trägern (42%) höher als bei männlichen Trägern ist (14%) [102, 112, 131]. Derzeit gibt es keine anerkannte Screening-Strategie für die Untersuchung von PAH bei *BMPR2*-Mutationsträgern. Auf Grundlage eines Expertenkonsensus wird derzeit häufig asymptomatischen Verwandten, die positiv auf PAH-verursachende Mutationen getestet wurden, eine jährliche Screening-Echokardiografie angeboten [9]. Im Rahmen der DELPHI-2-Studie, in der Mutationsträger prospektiv untersucht wurden, konnte bei 9,1% der Teilnehmer im Verlauf über 47 ± 27 Monate eine PAH nachgewiesen werden. Dabei wurden 2/55 Mutationsträgern bei der Erstuntersuchung und 3/55 im weiteren Verlauf diagnostiziert. Dies entspricht einer Inzidenz von 2,3%/Jahr [112]. Der Screening-Algorithmus umfasste EKG, NT-proBNP, DLCO, Echokardiografie, Spiroergometrie und optional RHK. Zu unterstreichen ist hier, dass keiner der Fälle durch Echokardiografie allein erkannt worden wäre. Screening-Programme sollten einen multimodalen Ansatz verfolgen, wenngleich die optimale Strategie und der Screening-Zeitraum derzeit noch nicht sicher definierbar erscheinen. Hierfür sind multinationale, multizentrische Studien erforderlich.

3.3 Portale Hypertonie

Schätzungsweise 1–2% der Patient*innen mit Lebererkrankungen und portaler Hypertension entwickeln eine PoPH [114, 132]. Dies ist insbesondere bei denjenigen Patient*innen von Bedeutung, bei welchen ein transjugulärer portosystemischer Shunt oder eine Lebertransplantation geplant ist. Bei diesen Pa-

tient*innen wird eine Echokardiografie zum Screening auf PAH empfohlen, auch wenn keine diesbezüglichen Symptome vorliegen. Mithilfe der Echokardiografie kann der sPAP-Wert bei ~80 % der Patient*innen mit portaler Hypertension gemessen werden, was die Entscheidung zur Durchführung eines RHK erleichtert. Bei Patient*innen, die für eine Lebertransplantation evaluiert wurden, zeigte eine Studie, dass ein sPAP-Wert von >50 mmHg eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 77 % für den Nachweis einer mittelschweren bis schweren PAH hat [133]. Daten einer anderen Arbeitsgruppe zeigten, dass ein RHK bereits bei einem sPAP > 38 mmHg sinnvoll erscheint [134]. Beim Screening auf PoPH wird empfohlen, die echokardiografische Wahrscheinlichkeit einer PH zu beurteilen (s. ► **Abb. 5**). In Übereinstimmung mit der Internationalen Lebertransplantationsgesellschaft wird bei Patient*innen, die aktiv zur Lebertransplantation gelistet sind, ein jährliches PAH-Screening empfohlen, wobei das optimale Intervall noch unklar ist [113].

3.4 Lungenembolie

Die CTEPH ist eine seltene und unterdiagnostizierte Komplikation der akuten Lungenembolie [57]. Die gemeldete kumulative Inzidenz der CTEPH nach akuter, symptomatischer Lungenembolie liegt zwischen 0,1 und 11,8 %, je nach untersuchtem Kollektiv [57, 117, 135–137].

Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse ergab eine CTEPH-Inzidenz von 0,6 % bei allen Patient*innen mit akuter Lungenembolie bzw. 3,2 % bei Überlebenden und 2,8 % bei Überlebenden ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen [117]. Eine multizentrische Beobachtungs- und Screening-Studie berichtete über eine CTEPH-Inzidenz von 3,7/1000 Patient*innen-jahre und eine kumulative 2-Jahres-Inzidenz von 0,79 % nach akuter Lungenembolie [138]. Eine kürzlich durchgeführte prospektive Beobachtungsstudie (FOCUS, Follow-up after acute pulmonary embolism) ergab eine kumulative 2-Jahres-Inzidenz von 2,3 % für CTEPH und 16,0 % für fortbestehende Beeinträchtigungen nach einer Lungenembolie, die beide mit einem höheren Risiko für eine erneute Hospitalisierung und Tod verbunden waren [139]. In einigen Fällen wird die Diagnose einer CTEPH erst verzögert gestellt, weil sie zunächst als akute Lungenembolie fehlinterpretiert wird [57]. In diesem Zusammenhang empfehlen die aktuellen Leitlinien keine routinemäßige Nachuntersuchung von Patient*innen mit Lungenembolie durch erneute bildgebende Verfahren des Lungengefäßsystems, sondern die bereits zur Diagnose der akuten Lungenembolie verwendete initiale Bildgebung sorgfältig auf Anzeichen einer CTEPH zu überprüfen. Die Echokardiografie ist die bevorzugte Diagnostik der ersten Wahl bei Patient*innen mit Verdacht auf CTEPH [46].

Bis zu 50 % der Patient*innen haben nach einer akuten Lungenembolie persistierende Perfusionsstörungen. Die klinische Relevanz ist jedoch unklar [140–142]. Alle Patient*innen, bei denen die Symptome auf postthrombotische Ablagerungen in den Pulmonalarterien zurückgeführt werden können, gelten als Patient*innen mit chronisch thromboembolischer Lungengefäßberkrankung (CTEPD) mit oder ohne PH [143]. Persistierende Dyspnoe nach einer akuten Lungenembolie sind häufig [144].

Eine Studie, die das Screening auf CTEPH nach akuter Lungenembolie untersuchte, ergab bei asymptomatischen Patient*in-

nen mithilfe der Echokardiografie eine nur geringe Ausbeute an zusätzlichen CTEPH-Diagnosen [145].

Kommentar: Eine aktuelle Arbeit, die sich auf die prospektive Nachsorge nach Lungenembolie bezieht, bei der primär symptomatische Patient*innen identifiziert und bei auffälliger nicht-invasiver Untersuchung dann leitlinienkonform untersucht wurden, nennt nach der aktuellen Definition der PH eine Häufigkeit für CTEPD mit und ohne PH von 5,25 und 5,75 % [146].

Ferner gibt es nur im Bezug zu Sklerodermie-Patient*innen einen etablierten Screening-Algorithmus DETECT und ASIG, diese sind jedoch noch nicht für die neuen hämodynamischen Grenzwerte validiert worden [121, 147] und daher ist die Sensitivität und Spezifität gerade im Bereich 21–25 mmHg und PVR im Bereich 2–3 WU derzeit unbekannt. Ferner wurde der ASIG-Algorithmus bislang nicht international bzw. in Global-Registern validiert [148]. Erste Studien deuten darauf hin, dass die neue Ratio von TAPSE/PASP auch zum Screening von Sklerodermie-Patient*innen verwendet werden kann und möglicherweise den DETECT-Algorithmus aufwertet [43, 149].

Des Weiteren erscheint das Risiko einer HIV-PAH mit der Etablierung der antiviralen Therapie rückläufig zu sein. In einer großen amerikanischen Registeranalyse von mehr als 27 Zentren, betrug der Anteil HIV-PAH-Patient*innen 1,4 % [150]. Ferner erscheint die Prognose unter PAH-Therapie verbessert und vergleichbar mit iPAH-Patient*innen zu sein.

In den aktuellen Lungenembolie-Leitlinien wird empfohlen, dass bei asymptomatischen Patient*innen mit Risikofaktoren für eine CTEPH nach 3–6 Monaten eine weitere diagnostische Abklärung erwogen werden kann [46]. Ansätze zur Früherkennung einer CTEPH nach einer akuten Lungenembolie beruhen auf der Identifizierung von Patient*innen mit erhöhtem Risiko [151]. Bei Patient*innen mit anhaltender oder neu aufgetretener Dyspnoe nach einer Lungenembolie wird nicht-invasiv mithilfe der Echokardiografie auf eine PH und mithilfe der Schnittbildgebung auf persistierende Perfusionsstörungen untersucht. Es gibt begrenzte Daten zu Strategien, die Dual-Energy-CT, computertomografische Lungensubtraktions-Jod-Mapping oder 3D-MR-Perfusionsbildgebung verwenden. Scoring-Systeme, einschließlich der „Leidener CTEPH-Ausschlusskriterien“ [145, 152] können zur Festlegung von Diagnosestrategien verwendet werden. Eine Spiroergometrie kann charakteristische Merkmale einer Belastungseinschränkung aufgrund einer Lungengefäßberkrankung (PVD) aufzeigen oder Hinweise auf mögliche andere Diagnosen geben.

Kommentar: Zwei neuere Arbeiten, die Patient*innen nach Lungenembolie in der Nachsorge strukturiert nachuntersucht haben, konnten einen zusätzlichen Nutzen der Spiroergometrie für die Erkennung der CTEPH aufzeigen [146, 153]. Die Spiroergometrie kann über die dynamische Betrachtung des pulmonalen Gasaustausches (Verschlechterung der AaDO₂) in der Lage sein, Patient*innen mit CTEPD ohne PH zu erkennen [146, 153].

Der optimale Zeitpunkt für die Beurteilung der Symptome zur Früherkennung einer CTEPH kann 3–6 Monate nach einer akuten Lungenembolie sein, was mit dem empfohlenen Zeitpunkt der

routinemäßigen Beurteilung der gerinnungshemmenden Behandlung zusammenfällt. Bei hochsymptomatischen Patient*innen oder akuter Verschlechterung kann eine frühere Beurteilung notwendig sein [46, 143].

Interessenkonflikt

K.T.: Vortrags- und/oder Beratungshonorare von Janssen.
 N.K.: Vortrags- und/oder Beratungshonorare von Janssen.
 M.J.R.: Vortrags- und/oder Beratungshonorare von Bayer vital, Janssen, MSD.
 J.B.: Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit von AstraZeneca, Biogen, Boehringer-Ingelheim, BMS, Ferrer, Novartis, Roche, and Sanofi-Genzyme. Für Tätigkeiten im Rahmen von Data Monitoring and Safety Boards erhielt er Honorare von Actelion und Galapagos. Es besteht kein Zusammenhang mit der vorliegenden Publikation.
 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.
 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 Autoren honorare 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, Occlutech, 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.
 H.G.: Vortrags-/Beraterhonorare von Amgen, Actelion, AstraZeneca, Bayer, BMS, Gossamer Bio, GSK, Janssen Cilag, Lilly, MSD, Novartis, OMT, Pfizer, United Therapeutics.
 M.H. erhielt Beratungshonorare von Bayer Healthcare, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Janssen, MSD, Pfizer; Honorare für Vorträge von AstraZeneca, Bayer HealthCare, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daichi Sankyo, Janssen, MSD, Pfizer, Santis.
 Alle anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Didden EM et al. Time to diagnosis of pulmonary hypertension and diagnostic burden: A retrospective analysis of nationwide US healthcare data. *Pulm Circ* 2023; 13: e12188
- [2] Nikkho SM et al. Clinical significance of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's innovative drug development initiative-Group 3 pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2022; 12: e12127
- [3] Humbert M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61.
- [4] Rich S et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223
- [5] Bonderman D et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37: 1096–1103
- [6] Klok FA et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: 21–26
- [7] Hendriks PM et al. Role of the electrocardiogram in the risk stratification of pulmonary hypertension. *Heart* 2023; 109: 208–215
- [8] Hoeper MM et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: (Suppl. 25): D42–D50
- [9] Galie N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69: 177
- [10] Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017; 12: 61–73
- [11] Meyer FJ et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473–476
- [12] Sun XG et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1028–1035
- [13] Hoeper MM et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 937–948
- [14] Trip P et al. Diffusion capacity and BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 43: 1195–1198
- [15] Hoeper MM et al. Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 441–449
- [16] Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 490–498
- [17] Olsson KM et al. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700354
- [18] Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol* 2011; 1: 593–619
- [19] Jilwan FN et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013; 143: 47–55
- [20] Rudski LG et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713
- [21] Lang RM et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–270
- [22] Galderisi M et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1301–1310
- [23] Arcasoy SM et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–740
- [24] Fisher MR et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615–621
- [25] Farber HW et al. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 56–64
- [26] D'Alto M et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4058–4062
- [27] Huston JH et al. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 1112–1121
- [28] Gall H et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *EClinicalMedicine* 2021; 34: 100822
- [29] Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1185–1191

- [30] Vahanian A et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 60: 727–800
- [31] Parent F et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 44–53
- [32] Fonseca GH et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012; 39: 112–118
- [33] Grunig E et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 117–124
- [34] Guazzi M et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1211–1221
- [35] Tello K et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 266: 229–235
- [36] Tello K et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009047
- [37] Arkles JS et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 268–276
- [38] Takahama H et al. Unraveling the RV Ejection Doppler Envelope: Insight Into Pulmonary Artery Hemodynamics and Disease Severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1268–1277
- [39] Baumgartner H et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021; 42: 563–645
- [40] 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
- [41] Lang RM et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1–39 e14
- [42] Badano LP et al. How to do right ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21: 825–827
- [43] Xanthouli P et al. Prognostic meaning of right ventricular function and output reserve in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2022; 24: 173
- [44] Richter MJ et al. Imaging the right atrium in pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023; 42: 433–446
- [45] Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915
- [46] Konstantinides SV 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
- [47] Tunariu N et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–684
- [48] He J et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 459–463
- [49] Seferian A et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012; 40: 75–83
- [50] Giordano J et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017; 27: 1631–1639
- [51] Remy-Jardin M et al. Imaging of Pulmonary Hypertension in Adults: A Position Paper from the Fleischner Society. *Radiology* 2021; 298: 531–549
- [52] Lasch F et al. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a Screening Test for Patients With Suspected CTEPH: CHANGE-MRI Study Design and Rationale. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 51
- [53] Dong C et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126985
- [54] Rajaram S et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012; 22: 310–317
- [55] Tamura M et al. Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Correlation with perfusion SPECT/CT. *Int J Cardiol* 2017; 243: 538–543
- [56] Masy M et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2018; 28: 5100–5110
- [57] Guerin L et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605
- [58] Ende-Verhaar YM et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 731–738
- [59] Schussler A et al. Evaluation of Diagnostic Accuracy and Radiation Exposure of Dual-Energy Computed Tomography (DECT) in the Course of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). *Rofo* 2021; 193: 1318–1326
- [60] Alabed S et al. Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 931–942
- [61] Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2298
- [62] Sun XG et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435
- [63] Boerrigter BG et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–1174
- [64] Caravita S et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 754–762
- [65] Dumitrescu D et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017; 103: 774–782
- [66] Weatherald J et al. Ventilatory efficiency in pulmonary vascular diseases. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200214
- [67] Held M et al. Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respiration* 2016; 91: 503–509
- [68] Meyer FJ et al. [Exercise Testing in Respiratory Medicine – DGP Recommendations]. *Pneumologie* 2018; 72: 687–731
- [69] Mehra MR et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1–23
- [70] Hoepfer MM et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552

- [71] Kovacs G et al. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013; 42: 1586–1594
- [72] Viray MC et al. Role of Pulmonary Artery Wedge Pressure Saturation During Right Heart Catheterization: A Prospective Study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e007981
- [73] Callan P, Clark AL. Right heart catheterisation: indications and interpretation. *Heart* 2016; 102: 147–157
- [74] Maron BA et al. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2671–2681
- [75] Bootsma IT et al. The contemporary pulmonary artery catheter. Part 1: placement and waveform analysis. *J Clin Monit Comput* 2022; 36: 5–15
- [76] Yogeswaran A et al. Evaluation of pulmonary hypertension by right heart catheterisation: does timing matter? *Eur Respir J* 2020; 56
- [77] Sitbon O et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111
- [78] Hoeper MM et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176–182
- [79] Opitz CF et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003; 24: 356–365
- [80] Jing ZC et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 1354–1360
- [81] Chandrasekara S et al. Acute Vasoreactivity Testing and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension: A Call for Increased Testing. *Heart Lung Circ* 2023; 32: 156–165
- [82] Kovacs G et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700578
- [83] Guth S et al. Exercise right heart catheterisation before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800458
- [84] Claeys M et al. Impaired Cardiac Reserve and Abnormal Vascular Load Limit Exercise Capacity in Chronic Thromboembolic Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1444–1456
- [85] Zeder K et al. Exercise Pulmonary Resistances Predict Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Chest* 2021; 159: 781–790
- [86] Naeije R et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 576–583
- [87] Godinas L et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2016; 48: 254–257
- [88] Boerrigter BG et al. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. *Eur Respir J* 2014; 43: 1316–1325
- [89] 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
- [90] Andersen MJ et al. Hemodynamic Response to Rapid Saline Infusion Compared with Exercise in Healthy Participants Aged 20–80 Years. *J Card Fail* 2019; 25: 902–910
- [91] Kovacs G et al. The pulmonary haemodynamics during exercise – research network (PEX-NET) ERS Clinical Research Collaboration: investigating the prognostic relevance of exercise haemodynamics. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900458
- [92] Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719–725
- [93] Barst RJ et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 12): 40S–47S
- [94] Wiedenroth CB et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045893217753122
- [95] Douschan P et al. Right ventricular-pulmonary arterial coupling and its relationship to exercise haemodynamics in a continuum of patients with pulmonary vascular disease due to chronic thromboembolism. *Eur Respir J* 2022; 60: 2200450
- [96] D’Alto M et al. Clinical Relevance of Fluid Challenge in Patients Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Chest* 2017; 151: 119–126
- [97] Vachieri JL et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801897
- [98] van de Bovenkamp AA et al. The Value of Passive Leg Raise During Right Heart Catheterization in Diagnosing Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e008935
- [99] D’Alto M et al. A Fluid Challenge Test for the Diagnosis of Occult Heart Failure. *Chest* 2021; 159: 791–797
- [100] Kremer N et al. Unmasking right ventricular-arterial uncoupling during fluid challenge in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41: 345–355
- [101] Ewert R et al. Exercise and fluid challenge during right heart catheterisation for evaluation of dyspnoea. *Pulm Circ* 2020; 10
- [102] Morrell NW et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801899
- [103] Eichstaedt CA et al. Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: a consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *Eur Respir J* 2023; 61: 2201471
- [104] Galie N et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834–844
- [105] Sitbon O et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 594–604
- [106] Strange G et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ* 2013; 3: 89–94
- [107] Armstrong I et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 67
- [108] Ivarsson B, Johansson A, Kjellstrom B. The Odyssey from Symptom to Diagnosis of Pulmonary Hypertension from the Patients and Spouses Perspective. *J Prim Care Community Health* 2021; 12: 21501327211029241
- [109] Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21: K9–K20
- [110] Coghlan JG et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349
- [111] Weatherald J et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190023
- [112] Montani D et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004229
- [113] Krowka MJ et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016; 100: 1440–1452

- [114] Mancuso L et al. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8252–8257
- [115] Sitbon O et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108–113
- [116] Aad G et al. Measurement of top quark polarization in top-antitop events from proton-proton collisions at $\sqrt{s}=7$ TeV using the ATLAS detector. *Phys Rev Lett* 2013; 111: 232002
- [117] Ende-Verhaar YM et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792
- [118] Kiely DG et al. Utilising artificial intelligence to determine patients at risk of a rare disease: idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019890549
- [119] Nagel C et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 165
- [120] Santaniello A et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 1581–1586
- [121] Vandecasteele E et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602275
- [122] Coghlan JG et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701197
- [123] Semalulu T et al. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 1421–1427
- [124] Hachulla E et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792–3800
- [125] Humbert M et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522–3530
- [126] Hao Y et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 7
- [127] Thakkar V et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R193
- [128] Morrisroe K et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 42
- [129] Morrisroe K et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 134
- [130] Smith V et al. Nailfold Videocapillaroscopy in Systemic Sclerosis-related Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol* 2020; 47: 888–895
- [131] Larkin EK et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 892–896
- [132] Colle IO et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37: 401–409
- [133] Kim WR et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000; 6: 453–458
- [134] Raevens S et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl* 2013; 19: 602–610
- [135] Pengo V et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264
- [136] Golpe R et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med* 2010; 104: 1370–1376
- [137] Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602522
- [138] Coquoz N et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702505
- [139] Valerio L et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J* 2022; 43: 3387–3398
- [140] Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. *Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study*. *J Nucl Med* 2000; 41: 1043–1048
- [141] Nijkeuter M et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192–197
- [142] Sanchez O et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1248–1255
- [143] Delcroix M et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002828
- [144] Nilsson LT et al. Dyspnea after pulmonary embolism: a nation-wide population-based case-control study. *Pulm Circ* 2021; 11: 20458940211046831
- [145] Boon G et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021; 76: 1002–1009
- [146] Held M et al. Frequency and characterization of CTEPH and CTEPD according to the mPAP threshold >20 mm Hg: Retrospective analysis from data of a prospective PE aftercare program. *Respir Med* 2023; 210: 107177
- [147] Young A et al. Performance of the DETECT Algorithm for Pulmonary Hypertension Screening in a Systemic Sclerosis Cohort. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1731–1737
- [148] Coirier V et al. Impact of Three Different Algorithms for the Screening of SSc-PAH and Comparison with the Decisions of a Multidisciplinary Team. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 1738
- [149] Colalillo A et al. The role of TAPSE/sPAP ratio in predicting pulmonary hypertension and mortality in the systemic sclerosis EUSTAR cohort. *Autoimmun Rev* 2023; 22: 103290
- [150] Kolaitis NA et al. HIV-associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Report from the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 1121–1124
- [151] Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (Suppl. 03): S201–S206
- [152] Klok FA et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 135: 796–801
- [153] Farmakis IT et al. Cardiopulmonary exercise testing in the follow-up after acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2023