

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen

Pulmonary hypertension associated with lung disease

Autorinnen/Autoren

Michael Halank^{1*}, Katarina E. Zeder^{2,3*}, Natascha Sommer^{4,5*}, Silvia Ulrich⁶, Matthias Held⁷, Thomas Köhler⁸, Vasile Foris^{2,3}, Melanie Heberling¹, Claus Neurohr⁹, Julia Ronczka¹, Stephan Holt¹⁰, Dirk Skowasch¹¹, Nikolaus Kneidinger^{12*}, Jürgen Behr^{12*}

Institute

- 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Med. Klinik I, Bereich Pneumologie, Dresden, Deutschland
- 2 Klinische Abteilung für Pulmonologie, Med. Universität Graz, Österreich
- 3 Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung, Graz, Österreich
- 4 Justus-Liebig-Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik II, Pneumologie
- 5 Excellence Cluster Cardio-Pulmonary Institute (CPI), Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC)
- 6 Universitätsspital Zürich, Klinik für Pneumologie
- 7 Klinikum Würzburg Mitte, Medizinische Klinik Schwerpunkt Pneumologie & Beatmungsmedizin
- 8 Universitätsklinikum Freiburg, Department Innere Medizin, Klinik für Pneumologie, Freiburg, Deutschland
- 9 RBK Lungenzentrum Stuttgart am Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung Pneumologie und Beatmungsmedizin, Stuttgart, Deutschland
- 10 Praxis am Steintor, Recklinghausen, Deutschland
- 11 Universitätsklinikum Bonn, Med. Klinik und Poliklinik II, Sektion Pneumologie, Bonn, Deutschland
- 12 Medizinische Klinik und Poliklinik V, LMU Klinikum, LMU München, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München, Deutschland

Schlüsselwörter

chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungenemphysem, interstitielle Lungenerkrankungen, idiopathische Lungenfibrose, kombinierte pulmonale Fibrose und Emphysem (CPFE), pulmonale Hypertonie

Keywords

chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, interstitial lung disease (ILD), idiopathic pulmonary fibrosis, combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE), pulmonary hypertension

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 916–925

DOI 10.1055/a-2145-4756

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Michael Halank, Arzt für Innere Medizin und Pneumologie und Arzt für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden Medizinische Klinik I, Bereich Pneumologie, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland
michael.halank@ukdd.de

ZUSAMMENFASSUNG

Nicht selten sind Lungenerkrankungen und Hypoventilationssyndrome mit einer pulmonalen Hypertonie (PH) assoziiert. In den meisten Fällen liegt eine nicht schwere PH vor. Diese ist hämodynamisch definiert durch einen pulmonalarteriellen Mitteldruck (PAPm) >20 mmHg, einen pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP) ≤15 mmHg und einen pulmonal-vaskulären Widerstand von ≤5 Wood-Einheiten (WU). Sowohl die nicht schwere (PVR≤5 WU) als auch deutlich ausgeprägter die schwere PH (PVR>5 WU) sind prognostisch ungünstig. Bei Verdacht auf eine PH wird empfohlen, primär zu prüfen, ob Risikofaktoren für eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1 PH) oder eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4 PH) vorliegen. Falls Risikofaktoren vorliegen oder bei Lungenkranken der Verdacht auf eine schwere PH besteht, wird eine zeitnahe Vorstellung der Patient*innen in einer PH-Ambulanz empfohlen. Bei Patient*innen mit einer schweren PH assoziiert mit Lungenerkrankungen wird eine personalisierte, individuelle Therapie – möglichst im Rahmen von Therapiestudien – empfohlen. Aktuell sollte bei COPD-Patient*innen nur ein Therapieversuch erwogen werden, wenn die assoziierte PH schwergradig und ein „pulmonalvaskulärer“ Phänotyp (schwere präkapilläre PH, aber typischerweise nur milde bis moderate Atemwegsobstruktion, keine oder milde Hyperkapnie und DLCO <45% vom Soll) vorliegt. Bei schwerer PH assoziiert mit einer interstitiellen Lungenerkrankung können entsprechend individuel-

* haben zu gleichen Teilen beigetragen

ler Abwägung Phosphodiesterase-5-Inhibitoren erwogen werden. Inhalierendes Treprostinil kommt bei diesen Patient*innen auch bei nicht schwerer PH in Betracht.

ABSTRACT

Lung diseases and hypoventilation syndromes are often associated with pulmonary hypertension (PH). In most cases, PH is not severe. This is defined hemodynamically by a mean pulmonary arterial pressure (PAPm) >20 mmHg, a pulmonary arterial wedge pressure (PAWP) ≤ 15 mmHg and a pulmonary vascular resistance of ≤ 5 Wood units (WU). Both the non-severe (PVR ≤ 5 WU) and much more the severe PH (PVR > 5 WU) have an unfavorable prognosis.

If PH is suspected, it is recommended to primarily check whether risk factors for pulmonary arterial hypertension (PAH, group 1 PH) or chronic thromboembolic pulmonary

hypertension (CTEPH, group 4 PH) are present. If risk factors are present or there is a suspicion of severe PH in lung patients, it is recommended that the patient should be presented to a PH outpatient clinic promptly.

For patients with severe PH associated with lung diseases, personalized, individual therapy is recommended – if possible within the framework of therapy studies. Currently, a therapy attempt with PH specific drugs should only be considered in COPD patients if the associated PH is severe and a “pulmonary vascular” phenotype (severe precapillary PH, but typically only mild to moderate airway obstruction, no or mild hypercapnia and DLCO < 45% of predicted value) is present. In patients with severe PH associated with interstitial lung disease phosphodiesterase-5-inhibitors may be considered in individual cases. Inhaled treprostinil may be considered also in non-severe PH in this patient population.

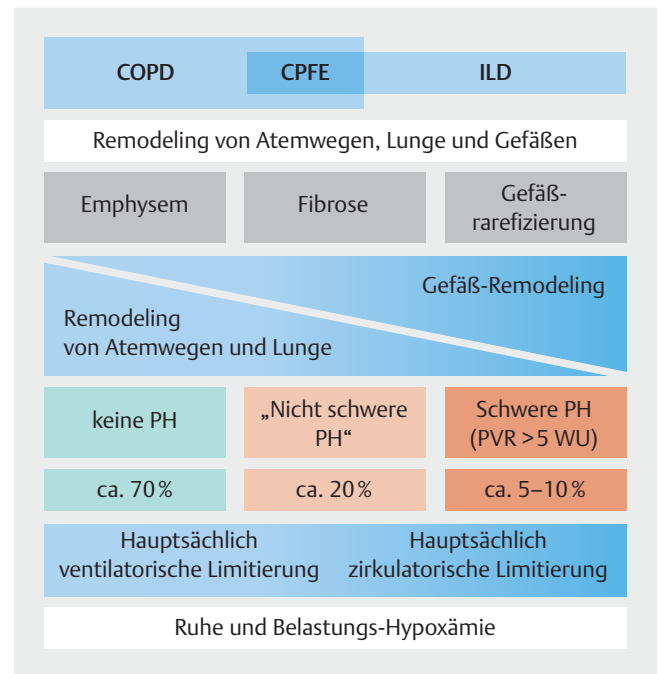
Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie (Gruppe 3)

Allgemein

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist ein häufiges Phänomen bei Patient*innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und/oder Emphysem, interstitieller Lungenerkrankung (ILD), kombinierter pulmonaler Fibrose und Emphysem (CPFE) sowie Hypoventilationssyndromen [1–4]. Patient*innen mit obstruktiver Schlafapnoe entwickeln selten eine PH, außer im Rahmen anderer Erkrankungen wie COPD oder Hypoventilation [5]. In großen Höhen (>2500m) wird angenommen, dass die durch Hypoxie verursachte PH zwischen 6 und 35% der Bevölkerung [6] betrifft, je nach Definition, wobei die Entwicklung der PH mit geografischen und genetischen Faktoren zusammenhängt [7].

Eine Neuerung der aktuellen Leitlinie ist, dass die Lymphangioliomyomatose von Gruppe 5 zu Gruppe 3 reklassifiziert wurde, basierend auf einer Studie mit ca. 100 Patient*innen mit Lymphangioliomyomatose. Die Patient*innen wurden auf das Vorliegen einer PH gescreent, und es konnte gezeigt werden, dass die PH hier erstens meist eher mild ausgeprägt war (von 6 Patient*innen [5,7%] mit präkapillärer PH hatte keine/r einen mPAP von >30 mmHg) und zweitens, dass es zu einem mPAP-Anstieg proportional zur Einschränkung der Lungenfunktion und somit Lungenparenchymbeteiligung kam [8].

Eine weitere Neuheit betrifft die Definition der PH bei Patient*innen mit Lungenerkrankung. Es wird nun zwischen „schwerer“ und „nicht-schwerer“ PH, basierend auf dem pulmonalvaskulären Widerstand („pulmonary vascular resistance“, PVR) unterschieden (► **Abb. 1**). In den ESC/ERS-Leitlinien von 2015 wurde die schwere PH noch durch einen mPAP von >35 mmHg oder mPAP ≥ 25 mmHg mit CI < 2,5 L/min/m² definiert [9]. Zwei neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass ein PVR von >5 Wood-Einheiten (WU – wood units) ein besserer Grenzwert für die Vorhersage einer schlechteren Prognose bei



► **Abb. 1** Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen (Gruppe 3). COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPFE: kombinierter Lungenemphysem-Fibrose-Komplex; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; PH: pulmonale Hypertonie; PVR: Lungengefäßwiderstand; WU: Wood-Einheiten. Oben: zugrunde liegende Erkrankungen. Mitte: beitragende pathophysiologische Mechanismen der Atemwege, des Parenchyms und der Gefäße. Unten: Verhältnis von Lungen-/Atemwegs-Remodeling und Gefäßremodeling zur Schwere der PH und die Auswirkung auf die Belastungslimitation (ventilatorisch vs. zirkulatorisch). 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]

Patient*innen mit COPD und ILD ist [10, 11]. Auf der Grundlage dieser Daten wird in den aktuellen Leitlinien anhand des PVR zwischen nicht-schwerer PH ($PVR \leq 5$ WU) und schwerer PH ($PVR > 5$ WU) unterschieden. Während eine nicht-schwere PH bei fortgeschrittener COPD und ILD (definiert durch FEV_1 und FVC in der Lungenfunktion) häufig ist, ist eine schwere PH selten und betrifft nur ca. 1–5% aller COPD-Patient*innen bzw. <10% der Patient*innen mit meist fortgeschrittener ILD. Prävalenzdaten zum Hypoventilationssyndrom bei Adipositas fehlen derzeit [12, 13]. Unabhängig vom Schweregrad, wirkt sich selbst eine milde PH negativ auf Symptome, Überleben und Hospitalisierung aus [13–15]. Liegt eine schwere PH vor, ist das Überleben weiter drastisch verschlechtert, was die Relevanz dieser Unterscheidung hervorhebt [10, 11, 16–18]. Interessant ist, dass die Entwicklung einer schweren PH bei Patient*innen mit einer COPD weitgehend unabhängig von der Lungenfunktion ist, aber i. d. R. mit einer ausgeprägten Hypoxämie, niedrigem $PaCO_2$ und einer deutlich eingeschränkten DLCO einhergeht [12, 16–18].

Kommentar: In den aktuellen europäischen Leitlinien wird in den Gruppe 3 von einer Assoziation („associated with“) und nicht zwingend von einer Folge der Grunderkrankung („due to“) für die PH-Entwicklung ausgegangen, weil nicht immer ein kausaler Zusammenhang nachweisbar ist.

Bei einer kleinen Untergruppe von Patient*innen mit COPD und ILD kann eine schwere präkapilläre PH, definiert anhand hämodynamischer Kriterien ($PVR > 5$ WU), nachgewiesen werden. Diese Untergruppe zeichnet sich durch spezifische pulmonalvaskuläre Veränderungen (vaskuläre Umbauprozesse der Gefäßwand und Verlust kleiner Gefäße) aus, die zu symptomatischen und prognostisch relevanten Einschränkungen führen und (zumindest im Falle der COPD) teilweise unabhängig von lungenparenchymalen und Atemwegsveränderungen sind. Kritisch anzumerken ist, dass das 5-WU-Kriterium zur Definition der schweren PH auf Daten einer retrospektiven und auf einer Registerstudie beruht und daher noch in prospektiven Studien validiert werden muss. Gleiches gilt für nicht-invasive Parameter wie der Kombination aus dem echokardiografisch bestimmbarer Quotienten TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) zu PAPs (pulmonalarterieller systolischer Druck) und der 6Minuten-Gehstreckeneinschränkung [19].

Eine PH bei Patient*innen mit Lungenerkrankungen kann verschiedene Ursachen haben, darunter eine nicht diagnostizierte chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) oder eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) [12, 20]. Auch kardiale Begleiterkrankungen sind bei Patient*innen mit Lungenerkrankungen häufig und können zur PH beitragen.

Kommentar: Die genaue klinische Charakterisierung und Gruppeneinteilung der PH ist bei Patient*innen mit Lungenerkrankungen von enormer Relevanz. Die meisten Patient*innen mit einer PH assoziiert mit Lungenerkrankungen gehören zur Gruppe 3 PH (assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie). Häufige Ursachen für die Entwicklung einer Lungenerkrankung (allen voran das Rauchen), führen jedoch auch zu weiteren Erkrankungen (KHK, Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, Thrombose, Lungenembolie etc.), welche

auch (mit-)ursächlich für eine PH sein können (z. B. PH assoziiert mit Linksherzerkrankung oder CTEPH).

Wenn der Verdacht auf eine PH besteht, sollte als erstes geklärt werden, ob Risikofaktoren für eine PAH (Kollagenose, positive Familienanamnese, portale Hypertonie, HIV-Erkrankung) oder eine CTEPH (Zustand nach akuter Lungenarterienembolie, Schrittmacher, ventrikuloatrialer Shunt) bestehen. Falls dies der Fall sein sollte oder bei Lungenerkrankten der Verdacht auf eine schwere PH besteht, wird eine rasche Vorstellung der Patient*innen in einer PH-Ambulanz empfohlen. Während bei Patient*innen mit einer COPD häufig keine schwere PH im weiteren Verlauf entsteht, ist diese jedoch mit dem Fortschreiten der ILD häufig vergesellschaftet. Eine weiterführende nicht-invasive Diagnostik sollte daher insbesondere bei neuen oder unverhältnismäßigen Beschwerden, welche nicht auf die Lungenerkrankung zurückzuführen sind, erfolgen (siehe Diagnostik).

Es wurden mehrere unterschiedliche Phänotypen bei Gruppe-3-PH-Patient*innen diskutiert, darunter auch ein pulmonalvaskulärer Phänotyp [16, 20]. Der pulmonal-vaskuläre Phänotyp ist gekennzeichnet durch eine besser erhaltene Lungenfunktion, niedrige DLCO, Hypoxämie, variierende Lungenparenchymbeteiligung in der Bildgebung und eine zirkulatorische Leistungslimitierung bei Belastung [12, 16–18, 20–22]. Neuere Studien haben gezeigt, dass sich die klinischen Merkmale, der Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Therapie [17, 18, 23] sowie histologische Korrelate [24, 25] bei Patient*innen mit schwerer PH und milder Lungenerkrankung von denen bei Patient*innen mit IPAH unterscheiden, einschließlich einer schlechteren Prognose.

Kommentar: COPD ist hinsichtlich des Schweregrads, der Atemwegsobstruktion, der Veränderungen des Lungenparenchyms und der Beeinträchtigung der pulmonalen und systemischen Gefäße eine heterogene systemische Erkrankung. Patient*innen mit einer schweren COPD-PH bzw. einem pulmonalvaskulären Phänotyp weisen im Bereich der Pulmonalgefäße keine typischen PAH-Läsionen (z. B. plexiforme oder zwiebelschalenartige Veränderungen) auf [24]. Umgekehrt wurde innerhalb der PAH ein „Lungenphänotyp der IPAH“ nach Erstellung der aktuellen europäischen PH-Leitlinie beschrieben mit fast identischem klinischem Profil und Therapieansprechen wie bei lungenkranken Patient*innen mit einer schweren PH [26].

Aus unserer Sicht gibt es eine erhebliche Überlappung von Patient*innen, die entweder als COPD mit schwerer PH (Gruppe 3) oder als PAH mit COPD (Gruppe 1) klassifiziert werden könnten. Multizentrische randomisierte, placebokontrollierte Studien mit Einschluss dieses Patient*innenkollektivs fehlen allerdings bisher. Auch die Autor*innen der europäischen Leitlinie weisen im Text anhand der Literaturstelle [23] – allerdings ohne es direkt zu schreiben – darauf hin, dass als IPAH klassifizierte Patient*innen mit milden Lungenparenchymauffälligkeiten [23] bezüglich klinischer Merkmale, Krankheitsverlauf und Therapieansprechen COPD-Patient*innen mit einer schweren PH [16, 17] ähneln.

Diagnose der PH assoziiert mit Lungenerkrankung

Die klinischen Symptome der PH und der zugrunde liegenden Lungenerkrankung sind meistens sehr ähnlich, besonders die Belastungsdyspnoe. Ebenso sind die physikalischen Untersuchungsbefunde unspezifisch, was den Verdacht einer PH bei Patient*innen mit Lungenerkrankung erschwert.

Kommentar: *Richtigerweise steht bei zunehmender Atemnot bei Belastung die Behandlung der Lungenerkrankung im Vordergrund. COPD/ILD-Patient*innen mit bzgl. lungenfunktioneller/bildgebender Parameter der Lungenerkrankung überproportionaler Dyspnoe, hohem Sauerstoffbedarf und Belastungslimitierung sowie übermäßig eingeschränkter DLCO verlangen jedoch größere Beachtung (z. B. $FVC\%Soll/DLCO\%Soll \geq 1,4$ bei ILD-Patient*innen). Bei diesen Patient*innen scheint es sinnvoll, weitere nicht-invasive Tests zur Abklärung einer PH durchzuführen, da die Diagnosestellung einer PH (und potenzielle Therapie) sonst verzögert wird.*

Wie bei den anderen PH-Gruppen auch, liefern nicht-invasive Tests erste und wichtige Hinweise für das Vorliegen einer PH. Dazu gehören u. a. Elektrokardiogramm (EKG) (Rechtsachsenabweichung, Zeichen einer Rechtsherzbelastung), Laboruntersuchung (erhöhtes NT-proBNP), Belastungstests oder die Bildgebung [27, 28]. Die wichtigste nicht-invasive Untersuchung ist weiterhin die Echokardiografie. Bei Patient*innen mit Lungenerkrankung kann jedoch die Aussagekraft der Echokardiografie deutlich eingeschränkt sein (z. B. aufgrund des Emphysems und des dadurch fehlenden Schallfensters, wie in einer Studie gezeigt wurde, in der in >50% der Patient*innen der Trikuspidalinsuffizienzjet nicht messbar war) [29–31]. Eine neuere Studie fokussierte daher auf andere echokardiografische Parameter (rechtsatriale Fläche, rechte Ventrikel [RV]-/linke Ventrikel [LV]-Ratio und LV-Exzentrizitätsindex), die unabhängig vom Trikuspidalinsuffizienzjet eine schwere PH erkennen können sollen [32]. Bei Verdacht auf PH kann die Kombination von Echokardiografie und Kontrastmittel-Thorax-Computertomografie (CT) behilflich sein [33–36], insbesondere dilatierte Pulmonalarterien, Hypertrophie des rechtsventrikulären Ausflusstrakts und erhöhte rechte Ventrikel-RV/LV-Ratio zu detektieren, welche die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH erhöhen [36]. Idealerweise sollten die Untersuchungen in einer klinisch stabilen Phase durchgeführt oder wiederholt werden, da Exazerbationen oder Infektionen den pulmonalarteriellen Druck (PAP) signifikant erhöhen können.

Zu den wichtigsten Aspekten bei der Beurteilung des Verdachts auf PH bei Lungenerkrankungen gehören:

1. das Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren für PAH, CTEPH oder LHD;
2. klinische Merkmale, einschließlich des Krankheitsverlaufs (z. B. rasche Verschlechterung in kurzer Zeit oder allmähliche Veränderung über Jahre hinweg sowie Sauerstoffbedarf);
3. Lungenfunktionstests, insbesondere die eingeschränkte DLCO und pathologische Blutgasanalyse (insbesondere der pCO_2);
4. NT-proBNP-Messungen, EKG und Echokardiografie;

5. Schnittbildgebung mit kontrastverstärktem CT, HRCT, SPECT oder V/Q-Lungenscan und in ausgewählten Fällen ein cardioMRT [37], um die Notwendigkeit eines RHK zu beurteilen.

Kardiopulmonale Belastungstests können bei der Beurteilung von ventilatorischen und zirkulatorischen Leistungslimitierungen bei Patient*innen mit Lungenerkrankung hilfreich sein [38, 39]. Allerdings gibt es nur wenige Daten zu deren klinischen Nutzen zur Erkennung der PH bei vorhandener Lungenerkrankung.

Kommentar: *Die Rechtsherzkatheter-Untersuchung (RHK) sollte nicht während eines Infektes oder einer akuten Exazerbation der Grunderkrankung erfolgen. Vor Durchführung einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei Verdacht auf eine PH stellt die vollständige Rekompensation und optimale Therapie der Grunderkrankung (z. B. antiobstruktive Therapie bei COPD, antifibrotische Therapie bei ILD, Rauchstopp etc.) die Grundvoraussetzung dar. Dazu zählt auch die Korrektur einer vorliegenden Hypoxämie und/oder Hyperkapnie durch eine Langzeitsauerstofftherapie und/oder nicht-invasive Beatmung.*

In jedem Fall sollte zum Nachweis oder Ausschluss einer Lungenerkrankung immer ein hochauflösendes Dünnschicht-CT durchgeführt werden. Dieses ist seit Langem der Diagnosestandard bei ILD und auch bei COPD und gibt wichtige Informationen, z. B. zum Fibrosityp, Schweregrad der Fibrose, Ausmaß des Emphysems, Bronchopathie, Bronchiektasie etc.

*Eine valide echokardiografische Untersuchung bei Verdacht auf eine PH stellt bei der Gruppe-3-PH die Basis dar. Nach unserer Erfahrung kann von geübten Echokardiografen der Trikuspidalinsuffizienzjet zur Abschätzung des systolischen Pulmonalarteriendruckes (sPAP) in der überwiegenden Mehrheit der COPD-Patient*innen verlässlich gemessen werden [15]. Wenn der sPAP, aufgrund eines fehlenden Schallfensters, nicht messbar ist, so kann das Thorax-CT (mit Kontrastmittel) bei erweiterten Pulmonalarterien, insbesondere auch wenn die Pulmonalarterien größer sind als der begleitende Bronchus, gute diagnostische Hinweise auf eine relevante PH geben. Bei den Diagnoseverfahren sollte die Relevanz der Diagnose einer PH bei Lungenerkrankung im Auge behalten werden. Diese beinhaltet neben der Vorbereitung auf eine Lungentransplantation auch die Diagnose einer schweren (früher „überproportionalen“) PH, die möglicherweise im Rahmen einer Medikamentenstudie oder eines individuellen Heilversuchs therapeutisch adressiert werden kann. Zur Identifizierung einer schweren PH kann neben der Kombination verschiedener echokardiografischer Parameter ein erniedrigtes TAPSE/PAPs-Verhältnis ($< 0,26$ mm/mmHg) hinweisend sein [16]. Des Weiteren entsteht bei Identifikation einer PAH oder CTEPH eine therapeutische Konsequenz, wozu eine gezielte Bildgebung inklusive der Durchführung einer Dual-Energy-CT oder Ventilations-/Perfusionsszintigrafie notwendig ist. Die Interpretation derselben soll durch erfahrene Untersucher*innen geschehen, da die verminderte Ventilation bei vorliegendem Emphysem eine verminderte Perfusion mit sich bringt.*

Die Kombination aus echokardiografisch geschätztem PAPs (≥ 56 mmHg), NT-proBNP-Spiegel (≥ 650 pg/ml) und Verhältnis von Pulmonalarterie zur Aorta im CT-Thorax ($\geq 0,93$) besitzt einen

hohen positiven und negativen Vorhersagewert zur Diagnose einer schweren COPD-PH nach alter Definition (jeweils 94%) [40]. Daten zum Vorhersagewert der Diagnose einer schweren PH assoziiert mit einer COPD oder mit einer ILD unter Verwendung der neuen PVR-Definition fehlen aktuell.

Mithilfe der Spiroergometrie und simultaner Rechtsherzkathetermessung kann versucht werden zu unterscheiden, ob eine führend zirkulatorische oder eine führend ventilatorische Belastungslimitation als Ursache der PH vorliegt. Die aktuelle europäische Leitlinie gibt aber weder Literaturstellen noch Parameter an, die hierfür herangezogen werden könnten.

Beim „6. Weltsymposium pulmonale Hypertonie 2018“ wurden als Merkmale einer zirkulatorischen Limitation eine erhaltene Atemreserve, ein reduzierter Sauerstoffpuls, ein verminderter Quotient aus Herzminutenvolumen zu Sauerstoffaufnahme, eine grenzwertig niedrige gemischtvenöse Sauerstoffsättigung und ein fehlender paCO_2 -Anstieg unter Belastung angegeben [4].

Zu den Indikationen für den RHK bei Lungenerkrankungen gehören u. a. die Evaluation chirurgischer Behandlungsoptionen (ausgewählte Patient*innen, die für eine Lungentransplantation oder eine Lungenvolumenreduktionsoperation infrage kommen), Verdacht auf PAH oder CTEPH sowie Fälle, in denen weitere Informationen die Phänotypisierung der Krankheit und die Erwägung therapeutischer Maßnahmen erleichtern ► (Abb. 2) [10, 17, 41].

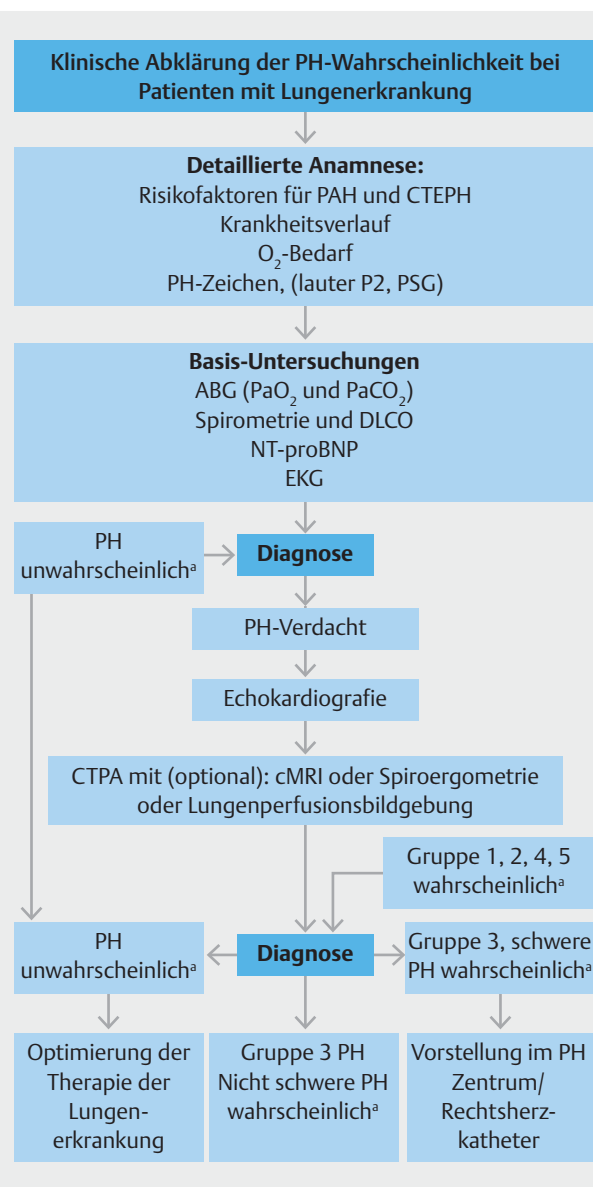
Derartige Tests sollten idealerweise in PH-Zentren durchgeführt werden, wenn die Patient*innen klinisch stabil sind und die Behandlung der zugrundeliegenden Lungenerkrankung optimiert wurde. Aufgrund der Auswirkung wechselnder intrathorakaler Drücke auf die pulmonale Hämodynamik während der normalen Ruheatmung sollte berücksichtigt werden, wie die Druckmessungen durchgeführt werden [42].

Kommentar: Patient*innen mit Lungenerkrankung sollten bei V. a. auf eine schwere PH in klinisch kompensiertem Zustand in einem PH-Zentrum evaluiert werden.

Zur Abgrenzung der Gruppe 3 PH ($\text{PAWP} \leq 15 \text{ mmHg}$) zur Gruppe 2 PH ($\text{PAWP} > 15 \text{ mmHg}$) sollten u. a. bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung mehrere Atemzyklen aufgezeichnet und alle Drücke einschließlich des PAWP gemittelt werden. Patient*innen mit Lungenerkrankungen, insbesondere mit einer COPD, haben im Vergleich zu Lungengesunden häufig stärkere, atemzyklusabhängige Druckschwankungen und endexpiratorisch einen erhöhten intrathorakalen Druck, sodass ansonsten bei einer einzelnen endexpiratorischen Messung fälschlicherweise eine Linksherzerkrankung als (Haupt-)Ursache vermutet werden könnte [4].

Zusätzlich sollte eine genaue klinische Charakterisierung erfolgen, um häufige Komorbiditäten einer Lungenerkrankung (v. a. zigarettenrauchassoziiert [43, 44]), die ursächlich für eine PH sein können (v. a. kardiale Ursachen bei PH assoziiert mit Linksherzerkrankung und Thromboembolien bei CTEPH), zu identifizieren.

Im PH-Zentrum stehen die notwendigen Untersuchungsmodalitäten und Expertise zur Verfügung, um eine korrekte Klassifizierung vorzunehmen und Entscheidungen für den Einschluss in eine klinische Studie oder eine Off-label-Therapie zu treffen. Aufgrund fehlender medikamentöser zugelassener Therapieoptionen ist, wann



► **Abb. 2** Ansatz zur Evaluierung bei Verdacht auf PH assoziiert mit Lungenerkrankung. ABG: arterielle Blutgasanalyse; cMRI: kardiale Magnetresonanztomografie; CTEPH: chronisch thromboembolische PH; CTPA: Angio-Computertomografie; DLCO: Diffusion Lunge für Monoxid; ECG: Elektrokardiogramm; NT-proBNP: N-terminales pro-Hirn natriuretisches Peptid; O₂: Sauerstoff; P2: zweiter Herzton; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie; PaCO₂: Partialdruck für Kohlendioxid; PH: pulmonale Hypertonie; PaO₂: Partialdruck für Sauerstoff; PSG: pansystolisches Geräusch; RV: rechtsventrikulär. ^a Untersuchungen sollten schrittweise im klinischen Kontext erfolgen, um die PH-Wahrscheinlichkeit und -Ursache zu identifizieren.

immer möglich, der Einschluss der Patient*innen in klinische Studien anzustreben.

Therapie

Der initiale therapeutische Ansatz bei PH der Gruppe 3 besteht in der Optimierung der Behandlung der zugrunde liegenden Lungenerkrankung, einschließlich zusätzlicher Sauerstoffgabe und nicht-invasiver Beatmung, soweit indiziert, sowie der Teilnahme

an pulmonalen Rehabilitationsprogrammen [45]. Für die Verwendung von Medikamenten, die für die PAH zugelassen sind, gibt es nur begrenzte und widersprüchliche Ergebnisse bei Patient*innen mit PH der Gruppe 3. Diese Medikamente können unterschiedliche und manchmal nachteilige Auswirkungen auf Hämodynamik, körperliche Leistungsfähigkeit, Gasaustausch und Therapieergebnisse bei dieser Patient*innengruppe haben [4, 46–49].

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Emphysem

Studien, in denen für die PAH zugelassene Arzneimittel bei Patient*innen mit PH bei COPD oder Emphysem eingesetzt wurden, zeigten widersprüchliche Ergebnisse und sind meist durch die geringe Stichprobengröße, die kurze Dauer und die unzureichende hämodynamische Charakterisierung der PH limitiert [48, 50, 51]. In einem 16-wöchigen RCT (randomised controlled trial) mit 28 Patient*innen mit COPD und schwerer PH, die durch einen RHK bestätigt wurde, führte eine Therapie mit Sildenafil zu statistisch signifikanten Verbesserungen des PVR und der Lebensqualität [52]. Registerdaten ergaben, dass ~30% der Patient*innen mit COPD und schwerer PH, die überwiegend mit PDE5-Inhibitoren behandelt wurden, eine Verbesserung der WHO-Funktionsklasse, des 6-Minuten-Gehtests und des PVR im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen und dass diejenigen mit einem Ansprechen auf die Behandlung ein besseres transplantationsfreies Überleben hatten [16, 17]. In Ermangelung großer randomisierter Studien ist die Beweislage jedoch unzureichend, um den allgemeinen Einsatz von Medikamenten zur Behandlung von PAH bei Patient*innen mit COPD und PH vorbehaltlos zu empfehlen. Patient*innen mit COPD und vermuteter oder nachgewiesener schwerer PH sollten zur individuellen Entscheidungsfindung an ein PH-Zentrum überwiesen werden.

Kommentar: Patient*innen mit einer schweren PH assoziiert mit einer COPD profitieren vermutlich dann von einer spezifisch pulmonalvasoaktiven Therapie, wenn die zirkulatorische Limitierung im Vordergrund für die Erkrankungsschwere steht. Wie dies allerdings genau nicht-invasiv bestimmt werden kann, ist aktuell Gegenstand von Studien. Eine mehr als moderate Atemwegsobstruktion oder Lungenüberblähung oder eine Hyperkapnie sprechen eher für einen führend ventilatorischen Anteil am Krankheitsgeschehen. Aktuell sollte nur bei Patient*innen mit einer schweren PH (PVR > 5 WU) und Vorliegen eines „pulmonalvaskulären“ Phänotyps (schwere präkapilläre PH, aber typischerweise nur moderate Atemwegsobstruktion, keine oder milde Hyperkapnie, DLCO < 45% vom Soll [20]) ein Therapieversuch mit PAH-spezifischen Medikamenten, am besten im Rahmen von Studien, in Erwägung gezogen werden. Bei der prospektiven und randomisierten Pilotstudie mit Sildenafil hatten die Patient*innen im Mittel einen PVR von > 6 WU und eine FEV₁ im Mittel von ungefähr 50% vom Soll [52]. Neben dem PVR (primärer Endpunkt), der Lebensqualität (sekundärer Endpunkt) und der DLCO verbesserten sich auch die Dyspnoe und der BODE-Index als weitere sekundäre Endpunkte signifikant. Da der BODE-Index ein Prognoseparameter bei COPD darstellt, kann spekuliert werden, dass die Patient*innen evtl. auch prognostisch von einem Phosphodiesterase-5-Hemmer profitieren.

Bei Patient*innen mit Lungenerkrankungen kann durch den Einsatz vasodilatatorischer Medikamente eine Kompromittierung der Oxygenierung aufgrund eines verschlechterten V/Q-Verhältnisses auftreten. Die große Heterogenität der Patient*innen mit COPD, die nicht nur unterschiedliche vaskuläre Beteiligung, sondern auch ein unterschiedliches Ausmaß an V/Q-Mismatch zeigen, kann die Beurteilung eines symptomatischen und prognostischen Vorteils erschweren. Die angeführten negativen Studienergebnisse bei COPD-Patient*innen sind aus unserer Sicht darauf zurückzuführen, dass die Patient*innen keine schwere PH hatten [48, 50, 51] und somit kein pulmonalvaskulärer Phänotyp vorlag, der von einer vasodilatatorischen Therapie hätte profitieren können. Neben der zitierten placebokontrollierten Pilotstudie mit Sildenafil gibt es auch eine kleine (n = 32), gegen Best Supportive Care randomisierte Studie mit Bosentan, die u. a. nach einer 18-monatigen Therapie bei schwerer COPD-PH (PVR im Mittel > 5 WU) eine signifikante Besserung des BODE-Index (p = 0,002), des PVR (p = 0,0115) und des mPAP (p = 0,002) belegte. Auch in dieser Studie trat keine Verschlechterung der Oxygenierung auf [53].

Neue inhalative Therapieansätze werden aktuell in randomisiert kontrollierten Studien geprüft. Daher sollten Patient*innen mit einer schweren PH assoziiert mit Lungenerkrankungen in PH-Expertenzentren zur Prüfung einer Therapiemöglichkeit im Rahmen laufender Medikamentenstudien vorgestellt werden. Ansonsten können individuelle Heilversuche mit PDE5-Inhibitoren bei Patient*innen mit schwerer PH und vorwiegend zirkulatorischer Limitierung im Expertenzentrum nach Rücksprache mit den Kostenträgern erwogen werden, falls ein Einschluss in eine Medikamentenstudie nicht möglich sein sollte.

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit interstitieller Lungenerkrankung

Zahlreiche Phase-II- und Phase-III-Studien haben den Einsatz von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) zur Behandlung von ILDs untersucht; alle mit negativen Ergebnissen [46, 54, 55]. Darüber hinaus wurde der PDE5-Inhibitor Sildenafil in Phase-III-Studien bei Patient*innen mit ILD untersucht; ebenfalls mit negativen Ergebnissen [56, 57]. Es gibt nur wenige Daten aus RCTs für Patient*innen mit PH in Verbindung mit ILD und viele der für diese Indikation durchgeführten Studien [58, 59] wiesen dieselben Einschränkungen wie die oben erwähnten Studien bei Patient*innen mit PH und COPD auf. Darüber hinaus gab es mehrere unerwünschte Ereignisse: Ambrisentan wurde mit einem erhöhten Risiko einer klinischen Verschlechterung bei Patient*innen mit ILD mit und ohne PH in Verbindung gebracht [46, 60], während Riociguat bei Patient*innen mit PH bei idiopathischer interstitieller Pneumonie mit einem erhöhten Risiko für eine klinische Verschlechterung, einschließlich einer potenziellen Übersterblichkeit, assoziiert war [61].

Kommentar: Die beiden Studien zum Einsatz von Sildenafil bei Patient*innen mit fortgeschrittener interstitieller pulmonaler Fibrose (IPF) haben nicht auf das Vorhandensein einer PH untersucht [56, 57]. Lediglich die hochgradig eingeschränkte DLCO (< 35% des Solls) als Einschlusskriterium lässt auf eine Anreicherung von Patient*innen mit ILD-PH schließen. Beide Studien haben den vordefinierten primären Endpunkt nicht erreicht und müssen daher als negativ

gewertet werden. Es ist jedoch anzumerken, dass beide Studien Vorteile der Sildenafil-Therapie haben erkennen lassen und die Studien möglicherweise aufgrund von zu kurzer Laufzeit und zu geringer Teilnehmerzahl negativ ausgefallen sind. Eine Studie, die Patient*innen mit IPF und Zeichen einer PH untersucht hat, konnte eine Verbesserung der Funktionalität und Lebensqualität zeigen [58]. Diese positiven Ergebnisse konnten allerdings in einer Studie zur Kombination von Sildenafil und Pirfenidon in einem ähnlichen Kollektiv von Patient*innen mit Zeichen einer PH nicht reproduziert werden [62]. Sicherheitsbedenken ergaben sich in keiner der durchgeführten Studien.

Dies gilt allerdings nicht für Ambrisentan und Riociguat. Hier konnte nicht nur kein Therapievorteil gezeigt werden, sondern die Therapie mit Ambrisentan führte sogar zu einer Verschlechterung der Erkrankung. Dies wurde auch in einer Studie zum Einsatz des löslichen Guanylatzyklasestimulators Riociguat bei Patient*innen mit IIP-PH beobachtet. Es ist anzumerken, dass der schädliche Effekt der Therapie mit Riociguat auf die Gruppe der Patient*innen mit CPFE zurückzuführen war, was die Besonderheit dieser Patient*innen-Gruppe herausstellt.

Zusammenfassend kann man schlussfolgern, dass die Daten für den Einsatz einer spezifischen PAH-Therapie mit Sildenafil für die Behandlung der IL-PAH für eine klare Empfehlung nicht ausreichend sind. Die Studien belegen jedoch ein gutes Sicherheitsprofil. Im Einzelfall kann ein Therapieversuch daher erwogen werden. Es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Therapie bei Patient*innen mit schwerer IL-PAH (PVR > 5 WU) höher ist und einen Therapieversuch rechtfertigt. Die Therapie sollte allerdings an einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von Patient*innen mit PH und IL-PAH erfolgen, auch um die Möglichkeit einer Studienteilnahme zu prüfen. Die engmaschige Anbindung und die Festlegung von Therapiezielen sind zu empfehlen. Vom Einsatz des ERAs Ambrisentan und des löslichen Guanylatzyklasestimulators Riociguat muss aktuell abgeraten werden.

Im Gegensatz dazu wurden vielversprechende Ergebnisse mit dem Einsatz von inhalativem Treprostinil erzielt. In einem Phase-III-RCT (INCREASE) wurde inhalatives Treprostinil in einer Zieldosis von 72 µg viermal täglich bei 326 Patient*innen mit IL-assoziierter PH untersucht [41, 63]. Die PH-Diagnose wurde innerhalb eines Jahres vor der Aufnahme in die Studie durch einen RHK bestätigt. In Woche 16 verbesserte sich der placebokorrigierte 6-Minuten-Gehtest mit inhaliertem Treprostinil um 31 m. Es zeigten sich Verbesserungen der NT-proBNP-Werte und weniger Ereignisse mit klinischer Verschlechterung, wobei letztere auf einen kleinen Anteil von Patient*innen zurückzuführen war, deren 6-Minuten-Gehteststrecke um > 15 % gegenüber dem Ausgangswert sank.

In Anbetracht der signifikanten Auswirkungen selbst einer nicht schweren PH bei Patient*innen mit Lungenkrankheiten, sollten infrage kommende Patient*innen zur Evaluation einer Lungentransplantation überwiesen werden. Bei Patient*innen mit IL-PAH und PH kann inhalatives Treprostinil auf der Grundlage der Ergebnisse der INCREASE-Studie in Betracht gezogen werden. Es sind jedoch weitere Daten, insbesondere zu den Langzeitergebnissen, erforderlich. Die regelmäßige Anwendung anderer, für PAH zugelassener Medikamente wird bei Patient*in-

nen mit IL-PAH und nicht-schwerer PH nicht empfohlen. Bei Patient*innen mit schwerer PH und/oder schwerer RV-Dysfunktion oder bei Unsicherheit über die Behandlung der PH wird die Überweisung an ein PH-Zentrum zur sorgfältigen Beurteilung empfohlen, um die Teilnahme an RCTs zu ermöglichen und PAH-Therapien auf individueller Basis zu erwägen. Registerdaten zeigen, dass einige Patient*innen mit PH der Gruppe 3 mit PAH-Medikamenten behandelt werden, v. a. mit PDE5-Inhibitoren [17, 64, 65]. Es ist jedoch unklar, ob und in welchem Umfang diese Patient*innen von dieser Behandlung profitieren.

Kommentar: Die INCREASE-Studie konnte erstmalig den erfolgreichen Einsatz einer inhalativen Therapie mit Treprostinil in einer kontrollierten Studie belegen. Die inhalative Applikation stellt insbesondere bei Patient*innen mit strukturellen Lungenerkrankungen ein vielversprechendes Therapiekonzept dar, da systemisch verabreichte Therapien häufig durch die Aufhebung der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion das Verhältnis von Ventilation und Perfusion ungünstig beeinflussen. Die inhalative Therapie führt selektiv zur Vasodilatation in Arealen mit erhaltener Ventilation. Die vielversprechenden Daten der INCREASE-Studie haben zur Zulassung von der FDA geführt, die EMA hat diese Therapie jedoch noch nicht zugelassen. Der sehr kostenintensive Einsatz erfordert daher in Europa einen Off-label-Antrag. In der Subgruppe der Patient*innen mit schwerer PH (PVR > 5 WU) war der Therapieeffekt besonders ausgeprägt, was das Konzept der spezifischen Therapie bei vorrangig schwerer IL-PAH unterstreicht. Es ist anzumerken, dass die Empfehlung der neuen Leitlinien lediglich auf einer Studie über einen Zeitraum von „nur“ 16 Wochen beruht. Langzeitdaten zeigen einen stabilen Effekt der initial während der randomisierten Studie mit Treprostinil behandelten Patient*innen. Überraschend war allerdings, dass bei Patient*innen der Placebogruppe, die nach Ende der 16 Wochen mit inhalativem Treprostinil behandelt wurden (sog. open-label extension), keine Steigerung der Belastbarkeit erreicht werden konnte [66].

Empfehlungen zur Verwendung von für PAH zugelassenen Arzneimitteln bei mit Lungenerkrankung assoziierter PH

Es liegen keine direkten Daten aus RCTs zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PDE5-Inhibitoren bei Patient*innen mit PH in Verbindung mit IL-PAH vor. Die in der Leitlinie enthaltenen indirekten Daten lassen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu. Angesichts des Mangels an belastbarer Evidenz sahen sich die Mitglieder der Task Force nicht in der Lage, eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von PDE5-Inhibitoren bei Patient*innen mit IL-PAH und schwerer PH abzugeben, und empfehlen, dass diese Patient*innen zur individuellen Entscheidungsfindung an ein PH-Zentrum überwiesen werden.

Kommentar: Weder in der STEP-Studie (Sildenafil vs. Placebo), noch in der INSTAGE-Studie (Nintedanib + Sildenafil vs. Nintedanib + Placebo), noch in der SP-IPF-Studie (Pirfenidon + Sildenafil vs. Pirfenidon + Placebo) wurde die Diagnose der PH mittels Rechtsherzkatheter nachgewiesen [56, 57, 62]. Vielmehr verließ man sich auf den Zusammenhang zwischen einer stark erniedrigten DLCO (< 35 % des Sollwerts) bzw. auf die echokardiografische Abschätzung der Vorlastwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH [56, 57, 62]. Eine

belastbare Aussage über den Therapieeffekt dieser Medikamente bei PH-ILD lassen diese Studien daher nicht zu.

Zusammengefasst wird bei Patient*innen mit einer schweren PH (PVR > 5 WU) assoziiert mit Lungenerkrankungen eine personalisierte, individuelle Therapie empfohlen. Inhaliertes Treprostinil kann bei Patient*innen mit einer PH assoziiert mit einer interstitiellen Lungenerkrankung erwogen werden [67].

Interessenkonflikt

M.H.: Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von AstraZeneca, Janssen und MSD. Reisekosten von Janssen. Alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit.

K.E.Z.: Reisekosten und Vortragstätigkeiten von Fa. MSD, Janssen und Ferrer. Alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit.

N.S.: Honorare für Berater- und Vortragstätigkeiten von MSD und Janssen. Alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit. S.U.: Forschungsgelder vom Schweizerischen Nationalfond, der Lungengliga Schweiz, der Lunge Zürich, der Emdo Foundation, von Janssen SA, Orpha Swiss. Reisekosten und Vortragstätigkeiten von Janssen SA, Orpha Swiss, MSD und Novartis, alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit.

M.H.: Beratungshonorare: Actelion, Bayer Healthcare, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Janssen, MSD, Pfizer. Honorare für Vorträge von: Actelion, AstraZeneca, Bayer HealthCare, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daichi Sankyo, Janssen, MSD, Pfizer, Santis.

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

V.F.: Honorare für Vortragstätigkeiten und Reisekostenübernahme von Boehringer Ingelheim, BMS, Chiesi, Janssen, MSD, alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit.

M.H.: keine

C.N.: Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von AstraZeneca, Janssen und MSD. Alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit.

J.R.: keine

S.H.: Zuwendungen von Janssen, Bayer und MSD, die in keinem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen.

D.S.: Vortrags- und Beratungshonorare und/oder Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Janssen, MSD, Sanofi, DFG, BMBF. Alle nicht im Zusammenhang mit der aktuellen Übersichtsarbeit.

N.K.: erhielt finanzielle Zuwendungen von Janssen, Ferrer, Bayer und MSD, die in keinem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen.

J.B.: Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit von AstraZeneca, Biogen, Boehringer-Ingelheim, BMS, Ferrer, Novartis, Roche, und 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.

Literatur

- [1] Kessler R, Faller M, Weitzenblum E et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219–224
- [2] Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193–1198
- [3] Cottin V, Le Pavec J, Prévot G et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105–111
- [4] Nathan SD, Barbera JA, Gaine S et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801914
- [5] Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary Pulmonary Hypertension and Sleep-Disordered Breathing: Is There a Link? *Respiration* 2017; 93: 65–77
- [6] Lichtblau M, Saxer S, Furian M et al. Cardiac function and pulmonary hypertension in Central Asian highlanders at 3250 m. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902474 doi:10.1183/13993003.02474-2019
- [7] Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005; 6: 147–157
- [8] Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C et al. Pulmonary hypertension in lymphangioliomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 74–80
- [9] Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975
- [10] Zeder K, Avian A, Bachmaier G et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100
- [11] Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021; doi:10.1183/13993003.01483-2021
- [12] Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al. Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194
- [13] Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752
- [14] Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM et al. Admission for COPD Exacerbation Is Associated with the Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension: Results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD* 2017; 14: 484–489
- [15] Kessler R, Faller M, Fourgaut G et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158–164
- [16] Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292–1301
- [17] Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive lung disease: results from COMPERA. *Chest* 2021; doi:10.1016/j.chest.2021.02.012
- [18] Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1009–1018
- [19] Yogeswaran A, Kuhnert S, Gall H et al. Relevance of Cor Pulmonale in COPD With and Without Pulmonary Hypertension: A Retrospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 826369
- [20] Kovacs G, Agusti A, Barbera JA et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is there a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1000–1011
- [21] Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012; 31: 373–380

- [22] Thabut G, Dauriat G, Stern JB et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536
- [23] Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000041 doi:10.1183/13993003.00041-2020
- [24] Bunel V, Guyard A, Dauriat G et al. Pulmonary Arterial Histologic Lesions in Patients With COPD With Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 2019; 156: 33–44
- [25] Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S et al. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 347–354
- [26] Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 937–948
- [27] Kovacs G, Avian A, Douschan P et al. Pulmonary arterial hypertension patients underrepresented in clinical trials – Are they different? *European Respiratory Journal* 2016; 48: PA2395
- [28] Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaró J et al. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200321 doi:10.1183/16000617.0321-2020
- [29] Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008; 102: 1305–1310
- [30] Fisher MR, Forfia PR, Chamera E et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615–621
- [31] Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–740
- [32] Bax S, Bredy C, Kempny A et al. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00124-2017
- [33] Bax S, Jacob J, Ahmed R et al. Right Ventricular to Left Ventricular Ratio at CT Pulmonary Angiogram Predicts Mortality in Interstitial Lung Disease. *Chest* 2020; 157: 89–98
- [34] Chin M, Johns C, Currie BJ et al. Pulmonary Artery Size in Interstitial Lung Disease and Pulmonary Hypertension: Association with Interstitial Lung Disease Severity and Diagnostic Utility. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 53
- [35] Kiely DG, Levin D, Hassoun P et al. EXPRESS: Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019841990
- [36] Swift AJ, Dwivedi K, Johns C et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2020; 30: 4918–4929
- [37] Johns CS, Rajaram S, Capener DA et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2018; 28: 1438–1448
- [38] Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P et al. Ventilatory and Cardiac Circulatory Exercise Profiles in COPD: The Role of Pulmonary Hypertension. *Chest* 2012; 142: 1166–1174
- [39] Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104: 121–126
- [40] Kovacs G, Avian A, Bachmaier G et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest* 2022; 162: 202–212
- [41] Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 325–334
- [42] Kovacs G, Avian A, Pienn M et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 252–257
- [43] Ulrich S, Nussbaumer-Ochsner Y, Vasic I et al. Cerebral oxygenation in patients with OSA: effects of hypoxia at altitude and impact of acetazolamide. *Chest* 2014; 146: 299–308
- [44] Schiess R, Senn O, Fischler M et al. Tobacco smoke: a risk factor for pulmonary arterial hypertension? A case-control study. *Chest* 2010; 138: 1086–1092
- [45] Blanco I, Santos S, Gea J et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982–992
- [46] Raghu G, Behr J, Brown KK et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641–649
- [47] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900
- [48] Stolz D, Rasch H, Linka A et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–628
- [49] Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–607
- [50] Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012; 9: 268–275
- [51] Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 293–300
- [52] Vitulo P, Stanzola A, Confalonieri M et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 166–174
- [53] Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 15–21
- [54] King TEJ, Brown KK, Raghu G et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92–99
- [55] King TEJ, Behr J, Brown KK et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75–81
- [56] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620–628
- [57] Kolb M, Raghu G, Wells AU et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1722–1731
- [58] Han MK, Bach DS, Hagan PG et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699–1708
- [59] Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 208–217
- [60] Raghu G, Nathan SD, Behr J et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46: 1370–1377

- [61] Nathan SD, Behr J, Collard HR et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 780–790
- [62] Behr J, Nathan SD, Wuyts WA et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 85–95
- [63] Nathan SD, Tapson VF, Elwing J et al. Efficacy of Inhaled Treprostinil on Multiple Disease Progression Events in Patients with Pulmonary Hypertension due to Parenchymal Lung Disease in the INCREASE Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 198–207
- [64] Gall H, Felix JF, Schneck FK et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 957–967
- [65] Hoeper MM, Behr J, Held M et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One* 2015; 10: e0141911
- [66] Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T et al. Long-term inhaled treprostinil for PH-ILD: INCREASE open-label extension study. *Eur Respir J* 2023; 61: 2202414
- [67] Rosenkranz S, Delcroix M, Giannakoulas G et al. The 'Ten Commandments' of the 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2023; 44: 792–793