

# Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen\*

## Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010

### Pulmonary Hypertension Due to Chronic Lung Disease Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010

#### Autoren

M. M. Hoepfer<sup>1</sup>, S. Andreas<sup>2</sup>, A. Bastian<sup>3</sup>, M. Claussen<sup>4</sup>, H. A. Ghofrani<sup>5</sup>, M. Gorenflo<sup>6</sup>, C. Grohé<sup>7</sup>, A. Günther<sup>8</sup>, M. Halank<sup>9</sup>, P. Hammerl<sup>2</sup>, M. Held<sup>10</sup>, S. Krüger<sup>11</sup>, T. J. Lange<sup>12</sup>, F. Reichenberger<sup>5</sup>, A. Sablotzki<sup>13</sup>, G. Staehler<sup>14</sup>, W. Stark<sup>15</sup>, H. Wirtz<sup>16</sup>, C. Witt<sup>17</sup>, J. Behr<sup>18</sup>

#### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

**eingereicht** 5. 8. 2010

**akzeptiert** 9. 9. 2010

#### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255970>  
Online-Publikation: 22. 12. 2010  
Pneumologie 2011; 65:  
208–218 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.  
Marius M. Hoepfer**  
Klinik für Pneumologie  
Medizinische Hochschule  
Hannover  
30625 Hannover  
hoepfer.marius@mh-hannover.de

#### Zusammenfassung

Die 2009 veröffentlichten Europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie befassen sich nicht nur mit der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), sondern auch mit der pulmonalen Hypertonie (PH) bei chronischen Lungenerkrankungen. Unter anderem weisen diese Leitlinien darauf hin, dass Medikamente, die derzeit für die PAH eingesetzt werden (Prostanoid, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren) bei anderen Formen der PH bislang unzureichend untersucht sind. Daher wird der Einsatz dieser Medikamente bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und PH nicht empfohlen. Diese Empfehlung steht allerdings in einigen Fällen dem ärztlichen und ethischen Anspruch entgegen, auch andere Formen des Lungenhochdrucks zu behandeln, die die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Betroffenen in vergleichbarer Weise einschränken.

Im Juni 2010 fand in Köln eine Konsensuskonferenz statt, die von den Deutschen Gesellschaften für Kardiologie, Pneumologie und Pädiatrische Kardiologie (DGK, DGP und DGPK) organisiert wurde, und die sich mit strittigen Themen in der praktischen Umsetzung der Europäischen Leitlinien in Deutschland befasste. Dazu wurden verschiedene Arbeitsgruppen eingesetzt, von denen eine sich gezielt der Diagnostik und Therapie der PH bei chronischen Lungenerkrankungen widmete. Die Ergebnisse und Beschlüsse dieser Arbeitsgruppe werden in dem vorliegenden Manuskript detailliert beschrieben.

#### Abstract

The 2009 European Guidelines on Pulmonary Hypertension did not cover only pulmonary arterial hypertension (PAH) but also some aspects of pulmonary hypertension (PH) in chronic lung disease. The European Guidelines point out that the drugs currently used to treat patients with PAH (prostanoids, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors) have not been sufficiently investigated in other forms of PH. Therefore, the European Guidelines do not recommend the use of these drugs in patients with chronic lung disease and PH. This recommendation, however, is not always in agreement with medical ethics as physicians feel sometimes inclined to treat other form of pulmonary hypertension which may affect quality of life and survival of these patients in a similar manner.

In June 2010, a group of German experts met in Cologne, Germany, to discuss open and controversial issues surrounding the practical implementation of the European Guidelines. The conference was sponsored by the German Society of Cardiology, the German Society of Respiratory Medicine and the German Society of Pediatric Cardiology. One of the working groups was dedicated to the diagnosis and treatment of PH in patients with chronic lung disease. The recommendations of this working group are summarized in the present paper.

\* Diese Arbeit ist zuerst erschienen Dtsch Med Wochenschrift 2010; 135: S115–S124.

## Vorbemerkung

Dieser Artikel ist Teil eines Supplements der Deutschen Medizinischen Wochenschrift, in dem die Ergebnisse einer Konsensus-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie wiedergegeben werden, die im Juni 2010 in Köln stattfand und von den Arbeitsgruppen PH der Deutschen Gesellschaften für Kardiologie (DGK), Pneumologie (DGP) und Pädiatrische Kardiologie (DGPK) organisiert wurde. Die Konferenz befasste sich mit der praktischen Umsetzung der Europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie (PH) in Deutschland. Dazu wurden verschiedene Arbeitsgruppen eingesetzt, von denen sich eine gezielt der Diagnostik und Therapie der PH bei chronischen Lungenerkrankungen widmete. Die Autoren waren Mitglieder dieser Arbeitsgruppe. Im Folgenden sind die entsprechenden Abschnitte der Europäischen Leitlinien wiedergegeben [1, 2, 3], Kommentare und Ergänzungen sind jeweils kursiv hervorgehoben. Die Angaben zu Empfehlungsgraden und Evidenzlevel entsprechen den in der Präambel zu diesem Heft aufgeführten Tabellen.

## Einleitung

Diagnostik und Therapie von Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen entsprechend Gruppe 3 der aktuellen Klassifikation (► Tab. 1) werden in den Europäischen Leitlinien relativ kurz behandelt. Der vorliegende Artikel befasst sich ausführlicher mit dieser Thematik und greift dabei an einigen Stellen auch auf die Empfehlungen des 4. World Symposium on Pulmonary Hypertension, das 2008 in Dana Point, Kalifornien, stattfand, zurück [4]. Schwerpunkte sind die pulmonale Hypertonie bei chronisch-obstruktiven bzw. interstitiellen Lungenerkrankungen. Auf die anderen in ► Tab. 1 genannten Formen der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen kann nicht detailliert eingegangen werden. Dies gilt sowohl für die in Gruppe 3 aufgelisteten Erkrankungen als auch für spezifische Erkrankungen aus Gruppe 5 wie die Sarkoidose oder die pulmonale Langerhanszell-Granulomatose. Die im weiteren Verlauf gemachten Aussagen können sinngemäß auf alle in Gruppe 3 und 5 genannten Erkrankungen übertragen werden.

## Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie liegt ab einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck  $\geq 25$  mmHg vor. Der Normwert für den pulmonal-arteriellen Mitteldruck beträgt  $14 \pm 3$  mmHg, die Obergrenze (definiert als Mittelwert  $+ 2$  SD) beträgt somit 20 mmHg [5, 6]. Der „Graubereich“ zwischen 20 und 25 mmHg in Ruhe ist bislang nicht ausreichend definiert. Das bis vor kurzem zusätzlich gültige Kriterium eines Anstiegs des pulmonal-arteriellen Mitteldrucks  $> 30$  mmHg unter Belastung wurde verworfen, nachdem ein strukturiertes Review der bislang publizierten Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei gesunden Probanden gezeigt hat, dass unter Belastung weit höhere Druckwerte physiologisch sein können, vor allem bei älteren Menschen [5]. Mit den derzeit vorliegenden Daten ist es nicht möglich, einen Grenzbereich festzulegen, ab dem ein Anstieg des Pulmonalendrucks unter Belastung als pathologisch gilt.

**Tab. 1** Aktualisierte klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2008).

<b>1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)</b>
1.1 Idiopathische PAH
1.2 Hereditäre PAH
1.2.1 BMPR2-Mutationen
1.2.2 ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiektasie)
1.2.3 Unbekannte Mutationen
1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4 Assoziiert mit:
1.4.1 Bindegewebserkrankungen
1.4.2 HIV-Infektion
1.4.3 Portaler Hypertension
1.4.4 Angeborenen Herzfehlern
1.4.5 Schistosomiasis
1.4.6 Chronisch hämolytischer Anämie
1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
<b>1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)</b>
<b>2. Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung</b>
2.1 Systolische Dysfunktion
2.2 Diastolische Dysfunktion
2.3 Valvuläre Erkrankungen
<b>3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b>
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten
3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
3.7 Fehlentwicklungen
<b>4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b>
<b>5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus</b>
5.1 Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
5.3 Metabolische Störungen: Glykoken-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse

BMPR-2 = bone morphogenetic protein receptor-2;

ALK-1 = activin receptor-like Kinase 1 gene

## Kommentar

Die aktuelle hämodynamische Definition der PH orientiert sich im Wesentlichen an den bisher durchgeführten Therapiestudien zur PAH, in die ausschließlich Patienten mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck  $\geq 25$  mmHg eingeschlossen wurden. Nicht berücksichtigt werden Daten zur PH bei chronischen Lungenerkrankungen, die darauf hinweisen, dass auch niedrigere pulmonal-arterielle Mitteldruckwerte von klinischer und prognostischer Bedeutung sein können (s. u.). Andererseits ist bislang unklar, ob die Behandlung von Patienten mit grenzwertig erhöhten Pulmonalendrücken einen klinischen Nutzen bringt. Darüber hinaus würden niedrigere Grenzwerte automatisch die Zahl der Patienten erhöhen, bei denen die Diagnose einer PH bzw. PAH

zu Unrecht gestellt würde. In Anbetracht dieser Unsicherheiten erscheint die aktuelle hämodynamische Definition der PH gerechtfertigt. Dies gilt zum gegenwärtigen Zeitpunkt auch für den Wegfall der Belastungsgrenzwerte. Zum einen, da es derzeit nicht möglich ist, allgemeingültige Grenzwerte für den Pulmonaldruck unter Belastung festzulegen, zum anderen, da es bislang keine Hinweise dafür gibt, dass Patienten mit normalen Pulmonaldrücken in Ruhe, aber „erhöhten“ Drücken unter Belastung von einer pulmonal-vasodilatierenden Therapie überhaupt profitieren.

### Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen: Prävalenz und prognostische Bedeutung

Sowohl bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) als auch bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) tritt eine PH häufig auf, in fortgeschrittenen Fällen teilweise bei über 50% der Fälle [7, 8]. In der Mehrzahl dieser Fälle verläuft die PH jedoch mild und zeigt andere Charakteristika als die PAH, d. h. die Pulmonaldrücke sind weniger stark erhöht (die pulmonal-arteriellen Mitteldrücke übersteigen nur selten 35 mmHg), das Herzzeitvolumen bleibt meist normal und der pulmonal-vaskuläre Widerstand ist meist nur leicht bis moderat erhöht (nur in Ausnahmefällen  $> 480 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ) [7, 8]. Dennoch gibt es Hinweise dafür, dass auch leichte Formen der PH bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen von prognostischer Bedeutung sein können (s. u.).

#### Kommentar

Die Angaben zur Häufigkeit der PH bei chronischen Lungenerkrankungen schwanken je nach der gewählten Definition der PH sowie dem untersuchten Patientenkollektiv und der Untersuchungsmethode (Echokardiografie vs. Rechtsherzkatheter). Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem, die für eine Lungenvolumenreduktion (LVR) evaluiert wurden, hatten in einer 2002 publizierten Studie des „National Emphysema Treatment Trials“ (NETT) bei ca. 90% aller Fälle einen pulmonal-arteriellen Mitteldruck  $> 20 \text{ mmHg}$ , bei ca. 50%  $> 25 \text{ mmHg}$  [9]. In einem weiteren Kollektiv von Patienten mit schwerer COPD, die für eine Lungenvolumenreduktion bzw. eine Lungentransplantation evaluiert wurden, fanden sich pulmonal-arterielle Mitteldruckwerte  $> 25 \text{ mmHg}$  ebenfalls bei etwa 50% aller Fälle [10]. Ähnliche Zahlen wurden für Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen publiziert [11]. Zumindest in selektionierten Fallserien von Patienten, die wegen fortgeschrittener Lungenfibrose für eine Lungentransplantation evaluiert wurden, lag die Prävalenz einer PH mit pulmonal-arteriellen Mitteldruckwerten  $> 25 \text{ mmHg}$  zwischen 30 und 70% [8, 12, 13].

Über die Häufigkeit einer PH bei Patienten mit weniger weit fortgeschrittenen Lungenerkrankungen lassen sich keine konkreten Angaben machen, da diese Patienten naturgemäß nicht systematisch mittels Rechtsherzkatheter untersucht werden. Echokardiografische Untersuchungen sind nicht hinreichend akkurat, um zuverlässige epidemiologische Daten zu generieren (s. u.). Unabhängig davon ist die PH bei den meisten Patienten mit Lungenerkrankungen weniger ausgeprägt und in aller Regel kommt es nicht, wie z. B. bei der „echten“ PAH, zu einem systolischen Pumpversagen des rechten Ventrikels. Dennoch gibt es zahlreiche Studien, die darauf hinweisen, dass selbst leichte Formen der PH sowohl bei Patienten mit COPD als auch bei Patienten mit Lungen-

fibrose klinisch bedeutsam sein können, da sie mit einer schlechteren Oxygenierung, einer verminderten körperlichen Belastbarkeit und einer ungünstigeren Prognose assoziiert sind. So konnten Oswald-Mammoser et al. zeigen, dass ein pulmonal-arterieller Mitteldruck  $> 25 \text{ mmHg}$  bei COPD mit einer erhöhten Mortalität einherging. In einer Studie von Weitzenblum et al. betrug die 4-Jahres-Überlebensrate von COPD-Patienten 72%, wenn der pulmonal-arterielle Mitteldruck unter  $20 \text{ mmHg}$  lag, aber nur 49% bei einem pulmonal-arteriellem Mitteldruck  $> 20 \text{ mmHg}$  [14]. Ähnliches konnte auch für Patienten mit Lungenfibrose gezeigt werden [11]. In einer 2007 publizierten prospektiven Studie mit 87 Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose war bereits ein pulmonal-arterieller Mitteldruck  $> 17 \text{ mmHg}$  mit einer schlechteren Prognose verbunden [15]. Auch Patienten mit kombinierter Lungenfibrose und Emphysem (combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE) haben bei mindestens 50% aller Fälle eine PH, die hier ebenfalls einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellt [16, 17].

Die jüngsten NETT-Daten zur PH bei Patienten mit Lungenemphysem wurden im Mai 2010 im Rahmen der Jahrestagung der „American Thoracic Society“ von Minai et al. vorgestellt. Eingeschlossen wurden 1866 Patienten. Es ist somit die größte Fallserie in diesem Patientenkollektiv. Alle Patienten wurden echokardiografisch zur Abklärung einer möglichen PH untersucht; als Grenzwert wurde ein systolischer pulmonal-arterieller Druck  $\geq 45 \text{ mmHg}$  festgelegt. Bei Patienten mit einem systolischen pulmonal-arteriellen Druck  $< 45 \text{ mmHg}$  ( $n = 1069$ ; 57%) erfolgte keine weitere Abklärung, während Patienten mit einem systolischen pulmonal-arteriellen Druck  $\geq 45 \text{ mmHg}$  einer Rechtsherzkatheteruntersuchung unterzogen wurden. Diese bestätigte bei 302 (38%) Patienten das Vorliegen einer PH mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck von  $\geq 25 \text{ mmHg}$ , was erneut die unzureichende Genauigkeiten der echokardiografischen pulmonal-arteriellen Druckbestimmung unterstreicht (s. u.). Die vorab festgelegten Kriterien für eine schwere pulmonale Hypertonie waren

- ▶ pulmonal-arterieller Mitteldruck  $> 35 \text{ mmHg}$  oder
- ▶ pulmonal-arterieller Mitteldruck  $\geq 25 \text{ mmHg}$  mit einem Herzindex  $< 2,0 \text{ l/min/m}^2$  oder
- ▶ pulmonal-vaskulärer Widerstand  $> 6 \text{ Wood-Einheiten}$  (entsprechend  $480 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ ).

Nach diesen Kriterien hatten 18 (2,2%) der Patienten eine schwere PH, darunter befand sich lediglich ein Patient mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck  $> 35 \text{ mmHg}$  (Minai O et al. ATS 2010). Überraschenderweise hatte das Vorliegen einer PH in diesem Kollektiv keinen Einfluss auf die Überlebensraten nach 1, 2 und 5 Jahren ( $p = 0,19$  für Patienten mit pulmonal-arteriellem Mitteldruck  $\geq 25 \text{ mmHg}$  vs.  $< 25 \text{ mmHg}$ ).

Die Frage, welcher Schweregrad einer PH im Rahmen einer Lungenerkrankung erwartet werden kann, ist von überragender Bedeutung, da in einigen Fällen die Lungenerkrankung möglicherweise nicht die alleinige Ursache der PH ist, sodass eine weiterführende Diagnostik erforderlich ist, um z. B. eine ursächliche Herzerkrankung, eine Lebererkrankung oder eine CTEPH auszuschließen. In einigen Fällen ist es sogar möglich, dass es sich bei einer PH um eine „echte“ PAH handelt und dass die Lungenerkrankung gleichzeitig vorliegt, ohne kausale Bedeutung zu haben. Wenn eine Erkrankung wie beispielsweise die COPD mit hoher Prävalenz in der Bevölkerung vorkommt, ist zu erwarten, dass sie mit vergleichbarer Prävalenz auch bei Patienten mit PAH vorkommt.

Chaouat et al. konnten zeigen, dass von 998 Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz, die einer Rechtsherz-

katheteruntersuchung unterzogen wurden, 27 Patienten eine schwere pulmonale Hypertonie, definiert als pulmonal-arterieller Mitteldruck  $\geq 40$  mmHg, hatten. Bei 16 dieser 27 Patienten fand sich neben der schon bekannten COPD mindestens eine weitere, die PH möglicherweise verursachende Erkrankung [18]. Bei den anderen Patienten (ca. 1% der Studienpopulation) war unklar, ob die schwere PH tatsächlich Folge der COPD oder aber eine eigenständige Erkrankung, also eine letztlich idiopathische PAH war.

Thabut et al. untersuchten 215 Patienten mit weit fortgeschrittener COPD vor geplanter Lungenvolumenreduktion bzw. Lungentransplantation mittels Rechtsherzkatheter: pulmonal-arterielle Mitteldruckwerte  $> 25$  mmHg,  $> 35$  mmHg und  $> 45$  mmHg fanden sich bei 50,2%, 9,8% und 3,7% der Patienten.

Ein Problem dieser Studien ist, dass sie überwiegend an selektierten Patientenpopulationen mit weit fortgeschrittenen Lungenerkrankungen vorgenommen wurden. Verlässliche Daten zur Prävalenz und zum Schweregrad der PH bei Patienten mit weniger schweren Formen einer chronischen Lungenerkrankung gibt es daher kaum. Am ehesten dürften die oben zusammengefassten Daten aus dem NETT-Register als repräsentativ angesehen werden, zum einen wegen der sehr großen Fallzahl, zum anderen da nicht nur Patienten mit schwerem Emphysem eingeschlossen wurden.

Für Patienten mit Lungenfibrose ist die Datenlage noch unsicherer, da fast alle Studien mit invasiver Hämodynamik aus Prä-Transplantationskollektiven stammen und die Patienten entsprechend vorselektiert waren. Breiter ausgelegte Untersuchungen basieren nahezu ausschließlich auf echokardiografischen Untersuchungen mit den entsprechenden Limitationen.

Der Verdacht, dass eine PH nicht alleine auf die Lungenerkrankung zurückzuführen ist, stellt sich immer dann, wenn die pulmonale Hypertonie schwerer ist als erwartet. Was aber ist der zu erwartende Bereich? In den oben erwähnten jüngsten Daten aus dem NETT-Register hatten 38% der untersuchten COPD-Patienten eine pulmonale Hypertonie mit einem pulmonal-arteriellen Mitteldruck  $\geq 25$  mmHg, aber nur ca. 1% aller Patienten erfüllten die in dieser Studie gewählten Kriterien einer schweren PH (pulmonal-arterieller Mitteldruck  $> 35$  mmHg oder  $\geq 25$  mmHg mit einem Herzindex  $< 2,0$  l/min/m<sup>2</sup> oder pulmonal-vaskulärem Widerstand  $> 480$  dyn  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup>). Im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen zur PH bei chronischen Lungenerkrankungen wurde im NETT-Register nicht nur die Höhe des pulmonal-arteriellen Drucks als Schweregrad-Kriterium gewählt, sondern gleichzeitig auch der Herzindex sowie der pulmonal-vaskuläre Widerstand herangezogen, sodass die Auswirkungen der pulmonalen Hypertonie auf die Rechtsherzfunktion mit berücksichtigt wurden.

Die deutsche Konsensusgruppe hat sich darauf verständigt, die o.a. Definition einer schweren PH aus dem NETT-Register in modifizierter, strengerer Form zu übernehmen (► **Tab. 2**). Auch wenn diese Definition von Patienten mit COPD abgeleitet wurde, stimmt sie mit den verfügbaren Befunden aus Patientenpopulationen mit unterschiedlichen interstitiellen Lungenerkrankungen soweit überein [19], dass sie von der Konsensusgruppe auch für alle anderen Lungenerkrankungen verwendet wird. Mit dieser Definition wird sichergestellt, dass in jedem Fall nur hämodynamisch relevante pulmonale Hypertonien mit deutlicher Rechtsherzbelastung als schwer eingestuft werden. Da nur eine verschwindende Minorität der Patienten ( $< 5\%$ ) mit Lungenerkrankungen eine derart ausgeprägte pulmonale Hypertonie aufweisen, wird sie dem „out of proportion“-Gedanken gerecht. Gleichzeitig setzt diese Definition eine vollständige Rechtsherz-

**Tab. 2** Kriterien für das Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie (PH) bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen. Grundsätzlich gelten diese Kriterien nur bei Ausschluss weiterer Ursachen einer PH (z. B. chronisch thromboembolische PH oder Linksherzkrankung).

Mindestens 2 der nachfolgenden Kriterien müssen erfüllt sein:
1. Pulmonal-arterieller Mitteldruck $> 35$ mmHg
2. Pulmonal-arterieller Mitteldruck $\geq 25$ mmHg mit eingeschränktem Herzzeitvolumen (CI $< 2,0$ l/min/m <sup>2</sup> )
3. Pulmonal-vaskulärer Widerstand $> 480$ dyn $\times$ s $\times$ cm <sup>-5</sup>

katheteruntersuchung mit Messung des Herzzeitvolumens voraus (s. u.).

## Diagnostik der pulmonalen Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen



Das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit vermuteter PH erfordert eine Reihe von Untersuchungen, um die Diagnose zu bestätigen, die klinische Zuordnung der PH festzulegen und den funktionellen sowie hämodynamischen Schweregrad einzuschätzen. Insbesondere bei Patienten mit schwerer PH ist es wichtig, diese gründlich abzuklären, da eine chronische Lungenerkrankung in aller Regel alleine nicht ausreichend ist, um eine schwere PH zu verursachen (s. o.). Nach der Beschreibung der einzelnen Verfahren ist in ► **Abb. 1** der zusammenfassende diagnostische Algorithmus der Leitlinien dargestellt.

## Symptome und klinische Befunde



Die Symptome der PH sind unspezifisch. Dies gilt insbesondere für das Hauptsymptom der Belastungsdyspnoe, welches naturgemäß auch ein Leitsymptom der Grunderkrankung ist. Ein wichtiger Aspekt der diagnostischen Abklärung solcher Patienten ist daher die Frage, ob das Ausmaß der Dyspnoe durch den Grad der Lungenfunktionseinschränkung erklärt ist. Anderenfalls sollte das Vorliegen einer PH in Erwägung gezogen werden.

Zu den körperlichen Untersuchungsbefunden, die auf eine PH hinweisen können, gehören:

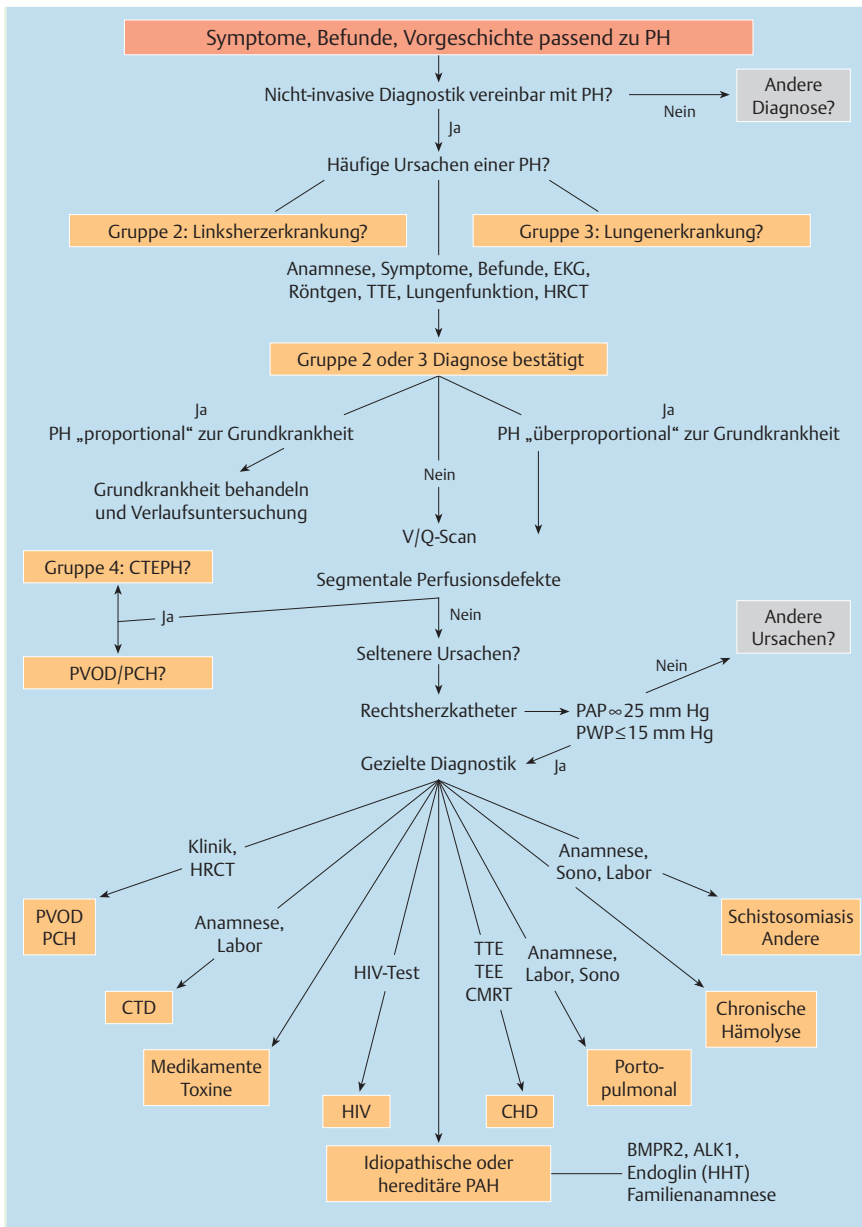
- ▶ sicht- und tastbare linksparasternale Pulsationen,
  - ▶ eine akzentuierte Pulmonaliskomponente des II. Herztons,
  - ▶ ein systolisches Strömungsgeräusch links parasternal bei Trikuspidalinsuffizienz und
  - ▶ ein Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz.
- Gestaute Halsvenen, Lebervergrößerung, periphere Ödeme und Aszites weisen auf eine schwere PH hin. Ödeme können aber bei chronischen Lungenerkrankungen, v.a. bei exazerbierter chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), auch ohne das Vorhandensein einer PH vorkommen.

## Elektrokardiogramm (EKG)



Das EKG kann auf eine PH hinweisen, wenn die typischen Zeichen vorliegen:

- ▶ P-pulmonale
- ▶ rechtsventrikuläre Hypertrophie
- ▶ Erregungsrückbildungsstörungen über den Vorderwandableitungen sowie den inferioren Ableitungen
- ▶ Rechtsschenkelblock



**Abb. 1** Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie (PH).  
 ALK-1 = activin-receptor-like kinase;  
 BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor 2;  
 CHD = angeborene Herzfehler  
 CMRT = kardiale Kernspintomografie  
 CTD = Bindegeweberkrankung  
 CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie  
 HHT = hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler)  
 HRCT = hochauflösende Computertomografie  
 PAH = pulmonalarterielle Hypertonie  
 PAP = pulmonalarterieller Druck  
 PCH = pulmonal-kapilläre Hämangiomatose  
 PCWP = pulmonal kapillärer Verschlussdruck  
 PVOD = pulmonale veno-okklusive Erkrankung  
 PWP = pulmonaler Wedge-Druck  
 Sono = Sonografie des Abdomens  
 TEE = transösophageale Echokardiografie  
 TTE = transthorakale Echokardiografie  
 V/Q-Scan = Ventilations-/Perfusions-Szintigrafie

Das Vorliegen von Rechtsherzbelastungszeichen im EKG bei Patienten mit COPD hat prognostische Relevanz [20]. Sensitivität und Spezifität des EKGs zur Erkennung einer PH sind bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen unzureichend untersucht. Ebenso wie bei anderen Formen der PH schließt das Fehlen der o.g. Rechtsherzbelastungszeichen das Vorliegen einer PH keinesfalls aus.

## Radiologie

Erweiterte zentrale Pulmonalgefäße ( $> 15$  mm in der Thoraxübersicht,  $> 25$  mm in der Computertomografie) gelten als Hinweis für das Vorliegen einer PH. Der Schweregrad der PH korreliert nicht mit dem radiologischen Befund und ein normales Röntgenbild schließt eine PH nicht aus.

## Lungenfunktion und Blutgasanalysen

Die Befunde der Spirometrie und Bodyplethysmografie werden durch die zugrundeliegende Lungenerkrankung determiniert und durch eine begleitende PH nicht wesentlich beeinflusst. Mögliche Hinweise für eine PH können eine niedrige Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) und eine inadäquat schwere Hypoxämie sein. Chronisch hyperkapnische Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine PH. Andererseits aber kann eine ausgeprägte Hyperventilation gerade auch bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen ein Hinweis auf eine schwere PH sein.

## Echokardiografie

Der transthorakalen Echokardiografie kommt eine zentrale Bedeutung in der initialen Abklärung der Verdachtsdiagnose PH zu. Die Abschätzung des pulmonal-arteriellen Drucks basiert auf der dopplergestützten Messung der Regurgitationsgeschwindig-

keit ( $V_{max}$ ) über der Trikuspidalklappe. Mit der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ( $\Delta P = 4 \times V_{max}^2$ ) wird der Druckgradient zwischen dem rechten Ventrikel und dem rechten Vorhof ermittelt. Der rechtsatriale Druck wird üblicherweise über die Weite und Atemvariabilität der unteren Hohlvene abgeschätzt. Dieses Verfahren hat sich allerdings gerade bei Patienten mit COPD als unzuverlässig erwiesen. So kann bei diesen Patienten nur bei 38–70% der Fälle ein Dopplersignal über der Trikuspidalklappe abgeleitet werden [21,22,23]. In aktuellen Studien wichen bei ca. 50% der Fälle die invasiv bestimmten systolischen pulmonal-arteriellen Drucke um mehr als 10 mmHg von den echokardiografisch bestimmten Werten ab [24,25]. Als wesentliche Fehlerquellen der Echokardiografie wurden zu hoch eingeschätzte rechtsatriale Drucke sowie die Heranziehung von nicht-adäquaten Dopplersignalen identifiziert [25]. Studien, in denen der  $V_{max}$ -Grenzwert für eine PH bei 2,5–2,8 m/s lag, haben in 45–72% der Fälle falsch-positive Ergebnisse ergeben [24,26]. Indikationen zur Echokardiografie mit der Fragestellung PH bei Patienten mit COPD bzw. interstitiellen Lungenerkrankungen sind:

- ▶ Nachweis bzw. Ausschluss einer PH,
- ▶ Abklärung einer begleitenden Linksherzerkrankung und
- ▶ die Auswahl von Patienten für eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, die für eine definitive Diagnose einer PH erforderlich ist.

### Kommentar

Trotz aller Einschränkungen ist und bleibt die Echokardiografie auch bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen die wichtigste initiale Untersuchung bei Verdacht auf PH. In den aktuellen Daten des NETT-Registers hatte die Echokardiografie einen positiv prädiktiven Wert von 0,56 und einen negativ prädiktiven Wert von 0,82 (Minai et al. ATS 2010), wobei der Grenzwert bei einem systolischen pulmonal-arteriellen Druck von 45 mmHg angelegt wurde. Entscheidend ist, dass der Untersucher sich der Limitationen dieses Verfahrens bewusst ist und die Befunde mit der nötigen Vorsicht interpretiert. Wie bei anderen Formen der PH gilt, dass die Diagnose grundsätzlich nicht alleine durch die Echokardiografie gestellt werden sollte, insbesondere nicht dann, wenn therapeutische Konsequenzen erwogen werden.

### Ventilations-/Perfusions-Szintigrafie (V/Q-Scan)

Die Ventilations-/Perfusions-Szintigrafie dient dem Ausschluss bzw. Nachweis einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH).

### Kommentar

Sensitivität und Spezifität des V/Q-Scans nehmen mit zunehmender Ausprägung einer obstruktiven oder restriktiven Lungenerkrankung ab. Sofern therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind, sollte bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen der Kontrastmittel-gestützten CT der Vorzug gegeben werden.

### Computertomografie des Thorax

Ein hochauflösendes CT (HR-CT) ist integraler Bestandteil der Diagnostik von interstitiellen Lungenerkrankungen und Lungemphysem. Zusätzlich kann das CT Hinweise auf eine pulmonale

Hypertonie (zentrale Pulmonalgefäße  $>25$  mm) bzw. eine Rechtsherzbelastung liefern.

### Laboruntersuchungen

Die Bestimmung der BNP- bzw. NTproBNP-Werte kann im Rahmen der initialen Diagnostik sowie für Verlaufsuntersuchungen hilfreich sein. Jedoch sind BNP/NTproBNP-Erhöhungen nicht spezifisch für eine PH, da erhöhte Werte auch bei Linksherzinsuffizienz vorkommen. Andererseits schließen normale BNP/NTproBNP-Werte eine PH nicht aus [27].

### Rechtsherzkatheter und Vasoreagibilitätstest

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK-Untersuchung) ist erforderlich, um die Diagnose einer PH zu bestätigen und deren Schweregrad einzuschätzen. Die Untersuchung sollte grundsätzlich nur in Zentren durchgeführt werden, die umfangreiche Erfahrungen in der Diagnostik und Therapie der PH besitzen. In erfahrenen Zentren ist die Komplikationsrate dieser Untersuchung niedrig (Morbidität 1,1%, Mortalität 0,055%) [28].

Indikationen zur Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen können sein:

- ▶ sichere Diagnose bzw. Ausschluss einer PH bei Patienten vor chirurgischen Eingriffen (Transplantation, Lungenvolumenreduktion),
- ▶ vermutete „out of proportion“ PH,
- ▶ wiederholte Episoden einer Rechtsherzinsuffizienz,
- ▶ unsichere Echokardiografiebefunde bei gleichzeitig vorliegenden klinischen Hinweisen für eine PH.

Folgende Parameter müssen bei jeder Rechtsherzkatheteruntersuchung bestimmt werden:

- ▶ rechtsatrialer Druck,
- ▶ pulmonal-arterieller Druck,
- ▶ pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (soweit technisch möglich),
- ▶ Herzzeitvolumen (Thermodilution oder Ficksches Prinzip mit gemessener  $O_2$ -Aufnahme, tabellarische  $O_2$ -Aufnahme nicht hinreichend zuverlässig),
- ▶ gemischt-venöse Sauerstoffsättigung.

### Kommentar

Die Empfehlungen zur Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen führen gelegentlich zu Missverständnissen. Keinesfalls verlangen die Leitlinien, bei allen Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und Hinweisen auf eine PH eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchzuführen. Eine solche Untersuchung wird nur dann als erforderlich angesehen, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind oder wenn die prognostischen Informationen für das weitere Patientenmanagement benötigt werden (z. B. Listung zur Lungentransplantation). Nachdem die Europäischen Leitlinien die gezielte medikamentöse Therapie einer PH für Patienten mit chronischer Lungenerkrankung in der Regel nicht empfehlen, wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung auch nur in Ausnahmefällen erforderlich sein (s. u.).

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung sollte nur dort durchgeführt werden, wo die oben genannten hämodynamischen Parameter vollständig erhoben werden können, andernfalls sollten die Patienten an entsprechenden Zentren vorgestellt werden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Die Echokardiografie ist eine empfohlene Screeningmethode für PH aufgrund von Lungenerkrankungen.	I	C
Bei Patienten mit PH aufgrund von Lungenerkrankungen wird ein Rechtsherzkatheter zur Diagnosesicherung empfohlen.	I	C
Die Optimierung der Behandlung von Patienten mit PH aufgrund von Lungenerkrankungen inklusive Langzeitsauerstofftherapie bei Hypoxämie wird empfohlen.	I	C
Patienten mit überproportionaler PH aufgrund von Lungenerkrankungen sollten in RCTs für PAH-spezifische Medikamente eingeschleust werden.	Ila	C
Die Behandlung von Patienten mit PH aufgrund von Lungenerkrankungen mit PAH-spezifischen Medikamenten wird nicht empfohlen.	III	C

RCT = randomisierte kontrollierte Studie; PAH = pulmonalarterielle Hypertonie.

**Tab. 3** Empfehlungen der Europäischen Leitlinien für die pulmonale Hypertonie (PH) infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie.

Die Vasoreagibilitätsprüfung sollte bei Patienten mit PH bei chronischen Lungenerkrankungen erwogen werden. Der Stellenwert von Belastungsuntersuchungen während des Rechtsherzkatheters ist derzeit nicht gesichert.

### Therapie der pulmonalen Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen

Gegenwärtig gibt es keine spezifische Behandlung für die PH bei chronischen Lungenerkrankungen. Die Langzeittherapie mit Sauerstoff (long-term oxygen treatment, LTOT) vermindert die Progression einer PH bei COPD. Allerdings kommt es unter dieser Therapie nur selten zu einer Normalisierung der Pulmonalisdrücke und die strukturellen Veränderungen der Lungengefäße werden nicht beeinflusst [29]. Bei interstitiellen Lungenerkrankungen ist die Rolle der Langzeit-Sauerstofftherapie für die Progression einer PH noch weniger untersucht.

Die Behandlung der PH bei chronischen Lungenerkrankungen mit konventionellen Vasodilatoren (z. B. Kalziumantagonisten) wird nicht empfohlen, da es durch Hemmung der hypoxischen Vasokonstriktion zu einer Verschlechterung des Gasaustausches kommen kann und die Substanzen keinen Langzeitnutzen haben [30, 31, 32, 33, 34]. Die Datenlage zum Einsatz von „PAH-Medikamenten“, also Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren [35, 36, 37] bei diesen Patienten ist unzureichend und beschränkt sich auf wenige Untersuchungen zu Akuteffekten sowie unkontrollierten Studien mit geringen Fallzahlen.

Die Therapie der Wahl für Patienten mit COPD bzw. interstitiellen Lungenerkrankungen und begleitender PH, die hypoxämisch sind, ist die Langzeit-Sauerstofftherapie. Patienten mit „out of proportion“ PH (dadurch charakterisiert, dass das Ausmaß der Dyspnoe nicht alleine durch die Lungenerkrankung zu erklären ist und ein pulmonal-arterieller Mitteldruck > 40 mmHg in Ruhe vorliegt) sollten an Expertenzentren verwiesen und in klinische Studien eingeschlossen werden. Vom Einsatz von „PAH-Medikamenten“ bei diesen Patienten wird abgeraten, da keine systematischen Untersuchungen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. Die Empfehlungen der Europäischen Leitlinien zur PH bei chronischen Lungenerkrankungen sind in **Tab. 3** zusammengefasst. Die Definitionen für die Empfehlungsgrade bzw. Evidenzlevel entsprechen den Tabellen in der Präambel zu diesem Heft.

### Kommentar

Einige Therapiegrundsätze für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und PH sind unstrittig, auch wenn dazu wenig belastbare Daten vorliegen. Dies gilt beispielsweise für die Sauerstofflangzeittherapie bei Patienten mit chronischer Hypoxämie, unabhängig von der zugrundeliegenden Lungenerkrankung, auch wenn es dazu nur für Patienten mit COPD belastbare Daten gibt.

Ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom führt allein in der Regel nicht zu einer klinisch relevanten PH, was bei der Ursachenabklärung ebenso wie der Therapie einer PH bzw. PAH zu berücksichtigen ist. Im Gegensatz dazu kann es bei Vorliegen einer chronischen Hyperkapnie bei Hypoventilationssyndromen unterschiedlicher Genese zu einer schweren PH kommen. Besonders häufig ist dies bei Patienten mit Kyphoskoliosen und solchen mit Adipositas-Hypoventilationssyndrom zu beobachten. In diesen Fällen steht die kausale Therapie i. d. R. mittels nicht-invasiver Beatmung an erster Stelle, zumal sich eine PH in diesen Fällen bei effizienter Behandlung mit Normalisierung der  $\text{paCO}_2$ -Werte zurückbilden kann.

Beim Vorliegen einer PH und einer zentralen Schlafapnoe ist keinesfalls automatisch die PH als Folge der Schlafapnoe einzustufen. Wie bei der Linksherzinsuffizienz scheint auch die schwere PAH das Auftreten einer zentralen Schlafapnoe zu begünstigen [38].

Keine ausreichenden Daten gibt es zu der Frage, ob und wann Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie eine Antikoagulation erhalten sollten. Diese Entscheidung kann derzeit nur im Einzelfall getroffen werden.

### Einsatz von „PAH-Medikamenten“ bei chronischen Lungenerkrankungen

Zur medikamentösen Therapie der PH bei chronischen Lungenerkrankungen gibt es bislang keine robusten Daten. Dies gilt sowohl für die COPD als auch für Lungenfibrosen und gemischte Formen. Eine kleine Placebo-kontrollierte Studie mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan bei Patienten mit COPD ohne schwere pulmonale Hypertonie zeigte keine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, aber eine Verschlechterung der Oxygenierung [39]. Zum Einsatz von Sildenafil bei Patienten mit COPD und PH gibt es Akutdaten, die ebenfalls eine Verschlechterung des Gasaustauschs bei gleichzeitiger Verbesserung der hämodynamischen Parameter zeigen [40]. Allerdings existieren auch für Sildenafil keine verlässlichen Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit bei dieser Patientengruppe.

Die kürzlich publizierte STEP-IPF-Studie konnte bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) unter 12-wöchiger Therapie

mit Sildenafil keine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit demonstrieren, wohl aber signifikante, wenn auch geringe, Vorteile hinsichtlich Oxygenierung, DLCO (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid), sowie von Dyspnoe- und Lebensqualität-Scores gegenüber der Placebogruppe. Allerdings hat in dieser Studie keine Objektivierung des Vorliegens einer PH vor Studieneinschluss stattgefunden, vielmehr wurde als Einschlusskriterium eine DLCO < 35 % d.S. verwendet, womit eine „Anreicherung“ der Studienpopulation mit Patienten mit IPF-assoziiierter PH erzielt worden sein dürfte [41].

In Anbetracht dieser Datenlage schließt sich die Arbeitsgruppe den Empfehlungen der Leitlinien an, Patienten mit Lungenerkrankungen und PH nicht systematisch mit PAH-Medikamenten zu behandeln, solange es dazu keine soliden Daten gibt. Dies gilt unabhängig von der zugrundeliegenden Lungenerkrankung.

Gesondert zu betrachten sind allerdings Patienten mit Lungenerkrankungen und schwerer pulmonaler Hypertonie, vor allem dann, wenn die Lungenerkrankung nicht so weit fortgeschritten ist, dass sie zwanglos als alleinige Ursache der PH gelten kann. In den Leitlinien wird in diesen Fällen von „out of proportion PH“ gesprochen, wobei dieser Begriff nicht eindeutig definiert wird. In den europäischen Leitlinien finden sich Angaben zu pulmonal-arteriellen Mitteldruckwerten > 40–45 mmHg, wobei diese Werte willkürlich gewählt sind. Aus den oben genannten Gründen hat die deutsche Konsensuskonferenz beschlossen, für die Definition einer schweren PH bei chronischen Lungenerkrankungen die Definition des NETT-Registers in modifizierter Form zu übernehmen (● **Tab. 2**).

Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wurden bislang in klinischen Studien mit PAH-Medikamenten nicht systematisch untersucht, sodass es keine hinreichende Evidenz zu Sicherheit und Nutzen dieser Medikamente bei diesen Patientengruppen gibt. Allerdings weisen einige dieser Patienten klinische Charakteristika auf, die eher zu einer PAH als zu ihrer Lungenerkrankung passen [18]. In solchen Grenzfällen kann es schwierig oder sogar unmöglich sein zu unterscheiden, ob ein Patient an einer chronischen Lungenerkrankung mit daraus resultierender PH oder aber an einer PAH mit begleitender, aber nicht ursächlicher, chronischer Lungenerkrankung leidet. Im letzteren Fall wäre es nicht zu vertreten, einem Patienten eine gezielte PAH-Therapie vorzuenthalten. Solche Patienten sollten den Empfehlungen der Europäischen Leitlinien folgend in klinische Studien eingeschlossen werden. Allerdings werden solche Studien zumindest gegenwärtig in Deutschland nicht durchgeführt (Ausnahme ARTEMIS-PH Studie für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und PH). Weitere Phase-II- und Phase-III-Studien sind in Planung, aber die Mehrzahl der Patienten wird die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllen. Somit wird diese Option in der Regel nicht in Frage kommen. Die Entscheidung bezüglich einer gezielten Therapie liegt dann im Ermessensspielraum des behandelnden Arztes.

Diese Fragen spielen in Deutschland seit Einführung des „Zweitmeinungsverfahrens“ eine zunehmende Rolle (weitere Information zu diesem Verfahren finden sich unter [www.zweitmeinung-pah.de](http://www.zweitmeinung-pah.de)). Erfolgt die Verschreibung eines PAH-Medikaments unter der Diagnose einer PAH, ist das Zweitmeinungsverfahren anzuwenden. Anderenfalls handelt es sich um einen „off-label-use“, der mit den Kostenträgern abgestimmt werden sollte. Der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie („Zweitmeiner“) ist daher besonders gehalten, abzuklären, ob im Einzelfall eine PAH oder eine andere Form der PH vorliegt. Aus den oben genannten Gründen ist dies allerdings nicht immer zweifelsfrei zu entscheiden.

Folgende Befundkonstellation deutet darauf hin, dass Patienten neben einer chronischen Lungenerkrankung auch eine schwere PH haben, bei der nicht sicher unterschieden werden kann, ob es sich um eine PH im Rahmen der Grunderkrankung oder aber um eine PAH handelt: Leichte bis mittelschwere Ausprägung der ventilatorischen Einschränkung, d.h. bei Lungenfibrosen totale Lungkapazität (TLC) > ca. 60% des Sollwerts, bei COPD FEV<sub>1</sub> > ca. 50% des Sollwerts, Hyperventilation oder zumindest Fehlen einer Hyperkapnie und gleichzeitiges Vorliegen einer schweren PH entsprechend der Kriterien in ● **Tab. 2**, ohne dass dies durch eine weitere Erkrankung (z.B. Linksherzinsuffizienz, Lungenembolie) erklärbar wäre.

Diese hämodynamischen Werte sollten nicht unmittelbar nach einer Exazerbation der Grundkrankheit erhoben worden sein (ggf. Abstand ≥ 6 Wochen). Außerdem sollten bei diesen Patienten entsprechend des diagnostischen Algorithmus nach anderen Ursachen einer PH gesucht werden (● **Abb. 1**).

### Spezielle Empfehlungen der Arbeitsgruppe

In Bezug auf diese Grenzwerte und die potentiellen Konsequenzen für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen weicht dieses Konsensuspapier somit von den Europäischen Leitlinien ab.

Die wesentlichen Gründe für dieses Vorgehen wurden bereits zum Teil weiter oben dargestellt und werden hier noch einmal zusammengefasst:

- ▶ In der überwiegenden Zahl der Fälle unterscheiden sich die Pathologie und Pathophysiologie der PAH und der PH bei chronischen Lungenerkrankungen deutlich. In Einzelfällen, gerade bei Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie, gibt es aber pathologische und pathophysiologische Gemeinsamkeiten zwischen der PAH und der schweren PH bei chronischen Lungenerkrankungen, die in Einzelfällen eine Unterscheidung unmöglich machen.
- ▶ Es ist denkbar, dass eine Lungenerkrankung in Einzelfällen ein „Trigger“ für die Entwicklung einer PAH sein könnte (in Analogie zu anderen Erkrankungen wie Kollagenosen, HIV-Infektion oder portaler Hypertension).
- ▶ Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Ausprägung der Ventilationsstörung aber gleichzeitig vorliegender schwerer pulmonaler Druckerhöhung dominiert die PH unter Umständen das Krankheitsbild. Die klinische Symptomatik ist in einigen Fällen kaum von einer PAH zu unterscheiden.
- ▶ Einzelne Studien zu PAH-Medikamenten haben Patienten mit leichten bis mittelschweren obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen entsprechend der oben genannten Kriterien (totale Lungkapazität > 60% des Solls, FEV<sub>1</sub> > 50% des Solls) eingeschlossen.
- ▶ Es gibt begrenzte klinische Erfahrungen zum Einsatz von „PAH-Medikamenten“, die deutlich machen, dass einzelne Patienten von einer solchen Behandlung profitieren können. Da es sich um lebensbedrohlich erkrankte Patienten handelt, ergibt sich aus ärztlich-ethischer Sicht ein Dilemma zwischen der Verfügbarkeit Evidenz-basierter Daten und einem vitalen Therapiebedarf. Dies gilt umso mehr, als dass es kaum möglich sein wird, für alle denkbaren chronischen Lungenerkrankungen mit begleitender PH ausreichend Daten zu generieren, die den Anforderungen der Evidenz-basierten Medizin genügen. In solchen Fällen ist es die ureigene Aufgabe des Arztes unter Abwägung von Nutzen, Risiken und Kosten die bestmögliche Behandlung für den Patienten einzusetzen.



Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Ein Zentrum für Pulmonale Hypertonie muss über ein professionelles interdisziplinäres Team verfügen (Kardiologen, Pneumologen, examinierte Krankenschwestern mit spezieller Ausbildung, Radiologen, Psychologen, Sozialdienst, angemessene Erreichbarkeit der PH-Spezialisten).	I	C
Ein Zentrum für Pulmonale Hypertonie muss über direkte Verbindungen und unmittelbare Überweisungsmöglichkeiten zu anderen Abteilungen, Experten und Programmen (Rheumazentren, Familienplanungsberatung, PEA-Programm, Lungentransplantationsprogramm, Zentrum für erwachsene Patienten mit angeborenen Herzfehlern) verfügen.	I	C
Ein Zentrum für Pulmonale Hypertonie sollte mindestens 50 Patienten mit PAH oder CTEPH betreuen und pro Monat mindestens 2 neue Patienten mit gesicherter PAH oder CTEPH behandeln.	IIa	C
Ein Zentrum für Pulmonale Hypertonie sollte mindestens 20 Vasoreagibilitätstests bei Patienten mit PAH pro Jahr durchführen.	IIa	C
Ein Zentrum für Pulmonale Hypertonie sollte an klinischer PAH-Forschung teilnehmen (inklusive Phase-II- und -III-Studien).	III	C

CTEPH, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PAP = Pulmonal-arterieller Druck; PEA = pulmonale Endarterektomie.

**Tab. 4** Definition eines Zentrums für pulmonale Hypertonie (PH).

### Spezielle Empfehlungen der Arbeitsgruppe zur Therapie einer PH bei Patienten mit chronischer Lungenerkrankung

- ▶ Eine gezielte Therapie mit „PAH-Medikamenten“ wird in der Regel nicht empfohlen und sollte besonderen Ausnahmefällen vorbehalten bleiben. In den letztgenannten Fällen sollte die Therapieentscheidung in Expertenzentren erfolgen (Definition entsprechend der Europäischen Leitlinien, [Tab. 4](#)).
- ▶ Der Einsatz einer solchen Therapie setzt eine umfangreiche Diagnostik entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien inklusive Rechtsherzkatheter voraus und die Patienten sollten die folgenden Kriterien erfüllen:
  - invasiv gesicherte schwere PH entsprechend der Kriterien in [Tab. 2](#)
  - leichte bis mittelschwere Ausprägung der ventilatorischen Limitierung
  - Ausschluss anderer Ursachen einer PH einschließlich einer Linksherzerkrankung und einer CTEPH
- ▶ Bevor diese Patienten mit einer PAH-Therapie behandelt werden, sollte geprüft werden, ob sie an einer klinischen Studie teilnehmen können. Auskunft dazu geben die großen PH-Zentren sowie die PH-Selbsthilfegruppe (pulmonale Hypertonie eV).
- ▶ Selbst wenn die so charakterisierten Patienten unter Umständen an einer PAH leiden, wurden sie bislang aufgrund ihrer Lungenfunktionseinschränkungen nicht systematisch in klinische Studien eingeschlossen. Dementsprechend sind sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit von „PAH-Medikamenten“ in solchen Fällen nicht ausreichend charakterisiert, so dass die Patienten engmaschig überwacht werden sollten. Dazu gehören auch Kontrollen der arteriellen bzw. kapillären Blutgase.
- ▶ Aufgrund der eingeschränkten wissenschaftlichen Datenlage können aus klinischer Sicht keine Empfehlungen gemacht werden, welchen Substanzgruppen ggf. der Vorzug zu geben ist.
- ▶ Anders als bei PAH ist bislang nicht bekannt, ob die „PAH-Medikamente“ bei der zur Diskussion stehenden Patientenpopulation die Krankheitsprogression günstig beeinflussen. Folglich sollte ein Therapieversuch zunächst über einen begrenzten Zeitraum von 3–6 Monaten durchgeführt werden, um dann nach einer gründlichen Re-Evaluation zu entscheiden, ob ein objektivierbarer klinischer Effekt eingetreten ist, der

eine Fortsetzung der Therapie rechtfertigt. Anderenfalls sollte die Therapie wieder beendet werden. Dieses Vorgehen und mögliche, durchaus auch individuelle Therapieziele, sollten vor Beginn der Behandlung mit dem Patienten festgelegt und dokumentiert werden.

- ▶ Eine besondere Situation ergibt sich für Patienten mit endgradigen Lungenerkrankungen, die sich auf einer Liste (ggf. dringlich oder hoch-dringlich) zur Lungentransplantation befinden. Hier ist die Therapie einer schweren pulmonalen Hypertonie unter klinisch kontrollierten Bedingungen mit dem absehbaren Ziel die Transplantation zu erreichen, im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere wenn unter dieser Therapie eine klinische Verbesserung dokumentiert werden kann.

### Schlussbemerkungen

Die Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz weichen insbesondere hinsichtlich der Therapie der PH bei chronischen Lungenerkrankungen an einigen Stellen von den Europäischen Leitlinien ab. Die Europäischen Leitlinien orientieren sich über weite Strecken streng an der wissenschaftlichen Datenlage. Die Konsensuskonferenz schließt sich im Wesentlichen diesen Leitlinien an, versucht aber gleichzeitig aufzuzeigen, welchen Patientengruppen man diese Therapie aufgrund ärztlich-ethischer Überlegungen nicht grundsätzlich vorenthalten kann. Dies ist ein schwieriges und streckenweise unbefriedigendes Unterfangen, da einerseits der unkritische und ungerechtfertigte Einsatz von „PAH-Medikamenten“ vermieden werden soll, andererseits aber auch verhindert werden muss, dass Patienten diese Medikamente aus formalen Gründen nicht erhalten, obwohl sie nach Ansicht erfahrener Behandler eine klare Indikation haben und davon auch profitieren können.

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe haben mit großem Unbehagen wahrgenommen, dass die sogenannten PAH-Medikamente in zunehmendem Umfang von Nicht-Experten eingesetzt werden, und dies häufig bei Patienten, bei denen keine Indikation für diese Medikamente besteht bzw. bei denen die Indikation nicht gründlich geprüft wurde. In vielen dieser Fälle scheint den Behandlern der Unterschied zwischen PAH und anderen Formen der PH nicht bekannt zu sein. Diese Entwicklung hat auf jeden Fall nachteilige Konsequenzen für die betroffenen Patienten: Diejenigen Patienten, die nicht an einer PAH leiden, werden unter Umständen mit Medikamenten behandelt, von denen sie nicht

profitieren, während denjenigen Patienten, bei denen eine PAH vorliegt, die umfassende und kompetente Betreuung der spezialisierten Zentren vorenthalten wird. Hinzu kommen die ökonomischen Belastungen des Gesundheitssystems durch den unge-rechtfertigten Einsatz der PAH-Medikamente.

Keinesfalls also soll die oben dargestellte Relativierung der strengen europäischen Leitlinie hinsichtlich der (Nicht)-Behandlung von Patienten mit PH und chronischen Lungenerkrankungen dazu führen, dass solche Patienten nunmehr vermehrt und un-differenziert mit PAH-Medikamenten behandelt werden.

## Interessenkonflikt



Die einzelnen Autoren geben folgende finanzielle Verbindungen an:

- MMH: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, Gilead, GSK, Lilly, LungRx und Pfizer
- SA: Honorare für Vorträge von Actelion und Pfizer. Klinische Studien mit Actelion
- AB: Keine
- MC: Honorare für Vorträge von Actelion, Bayer und Pfizer
- HAG: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, Gilead, GSK, Lilly, LungRx und Pfizer
- MG: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Bayer
- CG: Honorare für Verträge und/oder Beratertätigkeiten von Pfizer, Lilly, Bayer, Actelion
- AG: Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit von Actelion und Bayer. Klinische Studien mit Actelion und Bayer
- MH: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, GSK, Lilly, Pfizer und United Therapeutics
- PH: Vortragshonorare von Actelion und GSK
- MH: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit von Actelion, GSK, Pfizer, Lilly, Novartis, Boehringer
- SK: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, GSK, Lilly und Pfizer
- TJL: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Encysive, GSK, Lilly und Pfizer
- FR: Vortragshonorare von Actelion und Pfizer
- AS: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten sowie Unterstützung von Forschungsprojekten von Bayer, CSL Behring, Edwards Lifesciences, Lilly, Löser Medizintechnik, NovoNordisk
- GS: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, Lilly und Pfizer
- WS: Keine
- HW: Vortragshonorare von Actelion
- CW: Honorare für Vorträge und/oder Beratungsleistungen von Actelion, Bayer-Schering-Pharma, GSK und Pfizer
- JB: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, Gilead, GSK, Lilly und Pfizer

## Institute

- 1 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 2 Lungenfachklinik Immenhausen
- 3 Abteilung Innere Medizin/Pneumologie/Intensivmedizin Marienkrankenhaus Kassel
- 4 Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
- 5 Abteilung Pneumologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
- 6 Abteilung Kinderkardiologie, UZ Leuven Campus Gasthuisberg, Belgien
- 7 Klinik für Pneumologie, ELK Berlin-Buch

- 8 Med. Klinik II und Poliklinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, sowie Lungenfachklinik Waldhof-Elgershausen
- 9 Medizinische Klinik I, Carl-Gustav-Carus Universität Dresden
- 10 Missionsärztliche Klinik Würzburg
- 11 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum RWTH, Aachen
- 12 Klinik für Innere Medizin II/Pneumologie, Universitätsklinikum Regensburg
- 13 Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie, Klinikum St. Georg Leipzig
- 14 Medizinische Klinik I, Klinik Löwenstein
- 15 Innere Medizin III, Theresienkrankenhaus Mannheim
- 16 Universitätsklinikum Leipzig AöR
- 17 Medizinische Klinik für Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- 18 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Schwerpunkt Pneumologie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München

## Literatur

- 1 Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263
- 2 Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537
- 3 Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M et al. Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinie 2009. *Pneumologie* 2010; 64: 401–414
- 4 Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85–96
- 5 Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894
- 6 Hoepfer MM. The new definition of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 790–791
- 7 Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371–1385
- 8 Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1357–1367
- 9 Scharf SM, Iqbal M, Keller C et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–322
- 10 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
- 11 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
- 12 Shorr AF, Wainright JL, Cors CS et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715–721
- 13 Shorr AF, Helman DL, Davies DB et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783–788
- 14 Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758
- 15 Hamada K, Nagai S, Tanaka S et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650–656
- 16 Cottin V, Nunes H, Brillet PY et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–593
- 17 Cottin V, Le Pavec J, Prevot G et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105–111
- 18 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

- 19 *Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA et al.* Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax* 2009; 64: 883–888
- 20 *Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M et al.* Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99: 1600–1605
- 21 *Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B et al.* Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group on Noninvasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. *Eur Heart J* 1991; 12: 103–111
- 22 *Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I et al.* Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989; 2: 856–860
- 23 *Laaban JP, Diebold B, Zelinski R et al.* Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 96: 1258–1262
- 24 *Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP et al.* Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30: 914–921
- 25 *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
- 26 *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
- 27 *Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME et al.* Brain natriuretic Peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744–750
- 28 *Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R et al.* Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552
- 29 *Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M et al.* Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493–498
- 30 *Agusti AG, Barbera JA, Roca J et al.* Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 268–275
- 31 *Barbera JA, Roger N, Roca J et al.* Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436–440
- 32 *Simonneau G, Escourrou P, Duroux P et al.* Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med* 1981; 304: 1582–1585
- 33 *Domenighetti GM, Saglani VG.* Short- and long-term hemodynamic effects of oral nifedipine in patients with pulmonary hypertension secondary to COPD and lung fibrosis. Deleterious effects in patients with restrictive disease. *Chest* 1992; 102: 708–714
- 34 *Agostoni P, Doria E, Galli C et al.* Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 120–125
- 35 *Dupuis J, Hoepfer MM.* Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 407–414
- 36 *Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F et al.* Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 198–209
- 37 *Olschewski H, Gombert-Maitland M.* Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 801–901
- 38 *Schulz R, Baseler G, Ghofrani HA et al.* Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 19: 658–663
- 39 *Stolz D, Rasch H, Linka A et al.* A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–628
- 40 *Blanco I, Gimeno E, Munoz PA et al.* Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with COPD and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 181: 202–203
- 41 *The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network.* A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010 DOI: 10.1056/NEJMoa1002110