

Pulmonale Hypertonie aus pneumologischer und kardiologischer Sicht

C. Pizarro und D. Skowasch

Medizinische Klinik und Poliklinik II – Sektion Pneumologie, Universitätsklinikum Bonn

Schlüsselwörter

pulmonale Hypertonie (PH) – pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) – typische PAH – atypische PAH – PH bei Lungenerkrankungen – PH bei Linksherzerkrankungen

Key words

pulmonary hypertension (PH) – pulmonary arterial hypertension (PAH) – typical PAH – atypical PAH – PH due to lung disease – PH due to left heart disease

Pulmonale Hypertonie aus pneumologischer und kardiologischer Sicht

Im Gegensatz zur pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist die pulmonale Hypertonie (PH) infolge von Lungenerkrankungen (PH-Lunge) oder Linksherzerkrankungen (PH-LHD) häufig. Aktuell wurde der Begriff der „atypischen“ PAH für diejenigen PAH-Patienten eingeführt, die im Vergleich zu den in klinischen Studien eingeschlossenen PAH-Patienten älter sind und mehr kardiale und pulmonale Komorbiditäten aufweisen. Bei der PH-Lunge besteht hämodynamisch eine präkapilläre PH; die Begriffe PH-COPD, PH-IPF und PH-CPFE kennzeichnen die entsprechenden Lungengrundkrankheiten. Demgegenüber ist bei der PH-LHD eine postkapilläre PH nachweisbar; ursächlich kann jede Linksherzerkrankung sein. Therapeutisch steht bei beiden PH-Konstellationen vor allem die Optimierung der jeweiligen Grunderkrankung im Vordergrund. Der Einsatz gezielter PAH-Medikamente wird von den Leitlinien prinzipiell nicht empfohlen, jedoch können im Einzelfall bei Patienten mit definierter, schwerer PH-Komponente individuelle Therapieentscheidungen an PH-Expertenzentren sinnvoll sein.

Pulmonary hypertension from pneumological and cardiological point of view

In contrast to pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary hypertension (PH) due to lung disease (PH-lung) and left heart disease (PH-LHD) is common. Recently, the term “atypical” PAH has been introduced for those PAH-patients who are older and offer more cardiac and pulmonary comorbidities than PAH-patients examined in clinical PAH-trials. PH-lung describes pre-capillary PH and comprises PH-COPD, PF-IPF, and PH-CPFE. By contrast, PH-LHD describes post-capillary PH and can complicate any left heart disorder. In both cases, the primary therapeutic goal consists in an improvement of the underlying condition. The use of PAH-approved therapies is not recommended; however, a minority of patients with clearly

defined severe PH may be treated according to the recommendations for PAH, in the setting of PAH expert centers for individual patient care.

Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) wird als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (PAPm) ≥ 25 mmHg in Ruhe definiert, invasiv gemessen mittels Rechtsherzkatheter (Tab. 1). Nach der aktuellen Nizza-Klassifikation (2013) wird die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) von anderen Formen der PH abgegrenzt, die infolge von Linksherzerkrankungen, Lungenerkrankungen, chronisch-thromboembolischen Ereignissen (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, CTEPH) oder multifaktorieller Pathomechanismen auftreten können (Tab. 2).

- Bei der PAH, der PH bei Lungenerkrankungen und der CTEPH sind die Gefäße proximal des pulmonalen Kapillarbettes betroffen, das heißt es liegt eine **präkapilläre pulmonale Hypertonie** vor. Hämodynamisch ist diese durch einen PAPm ≥ 25 mmHg und einen pulmonal arteriellem Verschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg definiert. Die PAH ist neben den Druckverhältnissen durch den Ausschluss anderer Lungenerkrankungen gekennzeichnet, die durch eine chronische Hypoxie einen Druckanstieg im Lungenkreislauf verursachen können.
- Der PAWP entspricht in der Regel dem enddiastolischen linksventrikulären Füllungsdruck (LVEDP) und ist bei Linksherzerkrankungen erhöht (PAWP > 15 mmHg, dann **postkapilläre pulmonale Hypertonie**).

Tab. 1. Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach [10].

| Definition | Hämodynamische Kriterien | Klinische Gruppen |
|---|---|---|
| PH | ✓ PAPm \geq 25 mmHg | Alle |
| Präkapilläre PH | ✓ PAPm \geq 25 mmHg ✓ PAWP \leq 15 mmHg | 1. PAH 3. PH infolge Lungenerkrankung 4. CTEPH 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus |
| Postkapilläre PH | ✓ PAPm \geq 25 mmHg ✓ PAWP $>$ 15 mmHg | 2. PH infolge Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus |
| – Isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie (Ipc-PH) | ✓ DPG $<$ 7 mmHg und/oder ✓ PVR \leq 3 WE | |
| – Kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie (Cpc-PH) | ✓ DPG \geq 7 mmHg und ✓ PVR $>$ 3 WE | |

Cpc-PH-LHD = kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, DPG = diastolischer Druckgradient, Ipc-PH-LHD = isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PAPm = pulmonal arterieller Mitteldruck, PAWP = pulmonal arterieller Verschlussdruck, PH = pulmonale Hypertonie, PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand, WE = Wood-Einheiten.

Während die PAH selten vorkommt [1], sind Patienten mit PH infolge von Linksherzerkrankungen (PH-LHD bzw. Gruppe 2-PH) und infolge von Lungenerkrankungen (Gruppe 3-PH) relativ häufig. Die Prävalenz der PH liegt in Deutschland bei 1%, 10% der über 65-Jährigen sind betroffen. Die exakte Klassifikation ist aus prognostischen, aber auch therapeutischen Gründen relevant, da nur für die PAH eine gezielte medikamentöse Therapie mit Endothelinrezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und Prostacyclin-Analoga bzw. Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten zugelassen ist, während diese Substanzen bei den anderen Gruppen sogar nachteilig sein können (Ausnahme: zugelassener Einsatz von Riociguat bei CTEPH). Es stehen mittlerweile 10 Substanzen aus 5 Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Neben den Publikationen der letzten Weltkonferenz in Nizza 2013 liegen derzeit ESC/ERS-Leitlinien aus 2015 vor sowie Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016, die insbesondere der praktischen Implementierung der Leitlinien im deutschsprachigen Raum dienen [2]. Seither gibt es unter anderem für die PH bei Lungen- und Linksherzerkrankungen zahlreiche Neuerungen.

Symptomatik und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Prinzipiell sollte bei Dyspnoe immer auch das Vorliegen einer PH differenzialdiagnostisch erwogen werden. Im Falle echokardiographischer Hinweise hierfür empfehlen die Leitlinien eine relevante Lungen- oder Linksherzerkrankung anhand von Symptomen, Befunden, Risikofaktoren, EKG, Blutgasanalyse, Lungenfunktion, Bildgebung des Thorax etc. zu evaluieren. Bei Bestätigung von Lungen- oder Linksherzerkrankung sollte eine entsprechende Behandlung dieser Grunderkrankungen erfolgen. Ergibt sich unter Therapie keine Besserung, sollte eine Re-Evaluation in Hinblick auf das Vorliegen einer PAH bzw. CTEPH, inklusive Durchführung einer Lungenventilations-/Perfusionsszintigraphie, erfolgen.

In Hinblick auf die PAH zeigen sich zunehmend Unterschiede zwischen den in klinischen Studien eingeschlossenen PAH-Patienten und den Patienten, die im klinischen Alltag als PAH diagnostiziert und behandelt werden. Letztere sind im Schnitt deutlich älter, weisen mehr Komorbiditäten auf und ähneln phänotypisch den Patienten mit Lungen- und Linksherzerkrankungen. Daher wurden in den Empfehlungen der Kölner

Tab. 2. Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, modifiziert nach [10].

| |
|---|
| 1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) |
| 1.1 Idiopathisch 1.2 Hereditär 1.2.1 BMPR2-Mutationen 1.2.2 Sonstige Mutationen 1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht 1.4 Assoziiert mit: 1.4.1 Bindegewebserkrankungen 1.4.2 Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) 1.4.3 Portaler Hypertension 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern 1.4.5 Schistosomiasis |
| 1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose |
| 1'.1 Idiopathisch 1'.2 Hereditär 1'.2.1 EIF2AK4-Mutation 1'.2.2 Sonstige Mutation 1'.3 Durch Medikamente, Toxine und Strahlung verursacht 1'.4 Assoziiert mit: 1'.4.1 Bindegewebserkrankungen 1'.4.2 HIV-Infektion 1''. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen |
| 2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen |
| 2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion 2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion 2.3 Klappenerkrankungen 2.4 Angeborene/erworbene Linksherz-Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und Kardiomyopathien 2.5 Angeborene/erworbene Pulmonalvenenstenose |
| 3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie |
| 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome 3.6 Dauerhafter Aufenthalt in großer Höhe 3.7 Entwicklungsstörungen der Lunge |
| 4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen |
| 4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie 4.2 Andere Pulmonalarterien-Obstruktionen 4.2.1 Angiosarkom 4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore 4.2.3 Arteriitis 4.2.4 Angeborene Pulmonalarterienstenose 4.2.5 Parasiten (Hydatidose) |
| 5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus |
| 5.1 Hämatologische Erkrankungen 5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose 5.3 Metabolische Störungen 5.4 Andere |

BMPR2 = Bone Morphogenic Protein Receptor Typ 2, EIF2AK4 = „eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4, HIV = humanes Immundefizienz-Virus.

Konsensus-Konferenz 2016 erstmalig die Begriffe der „typischen“ und „atypischen“ PAH eingeführt; diese dienen der Interpretation von Studienergebnissen und definieren die Behandlungsstrategien dieser Patienten (Abb. 1). Der kardiale Phänotyp der atypischen PAH ist charakterisiert durch das Vor-

liegen von mindestens drei der folgenden Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Adipositas, weitere Merkmale (u.a. Vergrößerung des linken Vorhofs, Vorhofflimmern); der pulmonale Phänotyp der atypischen PAH weist auf: eine normale bzw. nahezu normale

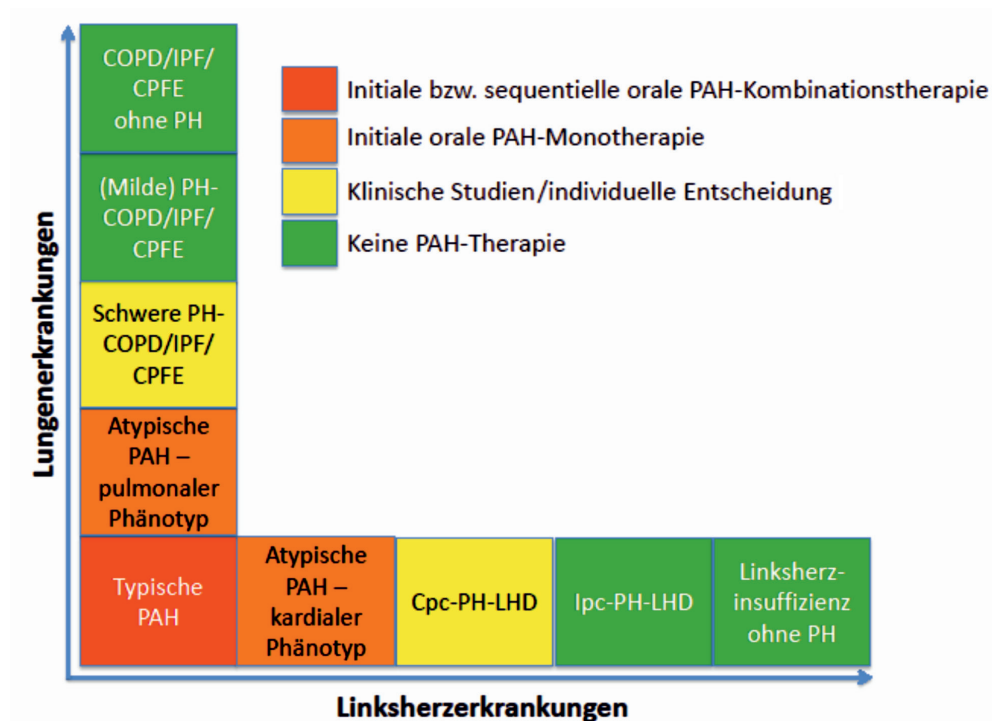


Abb. 1. Spektrum der Phänotypen bei PAH und PH bei Lungen- und Linksherzerkrankungen. COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cpc-PH-LHD = kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, CPFE = combined pulmonary fibrosis and emphysema, lpc-PH-LHD = isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, IPF = idiopathische pulmonale Fibrose, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie, RCT = randomisiert kontrollierte Studie.

Bodyplethysmographie, im CT-Thorax keine klinisch relevanten Lungenparenchymveränderungen, eine Diffusionskapazität für CO (DLCO) < 45% des Sollwerts sowie oftmals eine Hypoxämie. Auch bei den atypischen PAH-Patienten sollte der vollständige diagnostische Algorithmus durchlaufen werden, zum Beispiel inklusive Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Abklärung relevanter schlafbezogener Atemstörungen etc. Während bei typischer PAH eine frühe Kombinationstherapie empfohlen wird, sollte bei atypischer PAH zunächst mit einer Monotherapie begonnen werden, zumeist mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. Das weitere Vorgehen hängt vom Ansprechen auf die Initialtherapie ab; allgemeine Empfehlungen existieren mangels Daten zu diesen 2016 erstmalig definierten Phänotypen nicht. International wird eher eine deskriptive Terminologie verwendet: die Begriffe „PAH with cardiopulmonary comorbidities“ bzw. „PAH with pulmonary comorbidities“ scheinen akzeptiert zu sein [3].

Grundsätzlich ist bei Patienten, die im Rahmen einer chronischen Lungen- oder

Linksherzerkrankung Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie entwickeln, meist keine invasive Diagnostik indiziert, da in der Regel keine therapeutischen Konsequenzen zu erwarten sind. Ausnahmen gibt es zum Beispiel vor einer geplanten Herz- oder Lungentransplantation oder bei Patienten mit schwerer Rechtsherzbelastung bzw. echokardiographischen Hinweisen auf eine schwere PH. Dies gilt vor allem dann, wenn die Grunderkrankung relativ gering ausgeprägt ist und eine Diskrepanz zur Schwere der Symptome bzw. der Rechtsherzbelastung besteht. Im Zweifelsfall sollten diese Patienten einem Zentrum für PH vorgestellt werden, zumal die invasive Diagnostik ohnehin vorzugsweise dort erfolgen sollte.

PH bei Lungenerkrankungen

Die PH bei Lungenerkrankungen ist eine häufige Form der PH und verschlechtert die Prognose der Betroffenen; nach aktuellen Registerdaten haben diese Patienten sogar die schlechteste Prognose von allen PH-

Patienten, obwohl die Hämodynamik in den Registern geringer ausgeprägt war als in den anderen Gruppen [4, 5]. Häufigste Ursachen sind chronisch obstruktive und fibrosierende Lungenerkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, COPD; idiopathische pulmonale Fibrose, IPF; „combined pulmonary fibrosis and emphysema“, CPFE). Die Begriffe PH-COPD, PH-IPF und PH-CPFE stehen für entsprechende Lungenkrankheiten mit einem PAPm ≥ 25 mmHg; die Begriffe schwere PH-COPD, PH-IPF und PH-CPFE für solche mit einem PAPm > 35 mmHg bzw. für solche mit einem PAPm ≥ 25 mmHg und einem zusätzlich eingeschränkten Herzzeitvolumen. Während die europäische Leitlinie dazu einen Herzindex (CI) $< 2,5$ l/min/m² benennt, schlägt die Kölner Konsensus-Konferenz aktuell als Kriterium CI $< 2,0$ l/min/m² vor. Die meisten COPD/Emphysem-Patienten haben PAPm-Werte von 20 – 25 mmHg [6], nur ca. 1% einen PAPm > 40 mmHg [7]. Insbesondere Patienten mit kombiniertem Lungenemphysem und Lungenfibrose (CPFE) entwickeln in bis zu 90% der Fälle eine PH [8]. Dabei ist im HR-CT häufig bei deutlich emphysematösen Veränderungen nur ein relativ geringer Fibrose-Anteil nachweisbar; manchmal sind diese Veränderungen eher diskret, sodass auch ein fließender Übergang zur PAH diskutiert wird. Der Begriff der atypischen PAH wird insbesondere für Patienten mit wenig ausgeprägten CT-Veränderungen und deutlich erniedrigten DLCO-Werten genutzt, nachdem eine niederländische Arbeitsgruppe zeigen konnte, dass PAH-Patienten mit DLCO $< 45\%$ trotz sonst ähnlicher Hämodynamik und ähnlicher weiterer Charakteristika eine eingeschränkte Prognose aufweisen [9].

Da bei PH infolge Lungenerkrankungen hämodynamisch eine präkapilläre PH wie bei der PAH vorliegt, ist die Abgrenzung der beiden PH-Gruppen nicht immer einfach. Die ESC/ERS-Leitlinien zur PH empfehlen die Echokardiographie zur nichtinvasiven Diagnostik einer vermuteten PH bei Patienten mit Lungenkrankheit sowie die Überweisung an ein PH-Zentrum bei echokardiographischen Zeichen der PH bzw. rechtsventrikulärer Dysfunktion [10]. Für Lungenkrankheiten mit Verdacht auf PH wird keine Rechtsherzkatheter-Untersuchung empfohlen, außer wenn therapeutische Konsequenzen erwartet

werden, zum Beispiel Lungentransplantation, alternative Diagnosen wie PAH/CTEPH sowie der potenzielle Einschluss in klinische Studien. Die Kölner Konsensus-Konferenz interpretiert dies so, dass erst im PH-Expertenzentrum und nicht an anderer Stelle die Indikation zur Rechtsherzkatheter-Untersuchung gestellt wird und damit redundante Untersuchungen vermieden werden [11].

Therapeutisch wird eine optimale Therapie der pulmonalen Grundkrankheit empfohlen – inklusive Langzeitsauerstofftherapie. Während PAH-Medikamente für Patienten mit milder PH infolge von Lungenerkrankungen nicht empfohlen werden, kommt eine solche Therapie für die wenigen Patienten mit schwerer PH bei Lungenerkrankungen im Einzelfall an PH-Expertenzentren in Betracht. Für die schwierige Differenzierung PH infolge einer Lungenerkrankung (Gruppe 3-PH) und einer Gruppe 1-PAH hat die Nizza-Weltkonferenz Kriterien zur Abgrenzung vorgeschlagen, die von der Kölner Konsensus-Konferenz bestätigt wurden. Für die Gruppe 1-PAH sprechen eine normale oder leicht eingeschränkte ventilatorische Funktion (konkret: bei COPD eine forcierte 1-Sekunden-Kapazität (FEV₁) $> 60\%$ des Sollwerts; bei IPF eine Vitalkapazität (VC) $> 70\%$ des Sollwerts) und das Fehlen von schwerwiegenden bronchialen oder parenchymalen Veränderungen der Lunge in der Dünnschicht-Computertomographie. Die genannten Lungenfunktionswerte wurden von der Nizza-Arbeitsgruppe der letzten PH-Weltkonferenz vorgeschlagen, sie sind nicht durch wissenschaftliche Evidenz belegt; gerade die VC von 70% bei IPF-Patienten ist eher ausgeprägt und geht schon mit einer erhöhten Mortalität einher.

In Hinblick auf gezielte PAH-Therapie liegen wenige randomisierte Studien bzw. Registerdaten vor. Die zusammenfassende Abbildung 2 zeigt das Spektrum verschiedener Phänotypen als Kontinuum von der typischen PAH bis hin zu den Lungenerkrankungen ohne PH auch in Hinblick auf mögliche Therapieindikationen; außerhalb der typischen PAH ist die Datenevidenz zur Behandlung mit gezielter PAH-Therapie schwach. Insbesondere für Patienten mit PH und Lungenerkrankungen, die oben genannte Kriterien einer schweren PH erfüllen, existieren keine größeren randomisierten Studiendaten.

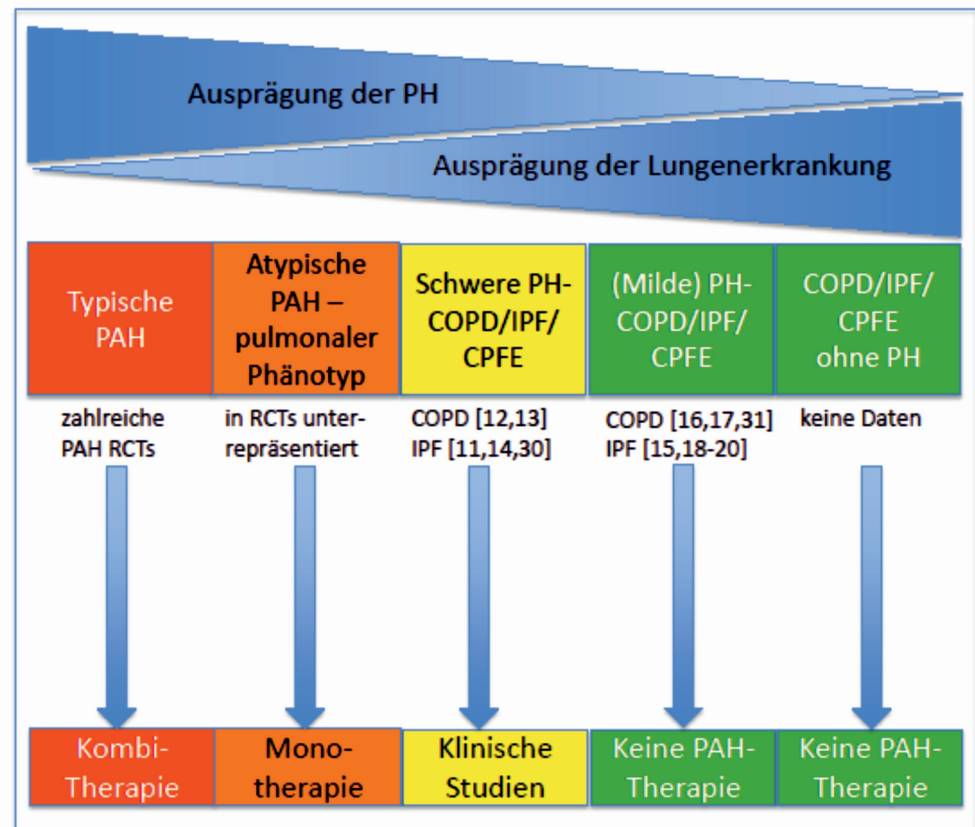


Abb. 2. Spektrum der Phänotypen bei PAH und PH bei Lungenerkrankungen. COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cpc-PH-LHD = kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, CPFE = combined pulmonary fibrosis and emphysema, lpc-PH-LHD = isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, IPF = idiopathische pulmonale Fibrose, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie, RCT = randomisiert kontrollierte Studie.

Kleinere Beobachtungsstudien geben bei PH-COPD mit schwerer PH Hinweise auf einen Effekt gezielter PAH-Medikamente [12], eine retrospektive Studie demonstrierte sogar eine reduzierte Mortalität [13]. Während kleinere Register einen Vorteil der Therapie mit PDE-5-Inhibitoren, Prostanoiden und Riociguat bei ausgewählten PH-Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen beschrieben [14], musste die noch nicht publizierte RISE-IIP-Studie aufgrund von Hinweisen für eine erhöhte Mortalität unter Riociguat bei Patienten mit PH und fibrosierender Lungenerkrankung vorzeitig abgebrochen werden; einschränkend ist jedoch festzuhalten, dass die Kriterien einer schweren PH hierbei nicht erfüllt waren [15]. Für die CPFE existieren ohne relevante Studiendaten auch keine spezifischen Therapieempfehlungen.

PH bei Linksherzerkrankungen (PH-LHD)

Die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen („left heart disease“, PH-LHD) ist die häufigste Form der PH. Sie kann den Verlauf jeder Linksherzerkrankung komplizieren: Insbesondere die Linksherzinsuffizienz, aber auch linksseitige Klappenerkrankungen und Obstruktionen des linkskardialen Ein- oder Ausflusstraktes sind mit einer PH assoziiert. Der höchste Stellenwert kommt hierbei der Linksherzinsuffizienz zu, die – gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz [21] – unterschieden wird in HFrEF („heart failure with reduced ejection fraction“, EF < 40%), HFmrEF („heart failure with mid-range ejection fraction“, EF 40 – 49%) und HFpEF („heart failure with preserved ejection fraction“,

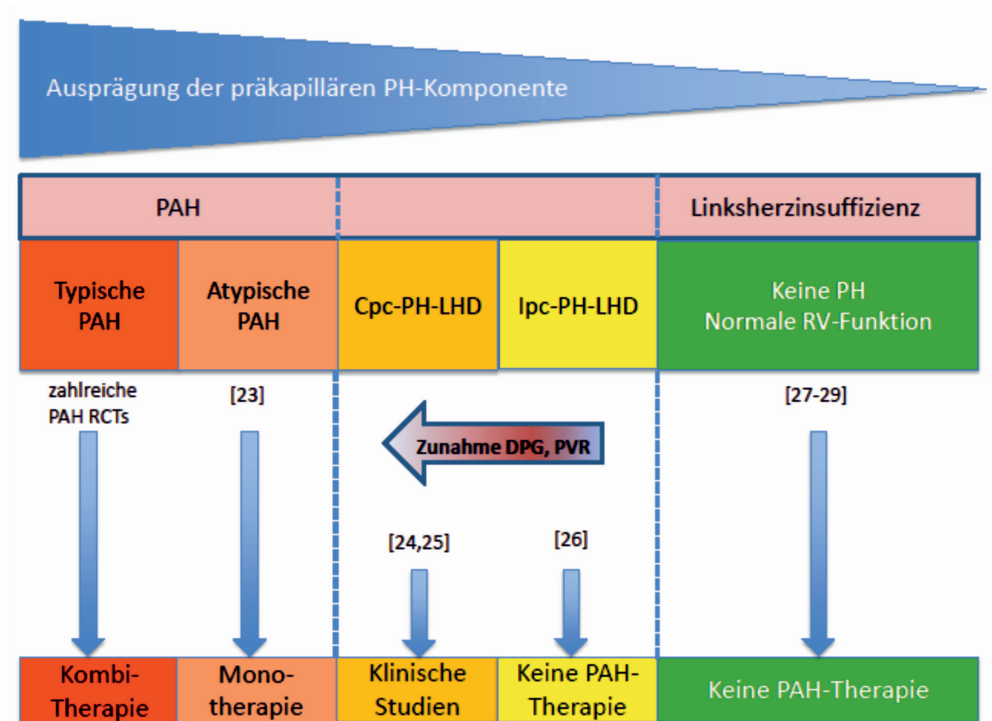


Abb 3. Spektrum der Phänotypen bei PAH und PH bei Linksherzerkrankungen, modifiziert nach [22]. Cpc-PH-LHD = kombiniert post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, DPG = diastolischer Druckgradient, Ipc-PH-LHD = isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, PAH = pulmonal arterielle Hypertonie, PH = pulmonale Hypertonie, PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand.

EF \geq 50%). Die Prävalenz der PH wird bei HF_rEF mit 40 – 75% beziffert; bei HF_pEF ist eine Prävalenz von 36 – 83% beschrieben [22]. Unabhängig der zugrunde liegenden Linksherzerkrankung ist die PH von prognostischer Bedeutung und korreliert invers mit der Überlebensrate [4].

Der PH-LHD liegt im Allgemeinen eine postkapilläre PH zugrunde, die Folge einer Rückwärtsübertragung erhöhter Füllungsdrücke in die pulmonal-venöse Strombahn ist und durch einen PAP_m \geq 25 mmHg und PAWP > 15 mmHg hämodynamisch charakterisiert ist. Diese chronische pulmonal-venöse Volumenbelastung kann ihrerseits weitere Pathomechanismen unterhalten, die zu Vaskokonstriktion und pulmonal-vaskulärem Remodeling führen und hierüber die pulmonal-arterielle Druckerhöhung aggravieren. Auf diesem Pathomechanismus basiert die Unterteilung der PH-LHD in die sogenannte „isoliert postkapilläre PH“ (Ipc-PH) und die „kombiniert post- und präkapilläre PH“ (Cpc-PH) (Tab. 1). Deren Unterscheidung und damit der Charakterisierung des präkapillären Anteils an einer

PH-LHD, dient zum einen das Ausmaß der pulmonal vaskulären Widerstandserhöhung (PVR), zum anderen die Höhe des sogenannten diastolischen Druckgradienten (DPG) zu erfassen. Der DPG errechnet sich aus der Differenz aus diastolischem pulmonal-arteriellem Druck (PAP_d) und pulmonal-arteriellem Verschlussdruck (PAWP): je höher der DPG, sprich je mehr der PAP_d gegenüber dem PAWP erhöht ist, umso eher liegt eine präkapilläre PH-Komponente innerhalb der PH-LHD vor. Inwieweit sich diese neue Subklassifizierung bewähren wird und von therapeutischer Konsequenz ist, ist Gegenstand gegenwärtiger Studien.

Jenseits der postkapillären bzw. kombiniert post- und präkapillären PH-LHD kann sich hämodynamisch – trotz Linksherzerkrankung – eine rein präkapilläre PH zeigen (definiert durch einen PAWP \leq 15 mmHg). In Analogie zur PH bei Lungenerkrankungen wird dann zwischen „typischer“ und „atypischer“ PAH unterschieden, in Abhängigkeit des Patientenalters bzw. der vorliegenden kardiovaskulären Begleiterkrankungen (art. Hypertonus, Adipositas, Diabetes mellitus,

KHK, Vorhofflimmern). Aus postkapillärer PH-LHD (mit ihren beiden Unterformen Ipc-PH und Cpc-PH) und präkapillärer PAH bei LHD (subklassifiziert in „typische“ und „atypische“ PAH) ergibt sich ein komplexes Spektrum, das als sogenanntes „pathophysiologisches Kontinuum“ in Abbildung 3 zusammengefasst ist und therapeutische Implikationen haben kann [22].

Therapeutisch liegt der Fokus bei der PH-LHD auf der Optimierung der linkskardialen Grunderkrankung. Diese umfasst die operative oder kathetergestützte Versorgung von schwergradigen linkskardialen Herzklappenerkrankungen bzw. Ein-/Ausflusstrakt-Obstruktionen. Bei milder Ausprägung vorgenannter Linksherzerkrankungen sowie bei Linksherzinsuffizienz steht eine den aktuellen europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien entsprechende Therapie im Vordergrund, die insbesondere eine effektive Nachlastreduktion und Volumenkontrolle vorsieht [21]. Der Einsatz gezielter PAH-Medikamente bei PH-LHD wird von den Leitlinien prinzipiell nicht empfohlen (III, C). Dies gilt insbesondere für die Ipc-PH, für die zwei randomisierte Studien für den Einsatz des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Sildenafil keine positiven Ergebnisse lieferten [26, 27]. Für den Einsatz gezielter PAH-Medikamente im Rahmen der Cpc-PH (sprich: mit schwerer präkapillärer PH-Komponente) liegen derzeit noch keine Daten aus randomisiert kontrollierten Studien vor. In ausgewählten Fällen kann hier jedoch ein Therapieversuch im Rahmen klinischer Studien an PH-Expertenzentren erwogen werden.

Fazit

Grundsätzlich besteht bei einer PH infolge Lungen- oder Linksherzerkrankung keine Indikation zur Therapie mit gezielten PAH-Medikamenten. Gerade bei komplexen PH-Konstellationen mit pulmonalen und/oder kardialen Komorbiditäten sollten Patienten möglichst in Studien behandelt werden, um Wirksamkeit und Sicherheit gezielter PAH-Therapie zu evaluieren. Da außerhalb der Indikation auch mit nachteiligen Effekten der gezielten PAH-Therapie zu rechnen ist, gleichzeitig im Individualfall auch bei schwerer P(A)H bei Lungen- oder

Linksherzerkrankung eine solche Therapie gerechtfertigt sein kann, sollte die initiale Diagnostik und Therapieeinleitung in Expertenzentren erfolgen. Die Realität ist häufig sogar noch komplexer als in diesem Artikel skizziert, weil kardiale und pulmonale Erkrankungen häufig miteinander assoziiert sind (Abb. 1): So liegt die COPD-Prävalenz bei KHK sowie bei Herzinsuffizienz bei über 20%, vice versa die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei COPD ebenfalls bei über 20% – also jeweils deutlich höher als ohne Komorbidität zu erwarten wäre. Dies verdeutlicht die Komplexität beider PH-Formen, die eine Abgrenzung zur jeweiligen Grundkrankheit erschwert und häufig multifaktorielle therapeutische Ansätze erfordert.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, Jing ZC, Gibbs JS. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 306-322. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Köhler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016; 141 (S 01): S33-S41. [PubMed](#)
- [3] Hoeper MM, Lam CS, Vachiery JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, Bonderman D, Olsson KM, Gibbs JS, Dorfmueller P, Guazzi M, Galiè N, Manes A, Handoko ML, Vonk-Noordegraaf A, Lankeit M, Konstantinides S, Wachter R, Opitz C, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J.* 2017; 38: 2869-2873. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G, Azzola A, Geiser T, Schwerzmann M, Weilenmann D, Schoch O, Fellrath JM, Rochat T, Lador F, Beghetti M, Nicod L, Aubert JD, Popov V, Speich R, Keusch S, Hasler E, Huber LC, Grendelmeier P, et al. Long-term data from the Swiss pulmonary hypertension registry. *Respiration.* 2015; 89: 127-140. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, Capener D, Sephton P, Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Lawrie A, Sabroe I, Akil M, O'Toole L, Kiely DG. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension

- Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.* 2012; 39: 945-955. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE; National Emphysema Treatment Trial (NETT) Group. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 314-322. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 189-194. [Cross-Ref PubMed](#)
- [8] Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF; GERM“O”P. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010; 35: 105-111. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grünberg K, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J.* 2013; 42: 1575-1585. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk-Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2015; 46: 903-975. [PubMed](#)
- [11] Olschewski H, Behr J, Bremer H, et al. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankheiten. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016; 141: S57-S61. [PubMed](#)
- [12] Fossati L, Müller-Mottet S, Hasler E, Speich R, Bloch KE, Huber LC, Ulrich Somaini S. Long-term effect of vasodilator therapy in pulmonary hypertension due to COPD: a retrospective analysis. *Lung.* 2014; 192: 987-995. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Lange TJ, Baron M, Seiler I, Arzt M, Pfeifer M. Outcome of patients with severe PH due to lung disease with and without targeted therapy. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32: 202-208. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Lange TJ, Claussen M, Grohé C, Klose H, Olsson KM, Zelniker T, Neurohr C, Distler O, Wirtz H, Opitz C, Huscher D, Pittrow D, Gibbs JS. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One.* 2015; 10: e0141911. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. RISE-IIP: Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonia. ERS International Congress; 2017, OA1985.
- [16] Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno-Santos E, Rodríguez DA, Vilaró J, Gómez B, Roca J, Barberà JA. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J.* 2013; 42: 982-992. [CrossRef PubMed](#)
- [17] Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* 2008; 32: 619-628. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 208-217. [CrossRef PubMed](#)
- [19] Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Nathan SD, Wells AU, Collard HR, Costabel U, Richeldi L, de Andrade J, Khalil N, Morrison LD, Lederer DJ, Shao L, Li X, Pedersen PS, Montgomery AB, et al; ARTEMIS-IPF Investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 641-649. [Cross-Ref PubMed](#)
- [20] Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 620-628. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, et al; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-2200. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, Felgendreher R, Gerges C, Hohenforst-Schmidt W, Holt S, Jung C, Kindermann I, Kramer T, Kübler WM, Mitrovic V, Riedel A, Rieth A, Schmeisser A, Wachter R, Weil J, et al. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016; 141 (S 01): S48-S56. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Hoeper MM, Galie N, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan (AMB) and tadalafil (TAD) in treatment naïve patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): Efficacy and safety in the AMBITION study intent to treat (ITT) population. *Eur Resp J.* 2015; 46: OA4994.
- [24] Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, Scelsi L, D'Alto M, Olsson KM, Ulrich S, Scholtz W, Schulz U, Grünig E, Vizza CD, Staehler G, Bruch L, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 368-378. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation.* 2011; 124: 164-174. [CrossRef PubMed](#)

- [26] *Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, van Veldhuisen DJ, Voors AA.* Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015; *36*: 2565-2573. [CrossRef PubMed](#)
- [27] *Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, et al; RELAX Trial.* Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; *309*: 1268-1277. [CrossRef PubMed](#)
- [28] *Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Kraigher-Krainer E, Samano ET, Müller K, Roessig L, Pieske B; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators.* Effect of Vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA.* 2015; *314*: 2251-2262. [CrossRef PubMed](#)
- [29] *Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Scalise AV, Mueller K, Roessig L, Gheorghiade M.* Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017; *38*: 1119-1127. [CrossRef PubMed](#)
- [30] *Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F.* Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; *360*: 895-900. [CrossRef PubMed](#)
- [31] *Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, Stolz D.* Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension – a randomized controlled crossover trial. *PLoS One.* 2012; *7*: e52248. [CrossRef PubMed](#)



Prof. Dr. med. Dirk Skowasch
Medizinische Klinik und
Poliklinik II –
Sektion Pneumologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53127 Bonn
dirk.skowasch@ukbonn.de