

Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen (Gruppe 2)

Pulmonary hypertension associated with left heart disease (group 2)

Autorinnen/Autoren

Kai Helge Schmidt^{1,2}, Olympia Bikou³, Rüdiger Blindt⁴, Leonhard Bruch⁵, Ralf Felgendreher⁶, Wolfgang Hohenforst-Schmidt⁷, Stephan Holt⁸, Dennis Ladage⁹, Elena Pfeuffer-Jovic¹⁰, Andreas Rieth¹¹, Alexander Schmeisser¹², Katharina Schnitzler¹, Stefan Stadler¹³, Regina Steringer-Mascherbauer¹⁴, Athiththan Yogeswaran¹⁵, Wolfgang M. Kuebler¹⁶

Institute

- 1 Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland
- 2 Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland
- 3 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München, München, Deutschland
- 4 Kardio Bremen, Rotes Kreuz Krankenhaus Bremen, Bremen, Deutschland
- 5 Klinik für Innere Medizin und Kardiologie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland
- 6 Innere Medizin, Marienhospital Arnsberg, Arnsberg, Deutschland
- 7 Lungenzentrum Bamberg, Klinikum am Bruderwald Bamberg, Bamberg, Deutschland
- 8 Praxis am Steintor, Recklinghausen, Recklinghausen, Deutschland
- 9 Klinik für Pneumologie, Kliniken Maria Hilf Mönchengladbach, Mönchengladbach, Deutschland
- 10 Klinikum Würzburg Mitte, Standort Missioklinik Würzburg, Würzburg, Deutschland
- 11 Abteilung für Kardiologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Bad Nauheim, Deutschland
- 12 Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie Magdeburg, Magdeburg, Deutschland
- 13 Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland
- 14 Interne 2, Ordensklinikum Linz, Linz, Österreich
- 15 Department of Internal Medicine, Member of the German Center for Lung Research, Universities of Giessen and Marburg Lung Center, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Deutschland
- 16 Institute of Physiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Schlüsselwörter

pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankung, isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie, gemischt post- und präkapilläre Pulmonale Hypertonie, kardiale Komorbiditäten, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Keywords

pulmonary hypertension associated with left heart disease, isolated post-capillary pulmonary hypertension, combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension, cardiac comorbidities, heart failure with preserved ejection fraction

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 926–936

DOI 10.1055/a-2145-4792

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Dr. med. Kai Helge Schmidt, Zentrum für Kardiologie – Kardiologie I, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Deutschland
kai_helge.schmidt@unimedizin-mainz.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die pulmonale Hypertonie in Verbindung mit Linksherzerkrankungen (PH-LHD) bildet in der klinischen Klassifikation die Gruppe 2 der pulmonalen Hypertonie ab. Häodynamisch zählt zu dieser Gruppe die isoliert postkapilläre pulmonale Hypertonie (IpcPH) und die gemischt post- und präkapilläre pulmonale Hypertonie (CpcPH). Die PH-LHD ist durch einen mPAP >20 mmHg und einen PAWP >15 mmHg definiert, zur Differenzierung zwischen IpcPH und CpcPH wird der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) mit dem Grenzwert von 2 Wood Units (WU) herangezogen. Ein PVR von größer 5 WU weist auf eine dominierende präkapilläre Komponente hin. Die PH-LHD ist die häufigste Form der pulmonalen Hypertonie, ursächlich führend ist die Linksherzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF) oder reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF, HFrfEF), Herzklappenerkrankungen und seltener angeborene Herzfehler. Das Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus geht im gesamten Spektrum der Linksherzerkrankungen mit einer erhöhten Symptomlast und schlechterem Outcome einher. Eine besondere

Herausforderung stellt die Differenzierung zwischen der pulmonalen Hypertonie der Gruppe 1 mit kardialen Komorbiditäten und der PH-LHD, besonders infolge der HFpEF dar. Therapeutisch kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine generelle Empfehlung für den Einsatz von PDE-5-Inhibitoren bei HFpEF-assoziiierter CpcPH gegeben werden. Für die Anwendung von PAH-Medikamenten bei der lpcPH gibt es aktuell keine belastbare Rationale, ebenso wird die Therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Prostazyklin-Analoga bei allen Formen der PH-LHD nicht empfohlen.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension associated with left heart disease (PH-LHD) corresponds to group two of pulmonary hypertension according to clinical classification. Haemodynamically, this group includes isolated post-capillary pulmonary hypertension (lpcPH) and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension (CpcPH). PH-LHD is defined by an mPAP >20 mmHg and a PAWP >15 mmHg, pulmonary vas-

cular resistance (PVR) with a cut-off value of 2 Wood Units (WU) is used to differentiate between lpcPH and CpcPH. A PVR greater than 5WU indicates a dominant precapillary component. PH-LHD is the most common form of pulmonary hypertension, the leading cause being left heart failure with preserved (HFpEF) or reduced ejection fraction (HFmrEF, HFrEF), valvular heart disease and, less commonly, congenital heart disease. The presence of pulmonary hypertension is associated with increased symptom burden and poorer outcome across the spectrum of left heart disease. Differentiating between group 1 pulmonary hypertension with cardiac comorbidities and PH-LHD, especially due to HFpEF, is a particular challenge. Therapeutically, no general recommendation for the use of PDE5 inhibitors in HFpEF-associated CpcPH can be made at this time. There is currently no reliable rationale for the use of PAH drugs in lpcPH, nor is therapy with endothelin receptor antagonists or prostacyclin analogues recommended for all forms of PH-LHD.

Die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (PH-LHD) ist die häufigste Form der pulmonalen Hypertonie und macht 65–80% der Fälle aus [1]. Aufgrund der demografischen Entwicklung und der immer weiter optimierten therapeutischen Maßnahmen bei LHD wird die Zahl der Patient*innen mit allen Formen der Linksherzinsuffizienz vermutlich weiter ansteigen. Bei Patient*innen mit LHD und erhöhten linksseitigen Füllungsdrücken sind pulmonale Hypertonie und eine Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV) häufig und mit einer erhöhten Symptomlast und einer hohen Sterblichkeit verbunden [1].

1 Definition, Prognose und Pathophysiologie

In Übereinstimmung mit den allgemeinen Definitionen der PH wird auch der Schwellenwert bei der PH-LHD von 25 auf 20 mmHg gesenkt, damit ist die PH-LHD durch einen mPAP von >20 mmHg und einen PAWP von >15 mmHg definiert. Zur Differenzierung zwischen der lpcPH (isoliert postkapilläre PH) und der CpcPH (kombiniert post- und präkapilläre PH) wird der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) herangezogen, die lpcPH ist durch einen PVR ≤ 2 WU und die CpcPH durch einen PVR > 2 WU definiert.

Kommentar: Hintergrund der Senkung des Schwellenwerts von einem mPAP von 25 auf 20 mmHg sind Registerstudien bei PAH-Patient*innen, die bereits in diesem Druckbereich eine erhöhte Mortalität gezeigt haben [2, 3]. Eine Konsequenz bezüglich der Therapie und deren Indikationsstellung ist gerade bei der PH-LHD kontrovers zu diskutieren und leitet sich daraus nicht ab, weitere Studien sind zur Beantwortung dieser Frage notwendig. Eine analoge Senkung des PAWPs ist derzeit nicht vorgesehen.

Im gesamten Spektrum der LHD sind Erhöhungen des PAPs und des PVRs mit einer erhöhten Krankheitslast und einem schlechteren Outcome verbunden [4, 5]. In einer großen Patient*innenkohorte – überwiegend mit postkapillärer PH – wurde eine PVR $\geq 2,2$ WU mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht [4]. Innerhalb dieser Untergruppe von Patient*innen mit LHD und CpcPH steigt die Mortalität mit fortschreitender Erhöhung des PVRs weiter an. Bei Patient*innen mit fortgeschrittener HFrEF (Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion, LV-EF $\leq 40\%$) und solchen mit HFpEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion, EF $\geq 50\%$) oder Herzklappenerkrankung kommen einem PVR > 5 WU zusätzliche prognostische Implikationen und eine hohe klinische Relevanz zu [6–15]. Ein erhöhter PVR scheint auch das Überleben bei durchzuführenden kardialen Interventionen negativ zu beeinflussen, wie z. B. Herzklappeninterventionen [11], Herztransplantationen [6, 10], oder LVAD-Implantationen [6, 14]. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kann ein PVR von > 5 WU auf eine schwere präkapilläre Komponente hinweisen und sollte dazu veranlassen, Patient*innen zur individualisierten Behandlung an spezialisierte PH-Zentren zu überweisen.

Kommentar: In den aktuellen Leitlinien wird die Bedeutung der PVR-Messung bei der PH-LHD hervorgehoben, eine Erhöhung des PVRs ist hierbei mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Auch für weitere hämodynamische Parameter konnte in Rechtsherzkatheterstudien eine Prognoserelevanz insbesondere bei Patient*innen mit PH-HFpEF [5] nachgewiesen werden.

Die Erhöhung des PA-Drucks während der Belastung ist bei Patient*innen mit Luftnot und HFpEF mit einer schlechteren Prognose assoziiert, daher wird in der aktuellen Leitlinie der Begriff der Belastungs-PH wieder eingeführt. Das hämodynamische Profil von CpcPH vs. lpcPH und erhöhter PVR spiegelt die vaskuläre Dysfunktion wider. Die resultierende RV-Dysfunktion ist wiederum mit einer schlechteren Prognose der PH-LHD assoziiert [16, 17]. Inwiefern CpcPH und

► **Tab. 1** Phänotypisierung und Wahrscheinlichkeit einer Linksherzerkrankung als Ursache der pulmonalen Hypertonie. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 203

Merkmal/Untersuchung	PH-LHD unwahrscheinlich	intermediäre Wahrscheinlichkeit	PH-LHD wahrscheinlich
Alter	<60 Jahre	60–70	>70 Jahre
Übergewicht, arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, gestörte Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus	keine Risikofaktoren	1–2 Risikofaktoren	>2 Risikofaktoren
bekannte Linksherzerkrankung	nein	ja	ja
frühere kardiale Intervention	nein	nein	ja
Vorhofflimmeranamnese	keine	paroxysmal vorhanden	persistierend/permanent vorhanden
strukturelle Linksherzerkrankung	nein	nein	präsent
EKG	normal oder Rechtsherzbelastungszeichen	milde linksventrikuläre Hypertrophie	Linksschenkelblock oder linksventrikuläre Hypertrophie
Echokardiografie	keine oder leichte LA-Dilatation, $E/e' < 13$	keine LA-Dilatation, mitral flow < Grad 2	LA-Dilatation, LAVI > 34 ml/m ² , LV-Hypertrophie, mitral flow > Grad 2
Spiroergometrie	hoher VE/VCO ₂ -Slope, keine EOv	erhöhter VE/VCO ₂ -Slope, EOv	mild erhöhter VE/VCO ₂ -Slope, EOv
kardiales MRT	keine Linksherzabnormalitäten		linksventrikuläre Hypertrophie LA-Dilatation (strain oder LA/RA > 1)

Abkürzungsverzeichnis: EOv: oszillatorische Belastungsventilation, VE/VCO₂: ventilatorische Äquivalente für Kohlendioxid, LA: linker Vorhof, LAVI: Volumenindex des linken Vorhofs, E/e' : Verhältnis zwischen der frühen mitralen Inflow-Geschwindigkeit und der frühen diastolischen Geschwindigkeit des Mitralrings. LHD: Linksherzerkrankung, RA: rechter Ventrikel, mitral flow: Blutfluss über der Mitralklappe.

Kommentierende Ergänzung zur Echokardiografie: Der Blutfluss über der Mitralklappe wird anhand des E/A-Quotienten dargestellt. Dieser beschreibt das Verhältnis zwischen E-Welle zu A-Welle durch die Messung von Strömungsgeschwindigkeiten über der Mitralklappe mit dem gepulsten Doppler zur Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion. Die diastolische Dysfunktion wird in 4 Schweregrade unterteilt. Diastolische Dysfunktion Grad 1 (abnormale Relaxation): milde Dysfunktion. Diastolische Dysfunktion Grad 2 (pseudonormales Muster): moderate Dysfunktion. Grad 3 (restriktives Füllungsmuster): schwere oder restriktive diastolische Dysfunktion mit Reversibilität. Diastolische Dysfunktion Grad 4: Wenn ein Grad-III-Muster trotz Valsalva-Manöver persistiert, liegt eine irreversible restriktive Füllung vor.

*IpcPH unterschiedliche Patient*innenpopulationen wiedergeben, oder eher unterschiedliche Zeitpunkte desselben pathophysiologischen Geschehens, wird bislang noch diskutiert.*

Die Pathophysiologie der PH-LHD ist durch 1) einen initial passiven Anstieg der LV-Füllungsdrücke mit Stauung in den Lungenkreislauf, 2) eine konsekutive pulmonal-arterielle endotheliale Dysfunktion mit Vasokonstriktion, 3) schließlich ein vaskuläres Remodelling der Venolen und Arteriolen, 4) eine RV-Dilatation/Dysfunktion mit funktionaler trikuspidaler Insuffizienz und 5) eine Entkopplung von RV und Pulmonalarterie gekennzeichnet. Die unter 2) und 3) beschriebenen Veränderungen tragen wesentlich zum erhöhten PVR und damit zum veränderten hämodynamischen Profil bei CpcPH im Vergleich zur IpcPH bei und führen damit typischerweise zu einer erhöhten RV-Nachlast mit RV-Dysfunktion und verschlechterter Prognose. Bei HFpEF kann die RV-Dysfunktion zusätzlich durch die Grunderkrankung beider Ventrikel aggraviert werden. Eine unerkannte CTEPH oder PAH, aber auch respiratorische Komorbiditäten wie COPD oder Schlafapnoe sind bei Patient*innen mit LHD als alternative Ursachen der PH zu berücksichtigen.

Kommentar: Das Ausmaß des vaskulären Remodellings bei CpcPH ist häufig bei relativ moderatem PAP-Anstieg extensiv und umfasst neben Venen und Arterien auch das Kapillarbett mit einer Verdickung der Blut-Luft-Schranke und kapillärer Rarefizierung. Die resultierende Abnahme der DLCO ist ein unabhängiger Prädiktor für eine negative Prognose. Allerdings spiegeln diese funktionellen und strukturellen Veränderungen in erster Linie eine physiologische Adaptation wider, die durch eine verstärkte Barrierefunktion und einen erhöhten präkapillären Widerstand das Risiko eines kardiogenen Lungenödems senkt – allerdings zulasten der RV-Funktion. Diese zweischneidige Rolle des pulmonalvaskulären Remodellings ist bei der Wahl geeigneter Therapieverfahren zu berücksichtigen.

2 Diagnose

Klinische Präsentation und nichtinvasive Basisdiagnostik

Symptome wie Belastungsdyspnoe, Minderbelastbarkeit und Stauungszeichen wie z. B. periphere Ödeme sowie die Biomarker NT-proBNP und BNP lassen keine Unterscheidung zwischen LHD und PH bei LHD zu. Bei Patient*innen mit bekannter LHD kann das Auftreten von EKG-Veränderungen wie eine Rechtsachsenabweichung, ein P-ulmonale, ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock und Zeichen der rechtsventrikulären Belastung auf das Vorliegen einer PH hinweisen. Mittels Echo-

kardiografie können Herzklappenerkrankungen, linksventrikuläre Hypertrophie sowie systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion bestimmt und diagnostiziert werden. Des Weiteren kann der sPAP mittels Doppleruntersuchung eingeschätzt werden. Zusätzliche echokardiografische Hinweise auf das Vorliegen einer PH sind ein vergrößerter rechter Vorhof, ein pathologischer Exzentrizitätsindex, ein herzsitzenbildender rechter Ventrikel, ein RV/LV-Verhältnis zugunsten des RVs sowie eine Erweiterung des Lungenarterienhauptstamms. Eine Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH und die Vorhersage über eine pulmonalvaskuläre Beteiligung kann anhand eines Scores unter Zuhilfenahme echokardiografischer Parameter getroffen werden [18, 19].

2.1 Diagnostik und Kontrolle der zugrunde liegenden LH-Erkrankungen

Bei Patient*innen mit vermuteter PH-LHD liegt eine manifeste LHD in Form einer Herzinsuffizienz (HFrEF, HFmrEF [Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Pumpfunktion, LV-EF 41–49 %], HFpEF), einer linksseitigen Herzklappenerkrankung oder selten eines angeborenen Herzfehlers vor. Insbesondere bei Patient*innen mit HFpEF sollte eine klare Differenzierung zwischen einer PH-LHD und anderen PH-Klassen (z. B. PAH-Gruppe 1 oder CTEPH) mit besonderer Sorgfalt getroffen werden, was in Anbetracht der Häufung von kardiovaskulären Komorbiditäten bei Patient*innen mit PAH eine große Herausforderung darstellt [6, 7, 20, 21]. Hilfreich bei der Diagnosestellung einer vermuteten HFpEF sind u. a. validierte Scores (HFA-PEFF, H2FPEF) [22–24]. Patient*innen mit LHD und prädominanten Zeichen einer rechtskardialen Belastung sollten im Hinblick auf eine PH-LHD weiter untersucht werden, wobei die Evaluation in einem kompensierten oder klinisch stabilen Zustand erfolgen sollte.

Kommentar: Im Rahmen der PH-LHD sollte ein besonderes Augenmerk auf die Diagnose einer HFpEF gelegt werden. Die Prävalenz von HFpEF bei Herzinsuffizienz ist steigend und auch im Rahmen der PH-LHD zählt insbesondere die HFpEF zu den häufigsten Ursachen, was aktuelle Daten aus einer monozentrischen Erhebung in Deutschland ergaben [25, 26]. Obschon eine HFrEF oder HFmrEF echokardiografisch vergleichsweise einfach zu diagnostizieren ist, scheint die Diagnostik der HFpEF dagegen schwieriger. Um die Diagnostik der HFpEF zu erleichtern, existieren nun 2 evidenzbasierte Scores. HFA-PEFF und H2FPEF nutzen jeweils verschiedene Parameter zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer HFpEF [22, 24]. Bei hoher Wahrscheinlichkeit und fehlenden anderen möglichen Ursachen der Symptomatik kann die Diagnose einer HFpEF angenommen werden. Die Risikofaktoren und Komorbiditäten für HFpEF (höheres Alter, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern) sind gemäß einer Analyse aus dem COMPERA-Register auch häufig bei einer Subgruppe von PAH-Patient*innen vertreten, was die Abgrenzung zur PAH erschwert [27]. Bei unklarer Diagnostik dient weiterhin die Rechtsherzkatheteruntersuchung ggf. mit Belastung als Bestätigungstest [22, 28].

2.2 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie und Phänotypisierung des Patienten

Patient*innen mit LHD und vermuteter PH sollten gemäß dem Diagnose-Algorithmus der PH und dem Screeningverfahren (Sektion 5, 5.2 ESC-GL) evaluiert werden. Neben klinischen Befunden sollte ein multimodaler Ansatz mit nicht-invasiven diagnostischen Verfahren v. a. der Echokardiografie, dem 12-Kanal-EKG und der Labordiagnostik mit BNP/NT-proBNP erfolgen. In einem zweiten Schritt kommen invasive Verfahren mittels Rechtsherzkatheter, bevorzugt in einem stabilen und euolämen Zustand, und bei klinischer Indikation Linksherzkatheter mit Messung des LVEDP zur Anwendung. Im Falle einer prädominanten LHD mit nur untergeordneter PH kann, bei eindeutiger Differenzierung durch die nicht-invasiven Verfahren, ggf. auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden.

Komorbiditäten wie Lungenerkrankungen (z. B. COPD), das Schlafapnoesyndrom, Lungenarterienembolien und kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten ebenfalls bedacht und bei Verdacht mittels Lungenfunktionstests, Polygrafie und bildgebenden Verfahren abgeklärt werden. Für die Phänotypisierung der PH bei LHD können die in ► **Tab. 1** aufgeführten Variablen herangezogen werden.

Eine pulmonale Hypertonie bei LHD wird umso wahrscheinlicher, wenn eine strukturelle Herzerkrankung bekannt ist, multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen, ein Vorhofflimmern diagnostiziert wurde und in der kardiologischen Bildgebung eine LV-Hypertrophie, eine LA-Dilatation oder ein reduzierter LA-Strain nachgewiesen werden können. Weiterhin können Belastungstests wie die Stressechokardiografie oder Spiroergometrie zur Detektion einer LHD hilfreich sein, wobei die abschließende Diagnostik und Klassifizierung einer PH dadurch nicht gelingt (► **Tab. 1**).

2.3 Invasive Diagnostik und Hämodynamik

Die Grundvoraussetzung für eine invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter (RHK)-Untersuchung ist eine mittlere bis hohe echokardiografische Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH. Die Indikation sollte an relevanten Konsequenzen für die Prognoseabschätzung oder einer potenziellen Therapie orientiert sein. Liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine LHD als wesentliche Ursache der PH vor oder besteht eine LHD mit nur leichter PH (► **Tab. 1**), dann ist ein RHK i. d. R. nicht indiziert. Die Indikationen für einen RHK bei LHD umfassen u. a.: (1) V. a. PAH oder CTEPH; (2) V. a. CpcPH mit schwerer präkapillärer Komponente, die für Phänotypisierung und Therapie relevant sein kann; (3) fortgeschrittene Herzinsuffizienz und Evaluation für eine Herztransplantation. Neben mehreren hämodynamischen Parametern mit Assoziation zur Prognose bei PH-LHD wie mPAP, pulmonalarterieller Compliance (PAC), TPG und DPG nimmt der PVR aufgrund der besten Datenlage eine zentrale Rolle ein [6, 9, 12]. Die invasive Diagnostik sollte von Untersuchern mit entsprechender Expertise in diesen Krankheitsbildern und erst dann durchgeführt werden, wenn die Behandlung der zugrunde liegenden LHD optimiert wurde und die Patient*innen klinisch stabil sind. Aufgrund der respiratorischen intrathorakalen Druckschwankungen sollten alle Messungen zum Zeitpunkt

der Endexpiration durchgeführt werden. Provokationstests wie Ergometerbelastung oder Volumengabe während des RHKs können die Unterscheidung zwischen PAH und HFpEF-PH erleichtern [29–36] und eine LHD bei normalem Ruhe-PAWP demaskieren [37–40]. Erkrankungen mit diastolischer LV-Dysfunktion oder Herzklappenerkrankungen können mit einem deutlichen PAWP-Anstieg bei erhöhtem venösem Rückfluss einhergehen [42]. Während ein oberer Grenzwert für den PAWP unter Volumenbelastung kontrovers diskutiert wird [6, 32, 34, 41], wurde für die Identifikation einer HFpEF-PH trotz eines normalen Ruhe-PAWPs ein PAWP-Grenzwert von 18 mmHg unter Volumenbelastung vorgeschlagen. Dies mag zu einer korrekteren PH-Klassifikation beitragen, die therapeutischen Konsequenzen sind jedoch unklar. Die Differenzierung zwischen schwerer PH bei HFpEF und iPAH mit kardialen Komorbiditäten stellt eine Herausforderung dar; daher sollten Patient*innen mit unklarer Diagnose insbesondere bei dominierender präkapillärer Komponente (bspw. PVR > 5 WU) für individualisierte Therapiestrategien an PH-Zentren überwiesen werden.

Kommentar: Die in der Leitlinie empfohlenen Erweiterungen der RHK-Indikation bei LHD sind zu begrüßen, da gleichzeitig bestehende und potenziell behandelbare Erkrankungen jenseits des linken Herzens (wie PAH oder CTEPH) ohne invasive Diagnostik nicht korrekt zu diagnostizieren sind. Derzeit wird insbesondere älteren Patient*innen mit HFpEF und Anzeichen einer PH häufig eine adäquate RHK-Diagnostik vorenthalten, was negative Auswirkungen hat.

Zur hämodynamischen Charakterisierung einer CpcPH gibt es neben dem etablierten PVR neuere hämodynamische Indices mit großem Potenzial, aber auch der neue PVR-Grenzwert von > 2 WU wird sicherlich die Risikostratifizierung verbessern.

Wichtig ist auch die explizite Benennung von Provokationstests zur Demaskierung einer im Grunde postkapillären PH bei normwertigem Ruhe-PAWP, was die adäquate Therapieentscheidung erleichtern kann. Neben dem genannten PAWP-Grenzwert von 18 mmHg für die Volumenbelastung findet für die HFpEF-Diagnostik in der klinischen Praxis häufig ein Grenzwert von ≥ 25 mmHg unter Ergometerbelastung Anwendung.

Kritisch anzumerken ist, dass die Leitlinie teils den großen Sammelbegriff „LHD“ verwendet, teils die LHD-Subgruppe HFpEF benennt und beides unscharf voneinander abgegrenzt ist. Die Leitlinie empfiehlt korrekt, die invasive Diagnostik im Stadium der Euvolämie durchzuführen. Flüssigkeitsretention ist nicht unbedingt sicher messbar, aber die Euvolämie ein wesentlicher Faktor, gerade bei PH-Formen, die mit einer diastolischen Compliancestörung des LVs einhergehen. Standardisierte Messprotokolle wären, gerade auch unter Berücksichtigung der in Deutschland nun umzusetzenden Ambulantisierung, wünschenswert.

3 Therapie

Die primäre Strategie bei der Behandlung der PH-LHD ist die optimierte Behandlung der zugrunde liegenden kardialen Erkrankung. Ein wichtiges Behandlungsziel ist der Erhalt der RV-Funktion, da sich eine Verschlechterung dieser negativ auf den Verlauf der HFpEF auswirkt [43]. Für den Einsatz von Medika-

menten für die Behandlung der PH-LHD gibt es nur begrenzte und widersprüchliche Evidenz. Im Folgenden werden die Behandlungsstrategien für die PH bei verschiedenen Ätiologien der LHD beschrieben.

3.1 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzinsuffizienz

3.1.1 Pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz mit verminderter Ejektionsfraktion (HFrEF, HFmrEF)

Patient*innen mit HFrEF oder HFmrEF benötigen eine leitliniengerechte Behandlung mit etablierten medikamentösen und interventionellen Therapien [28]. Bei Patient*innen mit fortgeschrittener HFrEF kann die Implantation eines LVAD den mPAP signifikant reduzieren oder sogar normalisieren [44], obwohl dies nicht bei allen Patient*innen erreicht wird [45] und ein erhöhter DPG-Wert sich als negativer prognostischer Faktor nach LVAD-Implantation erwies [46]. In Bezug auf die Anwendung von PH-Medikamenten wurde Bosentan in einer RCT bei Patienten mit PH und HFrEF untersucht [47], wobei sich keine Wirksamkeit zeigte, aber eine Zunahme der Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo, v.a. hinsichtlich einer Flüssigkeitsretention. Kleine Studien deuten darauf hin, dass Sildenafil die Hämodynamik und die körperliche Leistungsfähigkeit bei PH und HFrEF verbessern kann [48–50], aber RCTs fehlen.

Kommentar: Die leitliniengerechte medikamentöse Behandlung der HFrEF beinhaltet in Kombination 4 Medikamente: ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren) bzw. ACE-Hemmer, Beta-blocker, MRA (Mineralkortikoidrezeptorantagonisten) und SGLT2-Inhibitoren (sodium dependent glucose transporter 2-Inhibitoren). In den Herzinsuffizienzleitlinien werden diese Therapieempfehlungen auch für eine HFmrEF ausgesprochen [28].

3.1.2 Pulmonale Hypertonie bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Bei Patient*innen mit HFpEF sollten systemischer Blutdruck, Volumenstatus und kardiovaskuläre Risikofaktoren kontrolliert werden, was zur Senkung der Füllungsdrücke und des PAPs führen kann [28]. Mit den SGLT-2-Inhibitoren steht erstmalig eine Medikamentenklasse zur Verfügung, die den Verlauf bei Patient*innen mit erhaltener LV-Ejektionsfraktion verbessert [51]. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten haben sich in dieser Gruppe nicht bewährt, da sowohl Bosentan [52] als auch Macitentan [53] keine Wirksamkeit zeigten, sondern im Vergleich zu Placebo zu mehr Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention bei Patient*innen mit HFpEF-assoziiierter PH und bei Herzinsuffizienz mit Ejektionsfraktion > 35%-assoziiierter CpcPH führten. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren wurden in 2 kleinen RCTs bei Patient*innen mit HFpEF und PH mit unterschiedlichen hämodynamischen Charakteristika untersucht. Bei Patient*innen mit überwiegend IpcPH-Profil hatte Sildenafil im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf den mPAP als primärem Endpunkt oder auf andere hämodynamische und klinische Messgrößen [54]. Bei Patient*innen mit einem überwiegenden CpcPH-Profil verbesserte Sildenafil nach 6 und 12 Monaten die Hämodynamik, die RV-Funktion und die Lebensqualität im Vergleich zu

Placebo [55]. Darüber hinaus deuten retrospektive Analysen und Registerdaten auf Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit unter PDE-5-Inhibitor-Therapie bei Patienten mit HFpEF-assoziierter CpcPH mit einer schweren präkapillären Komponente (PVR meist >5 WU) hin [7, 56].

Kommentar: Bis zum Vorliegen von prospektiven verblindeten Studien zum Einfluss von PDE-5-Hemmern auf die Mortalität bei CpcPH-Patient*innen sollte deren Einnahme immer nur unter engmaschiger klinischer Kontrolle erfolgen. Als Basistherapie der HFpEF stehen die SGLT2-Inhibitoren zur Verfügung [51, 57]. Weitere Empfehlungen sind Flüssigkeitsrestriktion, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, körperliches Training und Schleifendiuretika bei Kongestion [58].

Studienergebnisse zur Anwendung von PAH-spezifischen Medikamenten bei CpcPH werden erwartet: Die PASSION-Studie hat Tadalafil vs. Placebo untersucht, Studienergebnisse werden noch erwartet. Die CADENCE-Studie untersucht Sotatercept in der Indikation pulmonale Hypertonie bei HFpEF.

Der placebokontrollierte, multizentrische haemoDYNAMIC trial untersuchte Riociguat bei PH-HFpEF und konnte eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter CO und PVR nach 26 Wochen Behandlungsdauer zeigen. Allerdings konnte keine Verbesserung der klinischen Symptome dokumentiert werden, und in der Riociguat-Gruppe beendeten nur 40 von initial 58 Patienten die Studie [59].

Des Weiteren wurde in der ARNIMEMS-HFpEF-Studie bei Patient*innen mit PH-HFpEF Sacubitril/Valsartan bei 14 Patient*innen per hämodynamischem Monitoring mittels Cardio-MEMS-Device untersucht. Es konnte eine Reduktion des mPAP, eine Verbesserung des Gehtests und der Lebensqualität gezeigt werden. Ob dies auf einen Therapieansatz hinweisen könnte, bedarf allerdings weiterer Untersuchungen [60].

3.1.3 Interatriale Shunt-Devices

Zur Behandlung ausgewählter Fälle der HFpEF und zur Entlastung des linken Herzens unter der Annahme einer Senkung des LA-Druckes wurde die Implantation interatrialer Shunt-Devices untersucht [61], die langfristigen Auswirkungen auf den pulmonalen Kreislauf sind jedoch bisher unbekannt. Die REDUCE-LAP-HF-II-Studie konnte nach der Platzierung eines interatrialen Shunt-Devices in einer Kohorte von HFpEF/HFmrEF-Patient*innen mit einer LVEF $\geq 40\%$ keine Reduktion von Herzinsuffizienzereignissen nachweisen, es zeigte sich hingegen ein schlechterer Verlauf bei Vorliegen einer latenten pulmonalvaskulären Erkrankung; diese wurde als ein PVR $\geq 1,74$ WU unter Belastung definiert [62, 63]. Ein anhaltender Anstieg der pulmonalen Durchblutung könnte sich zudem negativ auswirken, da er bei Patient*innen mit vorbestehender PH ein vaskuläres Remodeling auslösen kann.

3.1.4 Fernüberwachung des pulmonalen Arteriendrucks bei Herzinsuffizienz

Die Bedeutung der Dekongestion bei Herzinsuffizienz wird durch den Einsatz implantierbarer Drucksensoren unterstrichen, die den PAP als Surrogat für den linksseitigen Füllungsdruck fernüberwachen. Die Anpassung der Herzinsuffizienztherapie auf der Grundlage des pulmonalarteriellen Drucks

reduzierte die Zahl der Krankenhausaufenthalte bei Herzinsuffizienz und verbesserte das Outcome sowohl bei Patient*innen mit HFpEF als auch mit HFrEF [64, 67], wobei die Anpassung der Diuretikatherapie die wichtigste therapeutische Konsequenz war. Weitere Strategien zur Optimierung des Managements in Abhängigkeit vom hämodynamischen Phänotyp bei PH-LHD müssen noch entwickelt werden.

Kommentar: Für individualisierte Patient*innenfälle könnte dies eine therapeutische Option sein, jedoch sind hohe infrastrukturelle Voraussetzungen notwendig, einschließlich der Möglichkeit eines Telemonitorings.

3.1.5 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Herzklappenerkrankungen

3.1.5.1 Mitralklappenerkrankung

Sowohl die Mitralklappenstenose (MS) als auch die Mitralklappeninsuffizienz (MI, degenerativ oder funktionell) führen regelmäßig zu einer postkapillären PH. Eine funktionelle (sekundäre) MI tritt sowohl bei HFrEF als auch bei HFpEF auf und trägt relevant zur PH bei LHD bei. Eine leitliniengerechte operative oder interventionelle Therapie des Mitralklappenvitiums kann durch Senkung des PAWPs und konsekutiv des mPAPs die pulmonale Hämodynamik verbessern [68]. Bereits ein mäßig erhöhter sPAP bei einem Mitralklappenvitium (MS und MI) ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nach operativer und interventioneller Therapie [69–72].

Kommentar: Bereits bei asymptomatischen Patient*innen stellt der Nachweis einer PH mit einem sPAP > 50 mmHg bei der degenerativen hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz und der Mitralklappenstenose mit einer KÖF < 1,5 cm² eine Therapiebedürftigkeit dieser Vitien dar [73].

Die leitliniengerechte Therapie einer funktionellen MI beinhaltet die optimale medikamentöse Therapie der meist ursächlichen Herzinsuffizienz (HFpEF/HFmrEF/HFrEF), was ebenfalls eine signifikante Verbesserung der sekundären PH zur Folge haben kann.

3.1.5.2 Pulmonale Hypertonie bei Aortenklappenstenose

Für Patient*innen mit Aortenklappenstenose (AS) und PH-LHD, die sich einem chirurgischen oder kathetergestützten Herzklappenersatz unterziehen, ist die perioperative Morbidität erhöht. Sowohl eine bestehende AS mit PH als auch eine relativ häufig auftretende moderate residuelle PH nach Herzklappenreparatur verschlechtern die Gesamtprognose [74–79]. Die SIOVAC-Studie ergab, dass die Therapie einer persistierenden PH nach operativem Klappenersatz mit Sildenafil für die Patienten schädlich sein kann [80].

Kommentar: Eine Therapie mit zugelassenen PAH-Medikamenten ist bei persistierender PH nach korrigierter AS nach derzeitigem Stand nicht empfohlen.

Zwar konnte bislang gezeigt werden, dass sich das hämodynamische Lungenkreislaufprofil von Patient*innen mit hochgradiger AS oder generell linksseitigem Mitralklappenvitium unter Sildenafil akut verbesserte [81, 82], allerdings spricht die SIOVAC-Studie aufgrund des schlechten Outcomes nach 6 Monaten unter Sildenafil gegen einen Einsatz bei Patienten mit operativem Klappenersatz. Anzu-

Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^b
Bei Patient*innen mit LHD wird empfohlen, zunächst die Behandlung der Grunderkrankung zu optimieren, bevor eine vermutete PH evaluiert wird.	I	A
Der RHK wird bei Verdacht auf PH bei Patient*innen mit LHD empfohlen, wenn er bei der Entscheidung über die weitere Behandlung hilft.	I	C
Der RHK wird bei Patient*innen mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz mit oder ohne LHD vor einer chirurgischen oder interventionellen Klappenreparatur empfohlen.	I	C
Bei Patient*innen mit LHD und Verdacht auf PH mit Merkmalen einer schweren präkapillären Komponente und/oder Markern einer RV-Dysfunktion wird eine Überweisung an ein PH-Zentrum für eine vollständige diagnostische Abklärung empfohlen.	I	C
Bei Patient*innen mit LHD und CpcPH mit einer schweren präkapillären Komponente (z. B. PVR >5 WU) ist ein individuelles Behandlungskonzept erforderlich.	I	C
Wenn Patient*innen mit PH und mehreren Risikofaktoren für LHD, die einen normalen PAWP in Ruhe, aber eine abnorme Reaktion auf körperliche Belastung oder Volumenbelastung aufweisen, mit PAH-Medikamenten behandelt werden, wird eine genaue Überwachung empfohlen.	I	C
Bei Patient*innen mit einer PH im RHK, einem grenzwertigen PAWP (13–15 mmHg) und Merkmalen einer HFpEF können zusätzliche Tests mit körperlicher Belastung oder Volumenbelastung zur Aufdeckung einer postkapillären PH herangezogen werden.	IIb	C
Für PAH zugelassene Medikamente werden bei PH-LHD nicht empfohlen.	III	A

^a Klasse der Empfehlung.

^b Grad der Evidenz.

► **Abb. 1 a** Empfehlung für PH-LHD. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

Empfehlung	Grad		Klasse ^a	Level ^b
	Qualität der Evidenz	Stärke der Empfehlung		
Es kann keine Empfehlung für oder gegen die Verwendung von PDE5-Inhibitoren bei Patient*innen mit HFpEF und kombinierter post- und präkapillärer PH gegeben werden.	niedrig	keine	–	–
Der Einsatz von PDE5-Inhibitoren bei Patienten mit HFpEF und isolierter postkapillärer PH ist nicht empfohlen.	niedrig	bedingt	III	C

^a Klasse der Empfehlung.

^b Grad der Evidenz.

► **Abb. 1 b** Empfehlung für PH-LHD. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

merken bleibt aber, dass das untersuchte Kollektiv sehr heterogen war (Intervention von Trikuspidal-, Mitral-, Aortenklappe; keine Einteilung in verschiedene PH-Klassen) und daher nur begrenzt Rückschlüsse auf einzelne Subgruppen zulässt.

Eine Differenzierung der persistierenden PH nach korrigierter AS in die verschiedenen möglichen Typen (präkapillär, Cpc-PH, Ipc-PH) sollte Ziel zukünftiger medikamentöser Interventions-Studien sein.

3.1.5.3 Pulmonale Hypertonie bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die hämodynamisch relevante Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) hat eine Volumenüberladung, eine Rechtsherzbelastung mit konsekutivem Remodelling des rechten Ventrikels und eine Rechtsherzinsuffizienz zur Folge. Unabhängig von Ätiologie, Alter, Geschlecht und anderen Komorbiditäten ist eine höhergradige Trikuspidalregurgitation mit einer erhöhten Mortalität verbunden [83, 84]. Während die primäre Trikuspidalklappeninsuffizienz (PTR) mit 8–10 % aller Fälle relativ selten ist, ist die funktionelle oder sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz

(FTR) eine häufige Erkrankung. Sie wird durch eine Dilatation des Trikuspidalanulus und ein Tethering der Segel infolge von strukturellen Veränderungen von RV und/oder RA verursacht, die beim Vorliegen einer PH-LHD aber auch bei der präkapillären PH entsteht [85]. Die PAH ist mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität nach transkutaner edge-to-edge-Reparatur (TEER) assoziiert, während die postkapilläre PH weniger relevant zu sein scheint [86]. Vor einer Therapie ist eine genaue differenzialdiagnostische Abklärung der Genese durch Erhebung der hämodynamischen Messwerte und mittels multimodaler Bildgebung entscheidend [87], um bei erhöhtem PVR und/oder RV-Dysfunktion Nutzen und Risiko des Eingriffs abzuwägen [88]. Die Echokardiografie kann den sPAP bei schwerer TI unterschätzen.

Kommentar: Die interventionelle Transkathetertherapie, insbesondere die TEER der TI etabliert sich zunehmend und eine prospektive, randomisierte Studie, der TRILUMINATE-Pivotal-Trial [89] (TEER vs. konservatives Therapieregime) konnte eine hohe Sicherheit des Verfahrens, eine adäquate Reduktion der Insuffizienz, einhergehend mit einer verbesserten Lebensqualität zeigen. Die Leitlinie weist korrekt auf die Wichtigkeit einer guten Patient*innenselektion einschließlich der Anwendung bildgebender Verfahren und invasiver hämodynamischer Untersuchungen vor Therapie hin, da dies das Outcome mitentscheidet. Es ist zu empfehlen, dass Interventionalist*innen und PH-Experten gemeinsam die therapeutische Strategie bei Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie und TI erarbeiten.

3.2 Empfehlungen für den Einsatz von für die PAH zugelassenen Medikamenten bei PH-LHD

Die wenigen verfügbaren Daten aus klinischen Studien, Fallserien und Registern deuten darauf hin, dass PDE-5-Inhibitoren bei Patient*innen mit HFpEF-assoziiierter CpcPH sicher verabreicht werden können. Eine allgemeine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von PDE-5-Inhibitoren bei Patient*innen mit HFpEF und CpcPH kann aktuell allerdings nicht ausgesprochen werden. Prinzipiell sollte die Entscheidungsfindung bei Patient*innen mit LHD und Verdacht auf PH mit Merkmalen einer schweren präkapillären Komponente und/oder Markern einer RV-Dysfunktion an einem PH-Zentrum nach einer vollständigen diagnostischen Abklärung getroffen werden [6, 90, 91]. Diese kann in Fällen mit einem grenzwertigen PAWP (13–15 mmHg) und Merkmalen einer HFpEF durch zusätzliche Tests mit körperlicher Belastung oder Volumenbelastung zur Aufdeckung einer postkapillären PH ergänzt werden [41, 92]. Bei Patient*innen mit HFpEF und lpcPH sollten PDE-5-Inhibitoren nicht angewendet werden. Eine Therapie mit Endothelin-Antagonisten oder Prostacyclin-Analoga wird bei allen Formen der PH-LHD nicht empfohlen (► **Abb. 1 a** und ► **Abb. 1 b**).

4 Offene Fragen und Zukunftsperspektiven

Langzeitbeobachtungen nach Herztransplantation oder Implantation linksventrikulärer Unterstützungssysteme zeigen, dass die Erhöhung des PVRs und somit das pulmonal-vaskuläre Remodelling bei CpcPH-Patient*innen nach Senkung des linksatrialen Druckes reversibel sind [93, 94]. Dies unterstreicht das Primat der Behandlung der zugrunde liegenden kardialen Er-

krankung. Ein künftig besseres Verständnis der zellulären und molekularen Mechanismen, die dieses physiologische Reverse Remodelling vermitteln, mag zu neuen Therapieoptionen führen. Inwiefern eine medikamentöse Therapie zur Senkung des PAPs bei fortbestehender Linksherzbelastung allerdings sinnvoll ist, muss angesichts des fortbestehenden Risikos eines Lungenödems kritisch hinterfragt und die mögliche Entwicklung eines kardiogenen Ödems bei entsprechender Therapie engmaschig überwacht werden. Die vielversprechendsten pharmakologischen Studien liegen hier für den Einsatz von PDE-5-Inhibitoren bei Patient*innen mit HFpEF-assoziiierter CpcPH vor, u. a. wohl auch aufgrund der barriestabilisierenden und damit antiödematösen Wirkung dieser Substanzklasse [95]. Für eine generelle Empfehlung bei Patienten mit HFpEF und CpcPH fehlen allerdings multizentrische RCT. Für den Einsatz von PAH-Medikamenten bei lpcPH gibt es aktuell keine belastbare Rationale [96].

Interessenkonflikt

A.S.: Vortragshonorare im Zusammenhang hiermit: Actelion, Abbott, Edwards, MSD, Forschungsgrants: Abbott.
S.S.: Vortragshonorare und Reiseunterstützung von MSD und Johnson & Johnson.
A.Y.: Reports personal fees from MSD outside the submitted work.
A.J.R.: Vortragshonorare von AstraZeneca und Bayer sowie Reisekostenunterstützung von Johnson & Johnson und Servier, alles ohne Zusammenhang mit dem vorliegenden Manuskript.
E.P.-J.: Reisekostenunterstützung OMT, Actelion, Boehringer-Ingelheim sowie Honorar von Actelion.
K.H.S.: Vortragshonorare von Janssen, MSD und Abbott.
Die weiteren Autoren haben keine Interessenkonflikte angegeben.

Literatur

- [1] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 942–954
- [2] Douschan P, Kovacs G, Avian A et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 509–516
- [3] Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD et al. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e9729
- [4] Maron BA et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 873–884 doi:10.1016/S2213-2600(20)30317-9
- [5] Vanderpool RR, Saul M, Nouria M et al. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 298–306 doi:10.1001/jamacardio.2018.0128
- [6] Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801897
- [7] Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 368–378
- [8] Bermejo J, Gonzalez-Mansilla A, Mombiola T et al. Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019949

- [9] Caravita S, Dewachter C, Soranna D et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702427
- [10] Crawford TC, Leary PJ, Fraser CDIII et al. Impact of the new pulmonary hypertension definition on heart transplant outcomes: expanding the hemodynamic risk profile. *Chest* 2020; 157: 151–161
- [11] O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002358
- [12] Vanderpool RR, Saul M, Nourai M et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 298–306
- [13] Murali S, Kormos RL, Uretsky BF et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993; 126: 896–904
- [14] Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 689–695
- [15] Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK et al. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 467–474
- [16] Ho JE et al. Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 17–26 doi:10.1016/j.jacc.2019.10.048
- [17] Lewis GD et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 276–285 doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959437
- [18] D'Alto M, Romeo E, Argiento P et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 108–115
- [19] D'Alto M, Romeo E, Argiento P et al. A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. *J Cardiovasc Med* 2017; 18: 237–243
- [20] Hoeper MM, Kramer T, Pan Z et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740
- [21] Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J* 2017; 38: 2869–2873
- [22] Pieske B, Tschope C, de Boer RA et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297–3317
- [23] Churchill TW, Li SX, Curreri L et al. Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort. *Circulation* 2021; 143: 289–291
- [24] Reddy YNV, Carter RE, Obokata M et al. A simple, evidencebased approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018; 138: 861–870
- [25] Held M, Weiner S, Walthelm J et al. Funktionelle Charakterisierung von Patienten mit isoliert postkapillärer oder kombiniert post- und präkapillärer pulmonaler Hypertonie [Functional characterization of patients with isolated post-capillary or combined post-capillary and pre-capillary pulmonary hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146: e88–e94
- [26] Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1–11 doi:10.1016/j.jcmg.2017.08.007
- [27] Hoeper MM, Pausch C, Grünig E et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 1435–1444
- [28] McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726
- [29] Ho JE, Zern EK, Lau ES et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 17–26
- [30] Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP et al. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004750
- [31] Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 444–451
- [32] Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V et al. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 41–48
- [33] Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 588–595
- [34] Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013; 127: 55–62
- [35] Ho JE, Zern EK, Wooster L et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019; 140: 353–365
- [36] Baratto C, Caravita S, Soranna D et al. Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2021; 14: e007555
- [37] Fox BD, Shimony A, Langleben D et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083–1091
- [38] Lewis GD, Bossone E, Naeije R et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013; 128: 1470–1479
- [39] Maor E, Grossman Y, Balmor RG et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 151–158
- [40] Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 116–122
- [41] D'Alto M, Romeo E, Argiento P et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest* 2017; 151: 119–126
- [42] Borlaug BA. Invasive assessment of pulmonary hypertension: time for a more fluid approach? *Circ Heart Fail* 2014; 7: 2–4
- [43] Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019; 40: 689–697
- [44] Selim AM, Wadhvani L, Burdorf A et al. Left ventricular assist devices in pulmonary hypertension group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: a bridge to cure. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 946–952
- [45] Al-Kindi SG, Farhoud M, Zacharias M et al. Left ventricular assist devices or inotropes for decreasing pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension listed for heart transplantation. *J Card Fail* 2017; 23: 209–215

- [46] Imamura T, Chung B, Nguyen A et al. Decoupling between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure as a prognostic factor after continuous flow ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003882
- [47] Kaluski E, Cotter G, Leitman M et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology* 2008; 109: 273–280
- [48] Lewis GD, Shah R, Shahzad K et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555–1562
- [49] Dumitrescu D, Seck C, Mohle L et al. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012; 154: 205–206
- [50] Wu X, Yang T, Zhou Q et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 444–453
- [51] Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461
- [52] Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH et al. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-trial). *Heart Lung Circ* 2017; 26: 433–441
- [53] Vachieri JL, Delcroix M, Al-Hiti H et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701886
- [54] Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM et al. 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
- [55] Guazzi M, Vicenzi M, Arena R et al. 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
- [56] Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2019; 283: 152–158
- [57] Solomon SD, McMurray JV, Claggett B et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089–1098
- [58] Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. A Review. *JAMA* 2023; 329: 827–833
- [59] Dachs TM, Duca F, Retzl R et al. Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemODYNAMIC trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 3402–3413
- [60] Codina P, Domingo M, Barcelo E et al. Sacubitril/valsartan affects pulmonary arterial pressure in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 2170–2180
- [61] Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2539–2550
- [62] Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022; 399: 1130–1140
- [63] Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW et al. Latent pulmonary vascular disease may alter the response to therapeutic atrial shunt device in heart failure. *Circulation* 2022; 145: 1592–1604
- [64] Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *Lancet* 2016; 387: 453–461
- [65] Angermann CE, Assmus B, Anker SD et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1891–1901
- [66] Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT et al. Lower rates of heart failure and all-cause hospitalizations during pulmonary artery pressure-guided therapy for ambulatory heart failure: one-year outcomes from the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006863
- [67] Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398: 991–1001
- [68] Gaemperli O, Moccetti M, Surder D et al. Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart* 2012; 98: 126–132
- [69] Tigges E, Blankenberg S, Bardeleben R von S et al. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitralClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 585–594
- [70] Le Tourneau T, Richardson M, Juthier F et al. Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart* 2010; 96: 1311–1317
- [71] Ghoreishi M, Evans CF, DeFilippi CR et al. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1439–1452 doi:10.1016/j.jtcvs.2011.08.030
- [72] Yang B, DeBenedictis C, Watt T et al. The impact of concomitant pulmonary hypertension on early and late outcomes following surgery for mitral stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 394–400.e1 doi:10.1016/j.jtcvs.2016.02.038 Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 1465
- [73] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 561–632
- [74] Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1635–1640
- [75] Melby SJ, Moon MR, Lindman BR et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1424–1430
- [76] Lucon A, Oger E, Bedossa M et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 240–247
- [77] Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000; 85: 204–208
- [78] Zuern CS, Eick C, Rizas K et al. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 81–88
- [79] Roques F, Nashef SA, Michel P et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816–822
- [80] Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 1255–1264

- [81] Jiang G, Li B, Zhang G et al. Effects of sildenafil on prognosis in patients with pulmonary hypertension after left-sided valvular surgery. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 680–685
- [82] Lindman BR, Zajarias A, Madrazo JA et al. Effects of phosphodiesterase type 5 inhibition on systemic and pulmonary hemodynamics and ventricular function in patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2012; 125: 2353–2362
- [83] Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21: 157–165
- [84] Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1185–1194
- [85] Condello F, Gitto M, Stefanini GG. Etiology, epidemiology, pathophysiology and management of tricuspid regurgitation: an overview. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22: 1115–1142
- [86] Stocker TJ, Hertell H, Orban M et al. Cardiopulmonary hemodynamic profile predicts mortality after transcatheter tricuspid valve repair in chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 29–38
- [87] Hausleiter J, Braun D, Orban M et al. Patient selection, echocardiographic screening and treatment strategies for interventional tricuspid repair using the edge-to-edge repair technique. *EuroIntervention* 2018; 14: 645–653
- [88] Lurz P, Orban M, Besler C et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J* 2020; 41: 2785–2795
- [89] Sorajja P, Whisenant B, Hamid NHursh N. for the TRILUMINATE Pivotal Investigators. et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med* 2023; 388: 1833–1842 doi:10.1056/NEJMoa2300525
- [90] Hoeper MM, Humbert M, Souza R et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306–322
- [91] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 942–954
- [92] Kovacs G, Herve P, Barbera JA et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700578
- [93] Lindelow B, Andersson B, Waagstein F et al. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J* 1999; 20: 148–156
- [94] Beyersdorf F, Schlensak C, Berchtold-Herz M et al. Regression of “fixed” pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates after unloading with ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 747–749
- [95] Yin J, Kukucka M, Hoffmann J et al. Sildenafil preserves lung endothelial function and prevents pulmonary vascular remodeling in a rat model of diastolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 198–206
- [96] Cao JY, Wales KM, Cordina R et al. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018; 273: 213–220