.

Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumları üzerine…

Gülten Aydoğdu Taçoy

Pulmoner Hipertansiyon Dünya Sempozyumları üzerine…

Dr. Gülten Taçoy
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Pulmoner hipertansiyon (PH) akciğer damar yatağındaki basıncın farklı nedenlere bağlı yükselmesi neticesinde ortaya çıkar, çok fazla sayıda hastalık üzerine eklenebilir, bu nedenle farklı bilim dallarının hastaya tanı koyulmasında, uygun tedavinin başlanmasında ve hastanın takibinde birlikte çalışması gerekir. Buna örnek olarak akciğer dolaşımı üzerine Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk toplantısı 1960 yılında yapılmıştır, Kronik Kor Pulmonale akciğeri, torasik boşluğu ve pulmoner damar sistemini etkileyen hastalıklar olarak 3 grup şeklinde sınıflanmıştır (Primary Pulmonary Hypertension, Report on a WHO Meeting). Daha sonra 1967 yılında İsviçre'de Kardiyoloji kliniklerine dispne yakınması ile başvuran çok sayıda kadın hastada PH tanısına ait kümelenmelerin saptanması dikkat çekmiş, ardından Batı Almanya ve Avusturya'da benzer artışın izlenmesi bu hastalığa olan ilginin artmasına neden olmuştur. Sonraki dönemlerde PH ile iştah azaltıcı ilaçların (Aminorex) kullanımı arasındaki ilişkinin saptanması üzerine, ilaçlar piyasadan çekilince, PH oranı azalma göstermiştir (1). O dönemlerde özellikle kadınlarda moda olan iştah azaltan ve kilo vermeyi sağlayıcı ilaçlar, PH epidemisine neden olmuştur. Bu ilaçları kullanmış ve vefat etmiş kişilerin akciğerleri primer PH hastalarındakine benzer morfolojik özelliklere sahip bulunmuş ve bu durumun İran, SriLanka ve Hindistan'da dahi gözlendiği saptanmıştır (C. A. Wagenvoort, unpublished). Bu verilerin ışığında ve PH'a artan ilgiye bağlı olarak, 15-17 Ekim 1973'de Cenevre'de ilk PH sempozyumu toplandı (Primary Pulmonary Hypertension, Report on a WHO Meeting) (Şekil 1). Bu toplantının amacı dünya genelindeki vakaların bir araya getirilerek, tartışılması, hastalığın seyri hakkında daha fazla bilgi toplanması ve hastaların prognozunun iyileştirilmesi amacını taşıyordu. Bu ilk toplantıda Primer PH tanımının uygunluğu ve bu hastalarda gözlenen tipik damarsal bulgunun plexogenic pulmoner arteriyopati olarak tanımlanması ve hastalığa ait sınıflama (Primer ve sekonder olarak 2 grup şeklinde) önerildi (Şekil 1-3).

Uluslararası ilk kayıt çalışması 1990'da yayımlandı (2). Hayatta kalma süresinin uzunluğu açısından kardiyak indeks, sağ atriyal basınç ve pulmoner arter ortalama basıncının belirleyici olduğu saptandı. Fakat bunlara rağmen henüz PH için hastalığın anlaşılması ve tedavisi alanında çok az ilerleme kaydedilmişti. Bu süreçte kalsiyum kanal blokerleri ve antikoagülan tedavi kullanımı önemli gelişmelerdi ve AC nakli gündeme gelmişti. 1996'da PH hastalarında IV epoprostenol kullanımı çalışması yayımlandı (3). Bu hasta grubunda ilk defa mortaliteyi azaltmanın mümkün olduğu gösterilmiş oldu. Bunların üzerine 1998 de Fransa Eviance'da 2. PH Dünya Sempozyumu toplandı. Bu toplanmanın önemli amaçlarından biri de dünyanın farklı bölgelerinde saptanan PH hastalarının standardize edilebilir şekilde sınıflanabilmesi olacaktı. Önceki toplantıda belirlenen Primer ve Sekonder sınıflamalarından sonra, burada kullanılan sınıflama son derece karışık olmakla birlikte, PH'nun kompleksliğini yansıtması açısından son derece önem taşımaktaydı (Şekil 4-7) (4).
Endotelin reseptör antagonistleri ile ilgili 2002'de ilk yayımlanan çalışma sonrasında aslında PHT tedavisinde önemli bir adım atılmış oldu. İlk defa oral kullanılan bu ilacın 6 dakika yürüme mesafesini arttırdığı ve biyolojik belirteçlere etki ettiği gözlendi (5). Bu şekilde PH gelişiminde prostaglandin, nitrik oksit ve endotelin üzerinden 3 yolun etkili olduğu belirlenmiş oldu. ERA ile çok sayıda çalışma yapılması sonrasında 23-25 Temmuz 2003'de Venedik'te 3. Sempozyum yapıldı. PH gelişiminde genetik mekanizmalar ve detaylı tedavi yaklaşımı (7 ilacı içeren) bu toplantıda etraflıca tartışıldı. Ayrıca bu toplantıda yaklaşık 50 yıldır kabul gören Primer PH tanımının artık terk edilmesi gerektiği belirtildi (Şekil 8, 9). Artık Dünya PH Sempozyumunun 5 yılda 1 gerçekleştirilmesi geleneksel hale geldi. 2008 yılında Dana Point, Kaliforniya da 4. Dünya PH Sempozyumu yapıldı. Klinik sınıflama ve tedavi yaklaşımı güncellendi (Şekil 10), kalsiyum kanal blokerlerinin spesifik kullanım durumu belirlendi. Ayrıca bundan sonra PH üzerine yapılacak klinik çalışmalarda, sonlanım noktası olarak klinik kötüleşme gibi uzun süreçli belirteçlerin değerlendirilmesine karar verildi. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda sonlanım noktası olarak 6DYTM, FK gibi nispeten kısa süreli veriler incelenmişti (6). Fakat artık hastaların prognozunun düzeltilebilmesine yönelik olarak bu belirteçlere ihtiyaç olduğu görüldü. 2013 Nice 5. Dünya PH sempozyumunda, elde edilen bilimsel veriler ışığında, diğer toplantılarda olduğu gibi klinik sınıflama yeniden düzenlendi, en önemli katkı olarak, sağ ventrikülün fizyopatolojide merkezi role sahip olduğu vurgulandı (7, 8). 2018'de 6. Dünya PH Sempozyumu Nice'te yapıldı ve hemodinamik tanım değiştirildi (Şekil 11-13). Klinik çalışma sonuçlarına göre genetik belirteçler olarak yeni genler listeye eklendi, risk belirleme ölüm riskini azaltabilmek için detaylıca değerlendirildi ve kombinasyon tedavisinin önemi vurgulandı. Hemodinamik tanım 1973 ilk sempozyumdan beri 25 mmHg olarak belirlenmişken, bu sempozyumda, bu değerin normal sağlıklı bireylere göre oldukça yüksek olduğunun ve erken tanı koyulabilmesi için 20 mmHg olması gerekliliğinin belirtilmesi üzerine değiştirildi (9). En son ESC 2022 PH kılavuzuna göre risk sınıflamasına göre kombinasyon tedavisinin gerekliliği büyük önem taşıdığı vurgulanmaktadır (10).
7. Dünya PH Sempozyumu ise Barselona'da 29 Haziran-1 Temmuz 2024 tarihlerinde gerçekleştirildi (Şekil 15). Sempozyuma alanında 124 Uzman, 13 oturumu hazırlayan görev ekibi ve 1376 katılımcı iştirak etti. Önceki sempozyumlardan en önemli farkı, yeni bilimsel çalışmaları, çalışmaları bizzat gerçekleştiren uzmanların sunması oldu. Son sempozyuma ait veriler daha sonra yayımlanacaktır. Fakat son klinik çalışmalar ışığında mevcut hemodinamik kriterlerin tanı için aynı şekilde korunacağı, risk belirlemenin daha detaylı hale geleceği ve buna göre daha erken dönemde hastalara ihtiyacı olan kombinasyon tedavisi başlamanın öneriler arasında olacağı öngörülebilir.

ŞEKİLLER

- 14201

PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

Report on a WHO meeting
Geneva, 15–17 October 1973

Edited by

SHUICHI HATANO

and

TOMA STRASSER

Cardiovascular Diseases,
World Health Organization,
Geneva, Switzerland

WORLD HEALTH ORGANIZATION
GENEVA
1975

CLASSIFICATION OF CHRONIC COR PULMONALE ACCORDING TO CAUSATIVE DISEASES[a]

The diseases that may cause chronic pulmonary heart disease are listed below, classified into broad etiological groups.

1. Diseases primarily affecting air passages of the lung and the alveoli
   - 1.1 Chronic bronchitis with generalized airways obstruction with or without emphysema
   - 1.2 Bronchial asthma
   - 1.3 Emphysema without bronchitis or asthma
   - 1.4 Pulmonary fibrosis, with or without emphysema, due to:
     - (*a*) Tuberculosis
     - (*b*) Pneumoconiosis
     - (*c*) Bronchiectasis
     - (*d*) Other pulmonary infections
     - (*e*) Radiation
     - (*f*) Mucoviscidosis
   - 1.5 Pulmonary granulomata and infiltrations
     - (*a*) Sarcoidosis
     - (*b*) Chronic diffuse interstitial fibrosis
     - (*c*) Berylliosis
     - (*d*) Eosinophilic granuloma or histiocytosis
     - (*e*) Malignant infiltration
     - (*f*) Scleroderma
     - (*g*) Disseminated lupus erythematosus
     - (*h*) Dermatomyositis
     - (*i*) Alveolar microlithiasis
   - 1.6 Pulmonary resection
   - 1.7 Congenital cystic disease of the lungs
   - 1.8 High-altitude hypoxia

[a] From: WHO Technical Report Series, No. 213, 1961 (Report of the WHO Expert Committee on Chronic Cor Pulmonale), pp. 7-8.

2. Diseases primarily affecting the movements of the thoracic cage
   - 2.1 Kyphoscoliosis and other thoracic deformities
   - 2.2 Thoracoplasty
   - 2.3 Pleural fibrosis
   - 2.4 Chronic neuromuscular weakness—e.g., poliomyelitis
   - 2.5 Obesity with alveolar hypoventilation
   - 2.6 Idiopathic alveolar hypoventilation
3. Diseases primarily affecting the pulmonary vasculature
   - 3.1 Primary affections of the arterial wall
     - (*a*) Primary pulmonary hypertension
     - (*b*) Polyarteritis nodosa
     - (*c*) Other arteritis
   - 3.2 Thrombotic disorders
     - (*a*) Primary pulmonary thrombosis
     - (*b*) Sickle cell anaemia
   - 3.3 Embolism
     - (*a*) Embolism from thrombosis outside the lungs
     - (*b*) Schistosomiasis (bilharziasis)
     - (*c*) Malignant embolism
     - (*d*) Other embolism
   - 3.4 Pressure on main pulmonary arteries and veins by mediastinal tumours, aneurysm, granuloma, or fibrosis.

PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

EXECUTIVE SUMMARY

FROM THE

World Symposium –
Primary Pulmonary Hypertension 1998

EVIAN, FRANCE
SEPTEMBER 6-10, 1998

co-sponsored by

The World Health Organization

edited by Stuart Rich, MD

NOMENCLATURE AND CLASSIFICATION OF PULMONARY HYPERTENSION

A diagnostic classification of the various forms of pulmonary hypertension can be helpful in communicating about individual patients and in standardizing diagnosis and treatment. Pulmonary hypertension can be classified in many ways. Several previous classifications have proved to be problematic.

The following is proposed to allow the categorization by common clinical features. This classification reflects recent advances in the understanding of pulmonary hypertensive diseases, and recognizes the similarity between primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension of certain known etiologies.

(In keeping with the new diagnostic classification, a new pathologic classification of pulmonary hypertension is proposed. The new recommendations for the pathologic characterization of pulmonary hypertensive states are included in the Pathology section.)

DIAGNOSTIC CLASSIFICATION

1. Pulmonary Arterial Hypertension
   - 1.1 Primary Pulmonary Hypertension
     - (a) Sporadic
     - (b) Familial
   - 1.2 Related to:
     - (a) Collagen Vascular Disease
     - (b) Congenital Systemic to Pulmonary Shunts
     - (c) Portal Hypertension

     - (d) HIV Infection
     - (e) Drugs / Toxins
       - (1) Anorexigens
       - (2) Other
     - (f) Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn
     - (g) Other

2. Pulmonary Venous Hypertension
   - 2.1 Left-Sided Atrial or Ventricular Heart Disease
   - 2.2 Left-Sided Valvular Heart Disease
   - 2.3 Extrinsic Compression of Central Pulmonary Veins
     - (a) Fibrosing Mediastinitis
     - (b) Adenopathy / Tumors
   - 2.4 Pulmonary Veno-Occlusive Disease
   - 2.5 Other

3. Pulmonary Hypertension Associated with Disorders of the Respiratory System and/or Hypoxemia
   - 3.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
   - 3.2 Interstitial Lung Disease
   - 3.3 Sleep Disordered Breathing
   - 3.4 Alveolar Hypoventilation Disorders
   - 3.5 Chronic Exposure to High Altitude
   - 3.6 Neonatal Lung Disease
   - 3.7 Alveolar-Capillary Dysplasia
   - 3.8 Other

4. Pulmonary Hypertension due to Chronic Thrombotic and/or Embolic Disease
   - 4.1 Thromboembolic Obstruction of Proximal Pulmonary Arteries
   - 4.2 Obstruction of Distal Pulmonary Arteries
     - (a) Pulmonary Embolism (Thrombus, Tumor, OVA and/or parasites, Foreign Material)
     - (b) In-situ Thrombosis
     - (c) Sickle Cell Disease

3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension

Venice - June 23rd-25th 2003

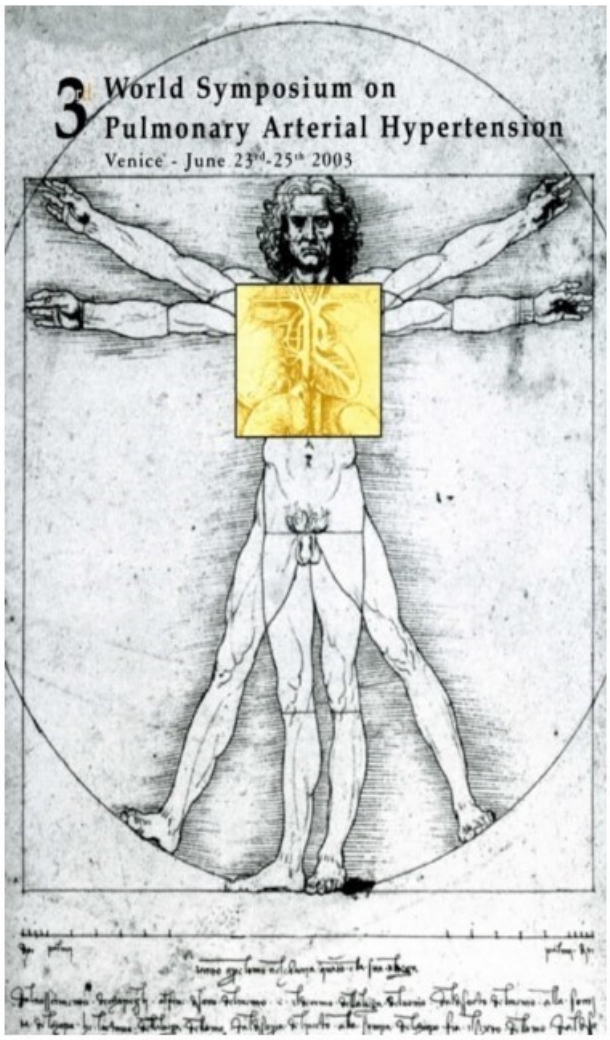


Table 3. Revised Clinical Classification of Pulmonary Hypertension (Venice 2003)

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
   - 1.1. **Idiopathic** (IPAH)
   - 1.2. Familial (FPAH)
   - 1.3. Associated with (APAH):
     - 1.3.1. Collagen vascular disease
     - 1.3.2. Congenital systemic-to-pulmonary shunts**
     - 1.3.3. Portal hypertension
     - 1.3.4. HIV infection
     - 1.3.5. Drugs and toxins
     - 1.3.6. **Other** (thyroid disorders, glycogen storage disease, Gaucher disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, hemoglobinopathies, myeloproliferative disorders, splenectomy)
   - 1.4. **Associated with significant venous or capillary involvement**
     - 1.4.1. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)
     - 1.4.2. Pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)
   - 1.5. Persistent pulmonary hypertension of the newborn
2. Pulmonary hypertension with left heart disease
   - 2.1. Left-sided atrial or ventricular heart disease
   - 2.2. Left-sided valvular heart disease
3. Pulmonary hypertension associated with lung diseases and/or hypoxemia
   - 3.1. Chronic obstructive pulmonary disease
   - 3.2. Interstitial lung disease
   - 3.3. Sleep-disordered breathing
   - 3.4. Alveolar hypoventilation disorders
   - 3.5. Chronic exposure to high altitude
   - 3.6. Developmental abnormalities
4. Pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease
   - 4.1. Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries
   - 4.2. Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries
   - 4.3. Non-thrombotic pulmonary embolism (tumor, parasites, foreign material)
5. **Miscellaneous**
   Sarcoidosis, histiocytosis X, lymphangiomatosis, compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumor, fibrosing mediastinitis)

**Guidelines for classification of congenital systemic-to-pulmonary shunts

1. Type
   - Simple
     - Atrial septal defect (ASD)
     - Ventricular septal defect (VSD)
     - Patent ductus arterious
     - Total or partial unobstructed anomalous pulmonary venous return
   - Combined
     - Describe combination and define prevalent defect if any
   - Complex
     - Truncus arteriosus
     - Single ventricle with unobstructed pulmonary blood flow
     - Atrioventricular septal defects
2. Dimensions
   - Small (ASD ≤2.0 cm and VSD ≤1.0 cm)
   - Large (ASD >2.0 cm and VSD >1.0 cm)
3. Associated extracardiac abnormalities
4. Correction status
   - Noncorrected
   - Partially corrected (age)
   - Corrected: spontaneously or surgically (age)

Table 2 **Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension (Dana Point, 2008)**

1. Pulmonary arterial hypertension (PAH)
1.1. Idiopathic PAH
1.2. **Heritable**
1.2.1. **BMPR2**
1.2.2. **ALK1, endoglin (with or without hereditary hemorrhagic telangiectasia)**
1.2.3. **Unknown**
1.3. Drug- and toxin-induced
1.4. Associated with
1.4.1. Connective tissue diseases
1.4.2. HIV infection
1.4.3. Portal hypertension
1.4.4. Congenital heart diseases
1.4.5. **Schistosomiasis**
1.4.6. **Chronic hemolytic anemia**
1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn

1′. **Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and/or pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)**

2. Pulmonary hypertension owing to left heart disease
2.1. **Systolic dysfunction**
2.2. **Diastolic dysfunction**
2.3. Valvular disease

3. Pulmonary hypertension owing to lung diseases and/or hypoxia
3.1. Chronic obstructive pulmonary disease
3.2. Interstitial lung disease
3.3. **Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern**
3.4. Sleep-disordered breathing
3.5. Alveolar hypoventilation disorders
3.6. Chronic exposure to high altitude
3.7. Developmental abnormalities

4. **Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)**

5. **Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms**
5.1. **Hematologic disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy**
5.2. **Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis:** lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3. **Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders**
5.4. **Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis**

Table 1. Hemodynamic profiles of pulmonary hypertensio.

Classification	Mean pulmonary artery pressure	Pulmonary capillary wedge pressure	Pulmonary vascular resistance
Isolated pre-capillary PH	>20 mm Hg	<15 mm Hg	>3 WU
Combined pre- and post-capillary PH		>15 mm Hg	>3 WU
Isolated post-capillary PH		>15 mm Hg	<3 WU

The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension defined three hemodynamic profiles of pulmonary hypertension (PH): isolated pre-capillary PH, combined pre- and post-capillary PH, and isolated post-capillary PH. WU, Wood units.

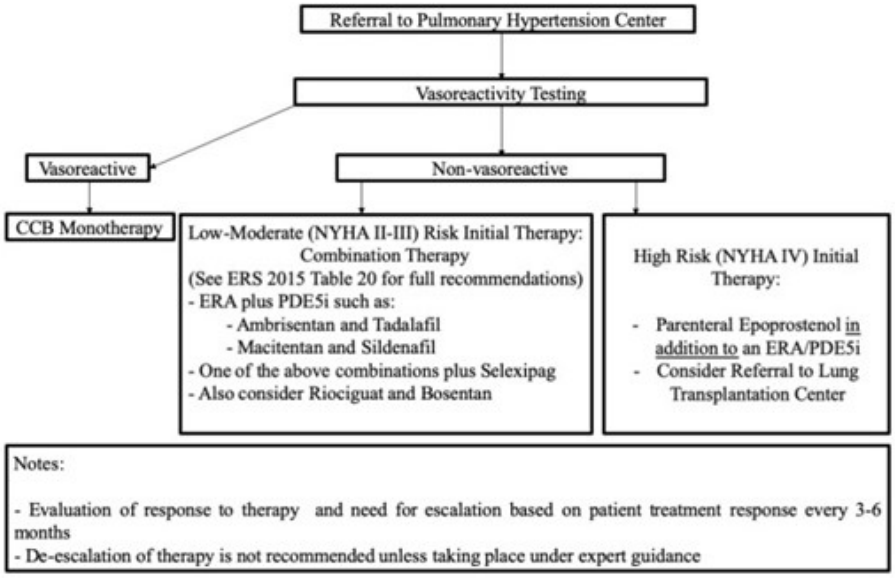


Figure 1. Proposed algorithm for treatment of pulmonary arterial hypertension based on 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension recommendations. CCB, calcium channel blocker; ERA, endothelin receptor antagonist; NYHA, New York Heart Association; PDE5i, phosphodiesterase inhibitor.

Table 6 Clinical classification of pulmonary hypertension

GROUP 1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)
- 1.1 Idiopathic
  - 1.1.1 Non-responders at vasoreactivity testing
  - 1.1.2 Acute responders at vasoreactivity testing
- 1.2 Heritable[a]
- 1.3 Associated with drugs and toxins[a]
- 1.4 Associated with:
  - 1.4.1 Connective tissue disease
  - 1.4.2 HIV infection
  - 1.4.3 Portal hypertension
  - 1.4.4 Congenital heart disease
  - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1.5 PAH with features of venous/capillary (PVOD/PCH) involvement
- 1.6 Persistent PH of the newborn

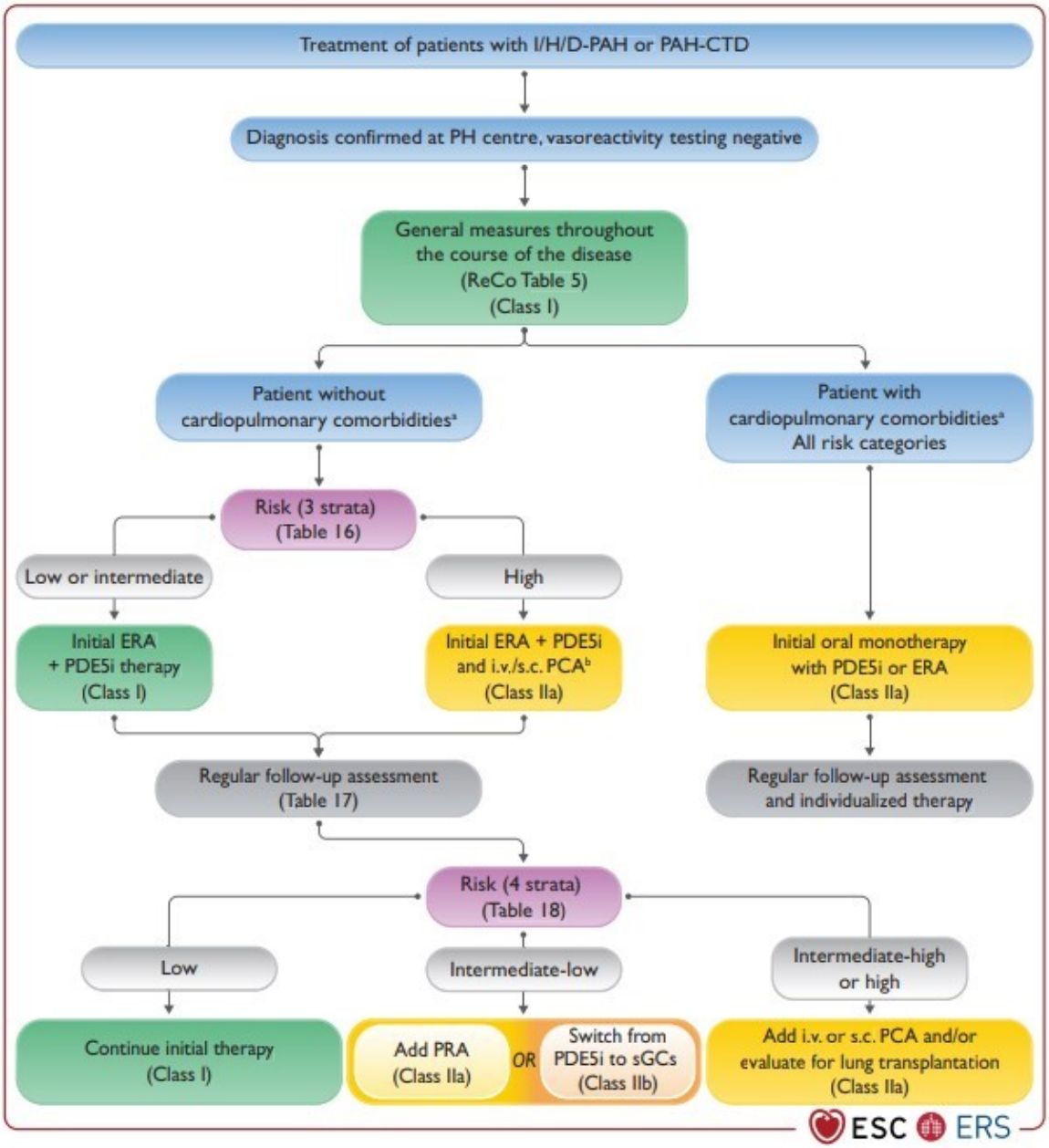
GROUP 2 PH associated with left heart disease
- 2.1 Heart failure:
  - 2.1.1 with preserved ejection fraction
  - 2.1.2 with reduced or mildly reduced ejection fraction[b]
- 2.2 Valvular heart disease
- 2.3 Congenital/acquired cardiovascular conditions leading to post-capillary PH

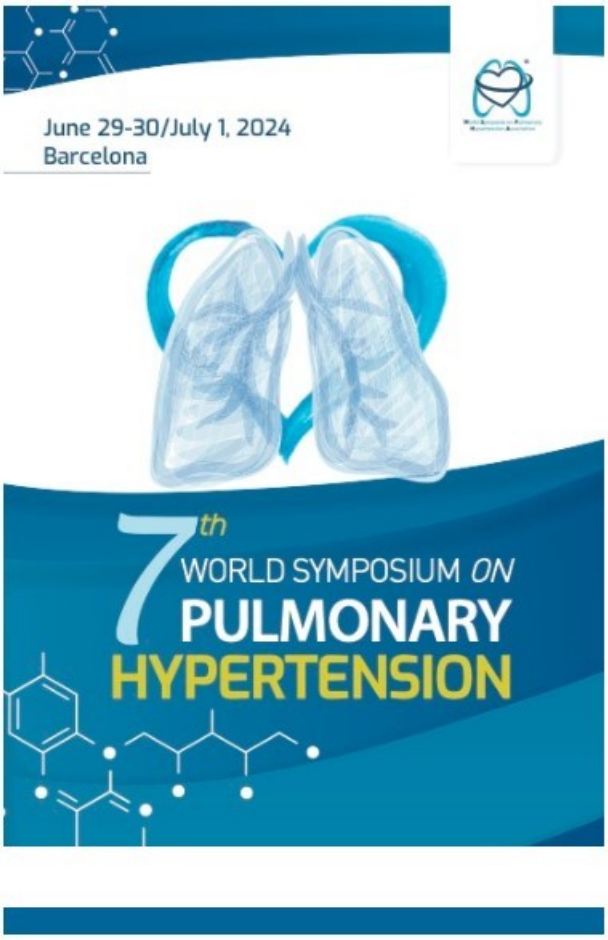
GROUP 3 PH associated with lung diseases and/or hypoxia
- 3.1 Obstructive lung disease or emphysema
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoventilation syndromes
- 3.5 Hypoxia without lung disease (e.g. high altitude)
- 3.6 Developmental lung disorders

GROUP 4 PH associated with pulmonary artery obstructions
- 4.1 Chronic thrombo-embolic PH
- 4.2 Other pulmonary artery obstructions[c]

GROUP 5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
- 5.1 Haematological disorders[d]
- 5.2 Systemic disorders[e]
- 5.3 Metabolic disorders[f]
- 5.4 Chronic renal failure with or without haemodialysis
- 5.5 Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy
- 5.6 Fibrosing mediastinitis

© ESC/ERS 2022


Treatment of patients with I/H/D-PAH or PAH-CTD
Diagnosis confirmed at PH centre, vasoreactivity testing negative
General measures throughout the course of the disease (ReCo Table 5) (Class I)
Patient without cardiopulmonary comorbidities[a]
Patient with cardiopulmonary comorbidities[a] All risk categories
Risk (3 strata) (Table 16)
Low or intermediate
High
Initial ERA + PDE5i therapy (Class I)
Initial ERA + PDE5i and i.v./s.c. PCA[b] (Class IIa)
Initial oral monotherapy with PDE5i or ERA (Class IIa)
Regular follow-up assessment (Table 17)
Regular follow-up assessment and individualized therapy
Risk (4 strata) (Table 18)
Low
Intermediate-low
Intermediate-high or high
Continue initial therapy (Class I)
Add PRA (Class IIa)
OR
Switch from PDE5i to sGCs (Class IIb)
Add i.v. or s.c. PCA and/or evaluate for lung transplantation (Class IIa)
ESC
ERS



Kaynaklar

1. Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. Cor Vasa. 1985;27(2-3):160-71. 2.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al., Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115(5):343-9.
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al., A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996;334(5):296-301. https://doi. org/10.1056/NEJM199602013340504
4. Jardim C, Waetge D. The importance of the world symposium on Pulmonary Hypertension. J Bras Pneumol 2018;44(3):173-174
5. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al., Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002; 346(12):896-903
6. Galie N, Rubin LJ. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of thr third world symposium on pulmonary arterial hypertension JACC 2004:43 12 supplement
7. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998;352:719–25. 130.
8. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. Coron Artery Dis 2005;16:13–8.
9. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension:what's old is new. F1000Research 2019;8:888
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group.Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.