

7. Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon: Tanısal ve Klinik Araştırmaların Gözden Geçirilmesi

Doç. Dr. Elif TANRIVERDİ, Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili Pulmoner Hipertansiyon, Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon olarak sınıflanmaktadır. Pulmoner hipertansiyon sınıflamasında ikinci en sık pulmoner hipertansiyon grubu Grup 3 pulmoner hipertansiyondur. Mortalite bu grup hastalarda yüksektir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibrozis başta olmak üzere interstisyel akciğer hastalıkları, alveoler hipoventilasyon hastalığı, kronik hipoksi ve akciğerin gelişimsel anomalileri, kistik fibrozis en sık ilişkili akciğer hastalıklarıdır.

GİRİŞ

Grup 3 Pulmoner Hipertansiyon (PH) kronik hipoksi veya kronik pulmoner hastalığın bir komplikasyonu ve prekapiller (sağ kalp kateterizasyonunda oPAB > 20 mmHg, PVR > 2 WU ve pulmoner kapiller wedge basınç \leq 15 mmHg) tip PH'dır (1). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) başta olmak üzere interstisyel akciğer hastalıkları (İAH), alveoler hipoventilasyon hastalığı, kronik hipoksi ve akciğerin gelişimsel anomalileri, kistik fibrozis en sık ilişkili akciğer hastalıklarıdır. PH prevalansı yüksek olan bir diğer durum kombine amfizem/fibrozis birlikteliğidir ve ağır PH ile seyredebilir (2,3). KOAH veya gündüz hipoventilasyonu gibi başka durumlar ile bir arada bulunmadıkça, obstrüktif uyku apnesinde (OSA) PH nadirdir. Yüksek rakımda (> 2500 m) hipoksiye bağlı PH'nin popülasyonun %5'ini etkilediği düşünülmektedir ve PH gelişimi coğrafya ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Pulmoner

langerhans hücreli histiyositozis (PLHH) ve sarkoidoz gibi diğer İAH'de de PH gelişebilir ancak bu hastalıklar multifaktöriyel sebeplerle PH gelişmesinden dolayı Grup 5 içerisinde değerlendirilmektedir (1). Lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM) ise yeni kılavuzda Grup 3'te sınıflandırılmıştır. Solunum fonksiyon testleri (SFT), 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve EKO sonuçları ile değerlendirilen 105 LAM hastasının 6'sında (%5.7) prekapiller PH saptanması ve hiçbirinde PAB'in 30'un üzerinde olmaması, hastalarda PH'nin SFT değişikliği ve parankimal tutulum ile ilişkili olması bu hastalarda oluşan PH'nin Grup 3'te değerlendirilmesini öngörmüştür (4). Güncel Grup 3 PH alt grupları Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Grup 3 PH, PH'nin ikinci en sık grubudur ve her geçen gün insidans ve prevalansı artmaktadır. Parankimal bir akciğer hastalığının komplikasyonu olarak PH'si olan hastalar diğer PH gruplarıyla kıyaslandığında artmış morbidite ve mortalite ile en kötü sağkalıma

Tablo 1. Grup 3 PH: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi ile ilişkili PH sınıflandırması.

3.1	Obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizem
3.2	Restriktif akciğer hastalığı
3.3	Karma restriktif/obstrüktif paternli akciğer hastalığı
3.4	Hipoventilasyon sendromları
3.5	Akciğer hastalığı olmaksızın hipoksi (örneğin; yüksek irtifa)
3.6	Gelişimsel akciğer bozuklukları

sahiptirler (5). Bu grupta erkek cinsiyet daha fazladır ve hastalar daha ileri yaşta. Hastaların kötü prognoza sahip olmalarının bir sebebi de ileri yaş olarak düşünülmektedir (6-8).

Hem KOAH hem de İAH ile ilişkili PH hastalarında daha kötü prognozu öngörmek için PVR'nin > 5WU olması daha iyi bir eşik olarak gösterilmiş, Grup 3 PH PVR'ye göre ağır (PVR > 5 WU) ve ağır olmayan (PVR ≤ 5 WU) olmak üzere iki grupta sınıflandırılmıştır (9,10).

Ağır KOAH ve İAH'de hafif PH yaygın iken, şiddetli PH ağır KOAH'lı olguların %1-5'inde ve İAH'lı hastaların < %10'unda meydana gelir. Obezite hipoventilasyon sendromuna ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Ancak hafif PH bile akciğer hastalıklarında semptomları ve sağkalımı olumsuz etkiler ve artan hastaneye yatış ile ilişkilidir (1).

FİZYOPATOLOJİ

Kronik akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyonun nedeni multifaktöriyeldir; periferik pulmoner damarların kaybını, kronik veya tekrarlayan hipoksiyi ve değişen vasküler/inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu içerir. Ancak en önemlisi kronik veya tekrarlayan hipoksinin neden olduğu vasküler remodelling olarak görülmektedir. Kronik hipoksi küçük pulmoner arterlerin intimasında düz kas hücrelerinin longitudinal proliferasyonu ile birlikte pulmoner arterlerin mükülarizasyonunu tetiklemektedir. İntimal düz kas hücrelerinde artış ile birlikte küçük mükülar arterlerde mediyal kalınlaşmalar ve damar duvarlarında fibrinoid nekrozlar içeren pulmoner vasküler remodelling gelişmektedir. Ayrıca, kronik akciğer hastalıklarında C-reaktif protein, tümör nekroz faktörü-alfa, transforming büyüme faktörü-beta ve vasküler endotelial büyüme faktörü dahil olmak üzere çeşitli vasküler ve inflamatuvar mediatörlerin anormal ekspresyonunun da PH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (11). Fibrozis alanla-

rında vasküler obliterasyon, kollajen birikimine ve vasküler yeniden şekillenmeye yol açan epitel hasarı IPF hastalarında PH gelişiminde patogeneze rol oynamaktadır. Fibroblastlar, endotelial hücre apoptozunu uyaran ve vazokonstriktörlerin (tromboksan A2, anjiyotensin II ve endotelin) salınmasına yol açan TGF-beta gibi araçlar üretir. Bazı endotel hücreleri apoptoza direnç geliştirir ve pleksiform lezyonların oluşumunu tetikleyebilir (2).

EPİDEMİYOLOJİ

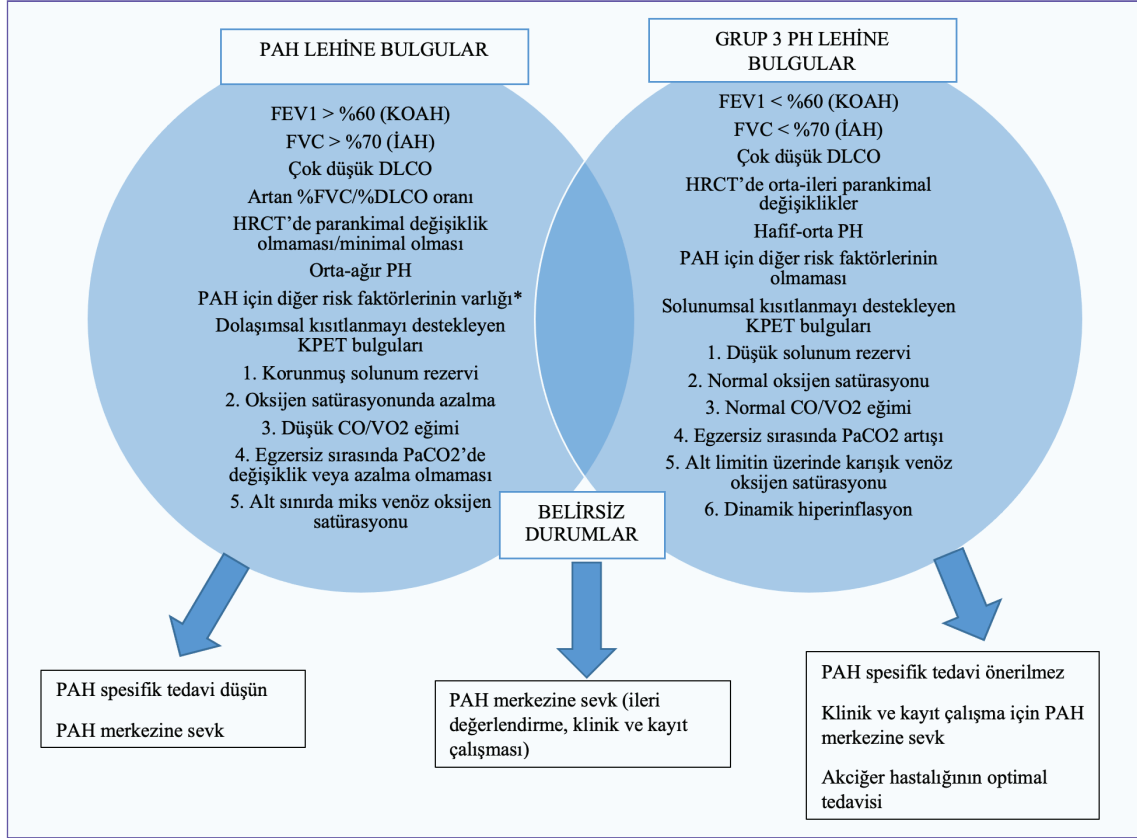
KOAH ve İAH, sıklıkla PH gelişen kronik akciğer hastalığı hastalarının iki büyük alt grubudur. KOAH'ta PH prevalansı PH'yi tanımlamak için kullanılan tanı kriterlerine ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak %23 ile %91 arasında değişmektedir (12). Kronik solunum yetmezliği olan, akciğer hacmi azaltma cerrahisi veya akciğer transplantasyonu (LTx) için aday olan ilerlemiş KOAH'lı hastaların %1-5'i > 35-40 mmHg oPAB'ye sahiptir (13,14). LVRS veya LTx'den önce sağ kalp kate-terizasyonu uygulanan şiddetli KOAH'lı 205 değerlendirildiği bir çalışmada PH (oPAB > 25 mm Hg) %50,2 oranında tespit edilmiştir. Hastaların orta derecede PH (oPAB, 35 ila 45 mm Hg) %9,8'sinde ve şiddetli PH (oPAB > 45 mmHg) %3,7'sinde kaydedilmiştir (15).

Hafif PH, ilerlemiş parankimal ve İAH'de de yaygındır. İAH'nin yaygın türü olan İPF'de PH prevalans oranları ilk tanıda %8 ila 15 arasında değişirken, akciğer nakli için değerlendirmede %29-46 ve nakil sırasında %86'dır. Prevalanstaki geniş aralıklar, PH tanımlarındaki heterojenliğe, tanı için kullanılan metodlara (EKO, SKK gibi), çalışmaya alınan hasta popülasyonlarındaki farklılıklara, fizyolojik özelliklere ve altta yatan akciğer hastalığının ciddiyetine bağlı olabilir (16,17). Grup 3 PH'de tanı kısıtlılıklarına rağmen retrospektif çalışmaların sonuçları üç yıllık yaşamın %44 olduğunu göstermektedir. En iyi yaşam %90 ile OSAS'da iken en kötü sonuçlar %16 ile İAH ilişkili PH'de kaydedilmiştir. Grup 3 PH'de Grup 1 PH'ye göre daha kötü klinik sonuçlar mevcuttur. Grup 1 PH hastaları arasında da minör ilişkili akciğer hastalığı olanlar daha kötü sonuçlardan muzdariptir (18).

TANI

Pulmoner parankimal hastalık ve vasküler hastalık semptomları genellikle ayırt edilemez olduğundan Grup 3 PH'yi saptamak zor olabilir ve yüksek tanılal şüphe gerektirir. PH ağırlık derecesi ile altta yatan akciğer hastalığının ağırlık derecesi arasında genellikle zayıf bir bağlantı vardır. PAH lehine, Grup 3 PH lehine bulgular ve belirsiz durumlar Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. PAH lehine, Grup 3 PH lehine bulgular ve belirsiz durumlar. * Diğer risk faktörleri arasında bağ dokusu hastalığı, portal hipertansiyon, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, grup 1 PH'ye neden olan kesin veya olası ilaçlara maruz kalma, genetik mutasyonlar, doğuştan kalp hastalığı yer alır.



Kronik akciğer hastalığının takibi sırasında yapılan tetkikler, alta yatan PH'nin teşhisine yardımcı olabilir. Solunum fonksiyon testlerinde düşük karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), elektrokardiyogramda sağ aks sapması belirtileri ve stabil seyreden akciğer hastalığının aksine yeni gelişen eforla hipoksemi veya 6DYT'de mesafe azalması, AKG'larında PaCO₂'nin düşük olması PH için uyarıcı olabilir. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) çıkan aort çapına kıyasla genişlemiş pulmoner arter (PA) çapı PH'nin bir göstergesi olmakla birlikte aynı zamanda IPF ve KOAH'ta daha yüksek mortalitenin de öngörücüsüdür. Grup 3 PH hastalarının radyolojik görünümü ile ilgili örnekler Resim 1 ve 2'de gösterilmiştir.

EKO en sık kullanılan noninvaziv tanı metodu olmakla birlikte, ileri pulmoner hastalıkta doğruluğu düşüktür, hastaların > %50'sinde TRV ölçülemez ve PAB'i olduğundan fazla tahmin etme ve PH hastalarını yanlış sınıflandırma eğilimi vardır (1). PH'den şüphelenildiğinde EKO'yu kontrastlı BT ile birleştirmek tanısal değerlendirmeye ve hastalık sınıflandırmasına yardımcı olabilir. PA genişlemesi, sağ ventrikül

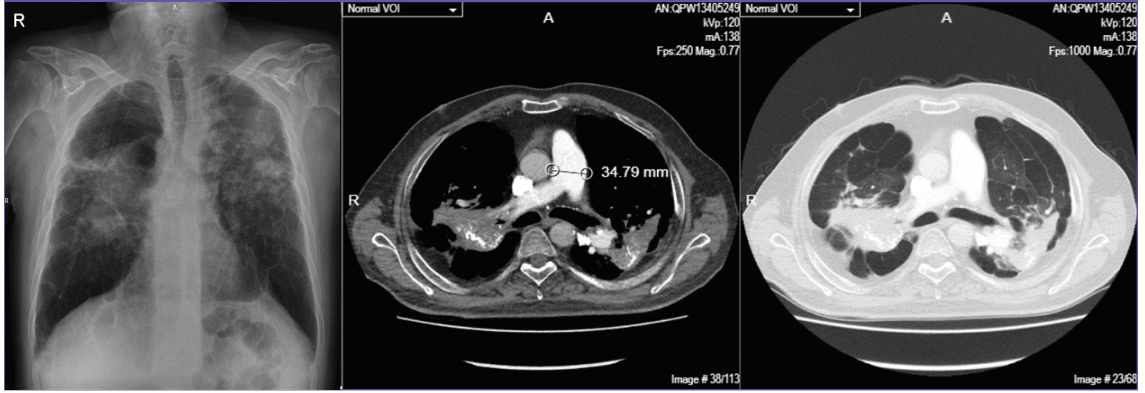
(RV) çıkış hipertrofisi ve artmış RV:LV oranı PH tanısını düşündürülebilir. Alevlenmeler PAB'yi önemli ölçüde yükseltebileceğinden, hasta klinik olarak stabil olduğunda değerlendirmeler yapılmalı veya tekrarlanmalıdır (1,19,20). Akciğer hastalığında şüphelenilen PH'yi değerlendirmede dikkat edilmesi gereken durumlar ve yapılabilecek değerlendirmeler Tablo 2'de gösterilmiştir (21).

SKK Grup 3 PH'nin tanısında da altın standarttır. Ancak bu hasta grubunda PAH spesifik ilaçların kullanımına dair yeterli kanıt olmadığından tedavi verilmeyeceği ve alta yatan bir PH tanısında çeşitli invaziv olmayan araçlar olduğundan uygulanması konusunda öneriler sınırlı kalmaktadır.

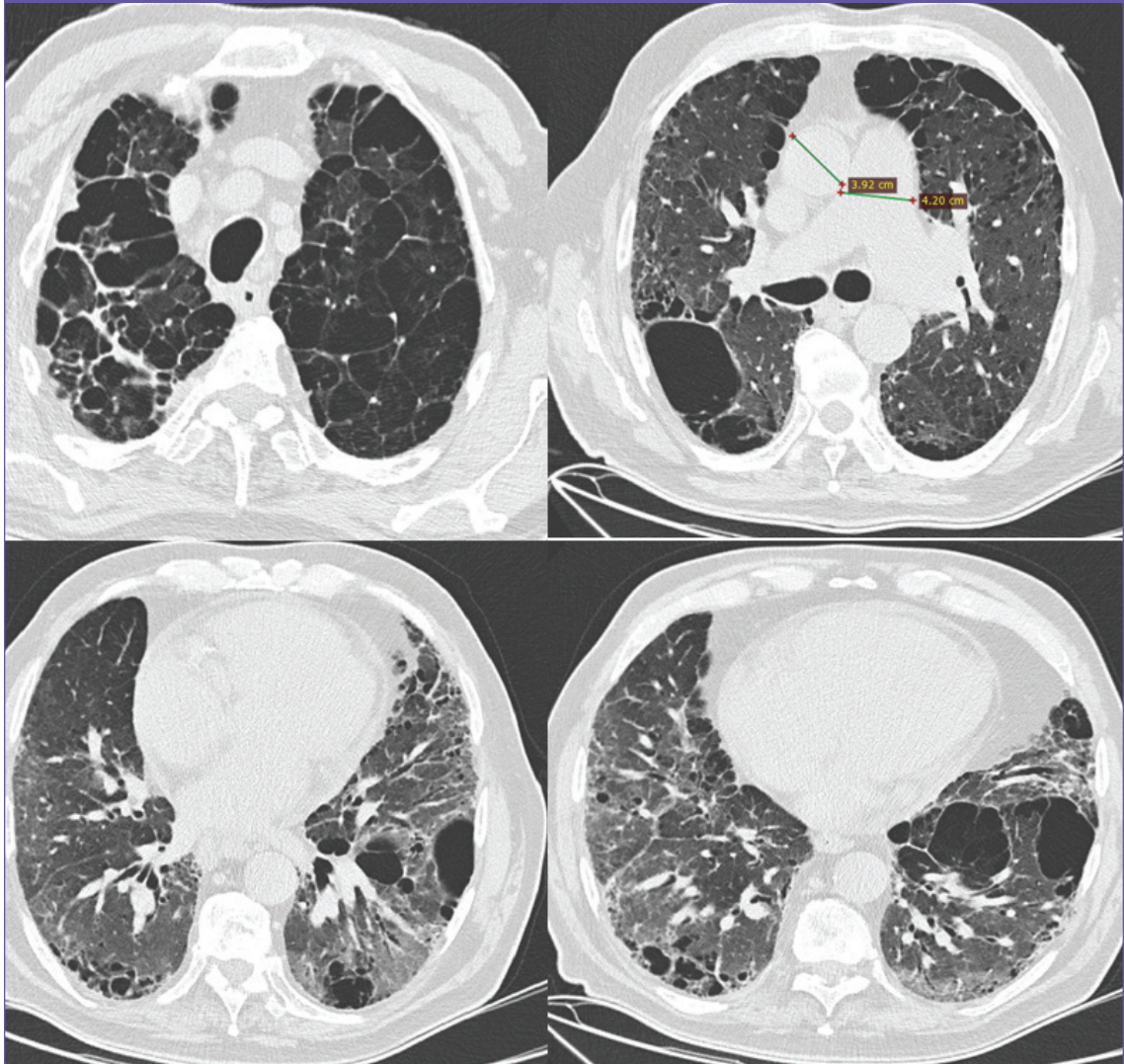
SKK şu durumlarda düşünülebilir (14);

1. Akciğer transplantasyonu ve akciğer hacmi azaltma cerrahisi için düşünülen seçilmiş hastalar,
2. PAH veya KTEPH şüphesi varsa,
3. Hastalığın fenotiplendirilmesi,
4. Terapötik müdahalelerin değerlendirilmesinde.

Resim 1. Kırkdokuz yaşında, silikozis hastasının Toraks BT anjiyografisinde pulmoner arter çapında artış gözlenmektedir.



Resim 2. Yetmişbeş yaşında, kombine amfizem fibrozis tanılı hastada PA:aort çapı oranının > 0.9 olduğu ve perikardiyal effüzyonu gözlenmektedir. Hastanın EKO'sunda EF: %60, sPAB:75 mmHg olarak raporlanmıştır. Bu grup hastada PH bulguları ve perikardiyal effüzyon aynı zamanda kötü prognozun göstergesidir.



Tablo 2. Akciğer hastalığında şüphelenilen PH'yi değerlendirmede dikkat edilmesi gereken durumlar ve yapılabilecek değerlendirmeler (21).

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) veya sol kalp yetmezliği için risk faktörlerinin varlığı ve yokluğunun değerlendirilmesi
2. Egzersiz sırasında hızlı desatürasyon veya 6 DYT mesafesinde ciddi azalma ve kötüleşme
3. Korunmuş akciğer hacimlerine karşılık kötüleşen DLCO değeri veya DLCO'nun <%30 olması
4. Artan NT-proBNP seviyesi, EKG'de sağ aks sapması bulgularının varlığı
5. EKO'da RV sistolik basıncının > 45 olması, RV dilatasyonu, azalmış TAPSE ve üç boyutlu EKO'da azalmış RV ejeksiyon fraksiyonu
6. Kontrastlı toraks BT'de artmış pulmoner arter:aort çapı oranı (>0.9) ve artan RV:LV oranı (> 1)
7. SPECT veya V/Q akciğer taraması (akciğer hastalığı olan hastalarda eşleşen V/Q kusurları bulunabilir, dikkat edilmelidir)
8. Seçilmiş vakalarda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ihtiyacını değerlendirmek için kardiyak MRI ile kesitsel görüntüleme
9. Kardiyopulmoner egzersiz testi, akciğer hastalığında PH olan hastaları belirlemede klinik kullanımına ilişkin veriler sınırlı olmasına rağmen, ventilasyon veya kardiyak sınırlamayı değerlendirmede yardımcı olabilir.

TEDAVİ

Grup 3 PH'ye yönelik terapötik yaklaşım, gerektiğinde uzun süreli oksijen tedavisi, non-invaziv ventilasyon ve pulmoner rehabilitasyon programları da dahil olmak üzere altta yatan akciğer hastalığının tedavisini optimize etmekle başlar. Grup 3 PH hastalarında ve PAH hastalarında vasküler remodelling ve benzer prekapiller hemodinamikler, Grup 3 PH'de PAH tedavilerinin kullanımına ilgiyi artırmıştır. Ancak PAH spesifik tedavilerin Grup 3 PH'de kullanımı için etkili olduklarını destekleyecek kanıtlar henüz yeterli değildir. Ayrıca, PAH tedavilerinin akciğerin iyi havalanmayan bölgelerinde vazodilatasyonu indükleyerek ventilasyon perfüzyon uyumunu kötüleştirilebileceği ve arteriyel hipoksemiye daha da kötüleştirilebileceği endişesi vardır. Bu nedenle, tedavi kararları bu tedavilerin kullanımında veya klinik araştırmalar bağlamında geniş deneyime sahip uzmanlaşmış PH sevk merkezlerinde dikkatle değerlendirilmelidir (Şekil 1) (2,22).

KOAH İlişkili PH'de PAH Spesifik Tedavi Çalışmaları

KOAH veya amfizem ile ilişkili PH hastalarında PAH için onaylanmış ilaçları değerlendiren çalışmalar ilişkili sonuçlar vermiştir ve çoğunlukla küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle sınırlıdır.

Endotelin reseptör antagonisti olan Bosentan (günde iki kez 125 mg) şiddetli veya çok şiddetli KOAH'lı (FEV₁ 0.92 ± 0.27 L) 30 hasta üzerinde yapılan çift-kör, randomize bir çalışmada değerlendirilmiştir. İstirahatta EKO ile ölçülen sPAB median 32 (min: 29-max: 38) mmHg olarak hafif PH'li hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bosentan grubunda olan 20

hastadan 6'sı, çalışma bitiminden önce olumsuz yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmış, çalışma egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme olmamasının yanı sıra gaz değişiminde de bozulma ile negatif sonuçlanmıştır (23). Ancak 32 KOAH-PH'li hastayı içeren 18 ay süren başka bir çalışmada ise günde iki kez 125 mg bosentan tedavisi ile oPAB, PVR (pulmoner vasküler direnç) ve 6DYT sonuçlarında iyileşme izlenmiştir (24).

PDE-5'i olan sildenafilin akut hemodinamik etkilerini değerlendiren bir doz karşılaştırma çalışmasında, istirahat ve egzersiz sırasında oPAB'de önemli bir azalma gösterilmiş ancak hastalarda istirahat anında gaz değişiminde bozulma meydana gelmiştir (25). Başka bir randomize kontrollü pulmoner rehabilitasyona eklenen sildenafil denemesi de şiddetli PH'si olmayan KOAH hastalarında egzersiz toleransında iyileşme göstermemiştir (26). SPHERIC-1 çalışması, hafif-orta KOAH (sildenafil grubunda FEV₁ %54 ± %22)'lı SKK ile PH tanısı alan 28 hastada (18 hasta Sildenafil/10 hasta plasebo) yapılan çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır ve 16 haftanın sonunda sildenafil grubunda (günde üç kez 20 mg), kardiyak indeks, atım hacmi, MMRC skoru, BODE indeksi ve yaşam kalitesinde iyileşme ile PVR'de azalma görülmüştür. Sildenafil ile gaz değişimi ve hipoksemi üzerine hiçbir zararlı etki kaydedilmemiştir (27).

KOAH (ortalama FEV₁ %41 ± 14) ve PH (EKO'da RVSP 42±9 mmHg) olan 120 hastada günde 10 mg tadalafil ile yapılan çift kör, randomize ve plasebo kontrollü (60 hasta tadalafil/60 hasta plasebo) bir çalışmada, EKO'da sağ kalp hemodinamisinde küçük

iyileşmeler tanımlansa da egzersiz kapasitesinde, 6 DYT veya BNP'de ve yaşam kalitesinde iyileşme gösterilememiştir. Oniki haftalık çalışmanın sonunda SpO₂'de de anlamlı bir fark saptanmamıştır. Dispepsi ve baş ağrısı tadalafil grubunda daha fazla gözlenmiştir. Tadalafil grubunda iki hastada yüzde flushing görülmüş ve bir hasta bu nedenle çalışmadan ayrılmıştır (28).

Yakın zamanlı COMPERA verilerinden elde edilen çalışmanın sonuçları, başlangıçta daha yüksek morbiditeye rağmen, KOAH-PH'li hastaların, İPAH'lı hastalar kadar PAH ilaçlarından yararlanma olasılığının neredeyse olabileceğini düşündürmüştür (29). Ancak büyük randomize çalışmaların yokluğu, var olan kanıtların KOAH-PH hastalarında PAH için onaylanmış ilaçların genel kullanımını desteklemek için yetersizliği sebebiyle güncel kılavuz bireysel karar verme için bu hastaların PH merkezlerine sevk edilmesini önermektedir (1). KOAH'lı hastalarda tedavi öncesi PH'nin ne kadar kötü olması gerektiği ve PH tedavisinin sonuçsuz kalması için KOAH'ın ne kadar şiddetli olması gerektiği sorularının cevaplanması en çok fayda görebilecek hastaların belirlenmesi için çalışmaların odak noktalarından biri olmalıdır (30).

İAH ile İlişkili PH'de PAH Spesifik Tedavi Çalışmaları

İPF hastalarında bir ERA olan ambrisentan'ın etkinliğinin değerlendirildiği ARTEMIS-IPF çalışması sırasında; hastaların hastalık hızının ve hastaneye yatma sıklığının artması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (31). Bu grupta macitentan ile yapılan çalışmanın olumsuz sonuçları ile bu ilaç da İAH ilişkili PH'de önerilmemektedir (32). Dual endotelin-1 reseptör antagonisti bosentan'ın PH ve fibrotik İİP'li hastalarda kullanımını araştıran çalışmada, 16 hafta boyunca bosentan ve plasebo grupları arasında invaziv pulmoner hemodinamik, fonksiyonel kapasite veya semptomlarda hiçbir fark gözlenmemiştir bu nedenle İİP-PA'li hastalarda bosentan kullanımı da desteklenmemektedir (33). İİP'li hastalarda riociguat'ın 6DYM üzerindeki etkisinin değerlendirildiği RISE-IIP çalışması, riociguat grubunda artan mortalite ve ciddi advers olay riskini gösteren ara sonuçlara dayanarak erken sonlandırılmış ve riociguatın IIP-PH hastalarında kullanımı yasaklanmıştır (34).

Sistemik ilaçların Grup 3 PH'de olumsuz etkilerinin potansiyel bir nedeni, vazodilatörlerin sistemik olarak uygulandığında hasarlı akciğer alanlarında V/P (ventilasyon/perfüzyon) uyumsuzluğunun indüklenmesi veya şiddetlenmesi olabilir. İnhalasyon ajanlarının kan akışını

tercihen en iyi havalandırılan akciğer ünitelerine yönlendirme avantajına sahip olması ve böylece V/P uyumsuzluğu riskini azaltabileceği düşünülmektedir (35). Grup 3 PH hastalarında spesifik inhalasyon tedavisi ile ilgili INCREASE çalışması bu düşüncüyü destekleyici umut verici sonuçlar ile yayınlanmıştır. İAH'ya bağlı PH'de inhale treprostininin güvenliğini ve etkinliğini araştıran bu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmasına kayıttan önceki bir yıl içinde sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı konan olgular dahil edilmiştir. Üçüzyirmialtı hastaya 16 hafta boyunca günde dört defa 1:1 olacak şekilde treprostinin (hedef doz 72 µr) ve plasebo inhalasyon tedavisi verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası 16. hafta sonunda gruplar arasındaki 6 dakika yürüme mesafesindeki (6DYM) değişiklik olarak belirlenmiş ve inhale treprostinin grubunda 31 metre artmıştır; İkincil sonlanım noktaları olan N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptitteki (NT-proBNP) değişiklik ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede de iyileşme raporlanmıştır (36).

INCREASE çalışmasından elde edilen bulgulara dayanarak yeni yayınlanan ERS/ESC rehberi inhale treprostini tedavide önermektedir, ancak özellikle uzun vadeli sonuçlar konusunda daha fazla veriye ihtiyaç olduğu da belirtilmektedir. Şiddetli PH ve/veya şiddetli RV disfonksiyonu olan hastalar dikkatli değerlendirmek, RKC'lere girişini kolaylaştırmak ve PAH tedavilerini bireysel olarak değerlendirmek için bir PH merkezine yönlendirilmelidir (1).

KAYNAKLAR

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022;2200879.
2. Shiolen AM, Ruopp NF. Group 3 Pulmonary Hypertension: A Review of Diagnostics and Clinical Trials. *Clin Chest Med*. 2021 Mar;42(1):59-70.
3. McGettrick M, Peacock A. Group 3 pulmonary hypertension: Challenges and opportunities. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020 Apr 30;2020(1):e202006.
4. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 20;12(1):74.
5. Singh N, Dorfmueller P, Shlobin OA, Ventetuolo CE. Group 3 Pulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. *Circ Res*. 2022 Apr 29;130(9):1404-1422.
6. Awerbach JD, Stackhouse KA, Lee J, et al. Outcomes of lung disease-associated pulmonary hypertension and impact of elevated pulmonary vascular resistance. *Respir Med*. 2019 Apr;150:126-130.

7. Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:1435–1444.
8. Chebib N, Mornex JF, Traclet J, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: comparison to other pulmonary hypertension groups. *Pulm Circ*. 2018 Apr-Jun;8(2):2045894018775056.
9. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021;58:2100944.
10. Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021;58:2101483.
11. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3):413-33.
12. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaró J, et al. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2021 Apr 29;30(160):200321.
13. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41: 1292–1301.
14. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019;53:1801914.
15. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005 May;127(5):1531-1536.
16. Heresi GA, Dean BB, Castillo H, et al. Identifying Patients with Group 3 Pulmonary Hypertension Associated with COPD or ILD Using an Administrative Claims Database. *Lung*. 2022 Apr;200(2):187-203.
17. Rahaghi FF, Kolaitis NA, Adegunsoye A, et al. Screening Strategies for Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Disease: A Multidisciplinary Delphi Study. *Chest*. 2022 Jul;162(1):145-155.
18. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:957-967.
19. Chin M, Johns C, Currie BJ, et al. Pulmonary artery size in interstitial lung disease and pulmonary hypertension: association with interstitial lung disease severity and diagnostic utility. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:53.
20. Kiely DG, Levin D, Hassoun P, et al. Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ* 2019;9:2045894019841990.
21. King CS, Shlobin OA. The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Dilemmas in Diagnosis and the Conundrum of Treatment. *Chest*. 2020 Oct;158(4):1651-1664.
22. Sugarman J, Weatherald J. Management of Pulmonary Hypertension Due to Chronic Lung Disease. *Methodist Deba-key Cardiovasc J*. 2021 July 1; 17(2): 124-133
23. 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.
24. Valerio G, Bracciale P, Grazia DA. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 15–21.
25. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Feb 1;181(3):270-8.
26. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013 Oct;42(4):982-92.
27. Vitulo, P.; Stanziola, A.; Confalonieri, M.; et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J. Heart Lung Transplant* 2017, 36, 166–174.
28. Goudie, A.R.; Lipworth, B.J.; Hopkinson, P.J.; et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med*. 2014, 2, 293–300.
29. Vizza CD, Hoepfer MM, Huscher D, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With COPD: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Chest*. 2021 Aug;160(2):678-689
30. Klinger JR. Treatment of Pulmonary Hypertension Associated With COPD: Time for Another Look? *Chest*. 2021 Aug;160(2):409-410.
31. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. ARTEMIS-IPF Investigators*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):641-9.
32. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1622-32.
33. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul 15;190(2):208-17.
34. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): A randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):780-790.
35. Behr J. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension in the Context of Interstitial Lung Disease: A Success, Finally. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jan 15;205(2):144-145.
36. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):325-334.