



## Pulmonale Hypertonie

**C. Apitz (Ulm), R. Kozlik-Feldmann (Hamburg), H. Kaemmerer (München),  
M. Gorenflo (Heidelberg), A. Lammers (Münster)**

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und  
Angeborene Herzfehler e.V. am 29.04.2020

**Geltungsbereich:** Pulmonale Hypertonie des gesamten Kindes- und Jugendalters  
bis ins junge Erwachsenenalter

### 1. Definition – Klassifikation – Basisinformationen

#### 1.1. Definition

Pulmonale Hypertonie (PH) war bislang gemäß internationaler Leitlinien definiert als eine Erhöhung des invasiv gemessenen pulmonal-arteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf  $\geq 25$  mmHg in Ruhe. Auf dem 6. Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie (WSPH) 2018 in Nizza wurde eine neue Definition der PH vorgeschlagen, die eine Senkung der Obergrenze des normalen mPAP von 24 auf 20 mmHg beinhaltet (1). Hintergrund für diese Änderung ist, dass Registerstudien bei erwachsenen PH-Patienten bereits in diesem Druckbereich eine erhöhte Mortalität gezeigt haben. Aus Gründen der Einheitlichkeit wurde diese neue PH-Definition (mPAP  $> 20$  mmHg) auch von der pädiatrischen „Task Force“ des WSPH 2018 übernommen (2). Nach dem jetzigen Kenntnisstand ergeben sich dadurch im Kindesalter allerdings bei Patienten mit pulmonalen Mitteldrücken von 21-24 mmHg nicht notwendigerweise Therapiekonsequenzen (3). Die vorhandene Evidenzlage und Erfahrung bisheriger

Studien basiert auf Daten, die ausschließlich Patienten nach den Kriterien der alten Definition der PH eingeschlossen haben (mPAP  $\geq$  25 mmHg).

<b>Tabelle 1: Aktualisierte hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie im Kindesalter</b>	
Pulmonale Hypertonie (PH)	➤ mPAP > 20 mmHg bei Kindern im Alter >3 Monate
Präkapilläre PH (z.B. PAH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mPAP &gt; 20 mmHg</li> <li>• PAWP oder LVEDP <math>\leq</math> 15 mmHg</li> <li>• PVR Index <math>\geq</math> 3 WU x m<sup>2</sup></li> <li>• (diastolischer TPG <math>\geq</math> 7 mmHg als zusätzliches Kriterium)</li> </ul>
Isolierte postkapilläre PH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mPAP &gt; 20 mmHg</li> <li>• PAWP oder LVEDP &gt; 15 mmHg</li> <li>• PVR Index &lt; 3 WU x m<sup>2</sup></li> </ul>
Kombinierte prä- und postkapilläre PH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mPAP &gt; 20 mmHg</li> <li>• PAWP oder LVEDP &gt; 15 mmHg</li> <li>• PVR Index <math>\geq</math> 3 WU x m<sup>2</sup></li> </ul>
Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mPAP &gt; 20 mmHg</li> <li>• PAWP oder LVEDP <math>\leq</math> 15 mmHg</li> <li>• PVR Index <math>\geq</math> 3 WU x m<sup>2</sup></li> </ul>
Pulmonal-hypertensive Gefäßerkrankung (PHVD)	<p>Angeborene Herzfehler mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zweikammer-Zirkulation: mPAP &gt; 20 mmHg <b>und</b> PVR Index <math>\geq</math> 3 WU x m<sup>2</sup></li> <li>➤ univentrikulärer Palliation (z.B. Fontan-Kreislauf): TPG &gt; 6 mmHg <b>oder</b> PVR Index &gt; 3 WU x m<sup>2</sup></li> </ul>

Abkürzungen: LVEDP=Linksventrikulärer enddiastolischer Druck; mPAP=mittlerer Pulmonalarteriendruck; PAH=Pulmonal arterielle Hypertonie; PAP=Pulmonalarteriendruck, PAWP=Pulmonalarterienverschlussdruck. PH= Pulmonale Hypertonie; PHVD=Pulmonalhypertensive Gefäßerkrankung; PVR=Pulmonalvaskulärer Widerstand; TPG=Transpulmonaler Druckgradient; WU=Wood Einheiten\* (\*traditionelle Messeinheit von Gefäßwiderständen)

## 1.2. Klassifikation

Tabelle 2 zeigt die aktualisierte klinische Klassifikation aller pulmonaler Hypertonie-Formen (PH). Die Zuordnung der für das Kindesalter relevantesten Diagnosen wurde (fett markiert) hervorgehoben.

<b>Tabelle 2: Aktualisierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie</b>	
<b>1 Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)</b>	
<b>1.1. Idiopathische PAH</b>	
<b>1.2. Hereditäre PAH</b>	
1.3. Medikamenten- oder Toxin-induzierte PAH	
1.4. PAH assoziiert mit:	
1.4.1 Bindegewebserkrankungen	
1.4.2 HIV Infektion	
1.4.3 Pfortaderhochdruck	
<b>1.4.4 Angeborenen Herzfehlern</b>	
1.4.5 Schistosomiasis	
<b>1.5. PAH mit gutem Langzeit-Ansprechen auf Calcium-Kanal-Blocker</b>	
1.6. PAH mit offensichtlichen Hinweisen auf eine pulmonalvenöse/kapilläre Beteiligung (PVOD= pulmonale veno-okklusive Erkrankung / PCH= Pulmonale kapilläre Hämangiomatose)	
<b>1.7. Persistierende PH des Neugeborenen (PPHN)</b>	
<b>2 PH bei Linksherzerkrankungen</b>	
2.1 PH bei Herzversagen mit erhaltener linksventrikulärer Auswurfraction (LVEF)	
2.2 PH bei Herzversagen mit reduzierter LVEF	
2.3 Erkrankungen der linkseitigen Herzklappen	
<b>2.4 Angeborene/erworbene kardiovaskuläre Anomalien, die zu einer postkapillären PH führen</b>	
<b>3 PH infolge Lungenerkrankung und/oder Hypoxie</b>	
3.1 Obstruktive Lungenerkrankung	
3.2 Restriktive Lungenerkrankung	
3.3 Andere Lungenerkrankung mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster	
3.4 Hypoxie ohne Lungenerkrankung	
<b>3.5 Entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen</b>	
4 PH infolge von Obstruktionen der Lungenarterien	
4.1 Chronische thromboembolische PH	
4.2 Andere pulmonalarterielle Obstruktionen	
<b>5 PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus</b>	
5.1 Hämatologische Erkrankungen	
5.2 Systemische und metabolische Erkrankungen	
5.3 Andere	
<b>5.4 Komplexe angeborene Herzfehler</b>	

Die PAH bei angeborenen Herzfehlern wird in der Regel durch kongenitale systemisch-pulmonale Shunts verursacht, die in Tabelle 3 klassifiziert sind (4).

<b>Tabelle 3: Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern (modifiziert nach 4)</b>		
<b>PAH-AHF-Gruppe</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Definition</b>
1	Eisenmenger-Syndrom	Herz /Gefäßanomalien mit initialem systemisch-pulmonalen Blutfluss („Links-Rechts-Shunt“), bei denen im Verlauf der Erkrankung der PVR stark ansteigt und es konsekutiv zunächst zu einem bidirektionalen Shunt oder zur vollständigen Shuntumkehr (Blutfluss vom Lungen- zum Systemkreislauf- „Rechts-Links-Shunt“) kommt. Klinisch ist das Syndrom gekennzeichnet durch eine Zyanose, eine sekundäre Erythrozytose und eine zyanosebedingte Multiorganbeteiligung.
2	PAH bei Links-Rechts-Shunt - korrigierbar (chirurgisch oder interventionell) - nicht korrigierbar	Mittelgroße bis große Defekte mit gering- bis mittelgradigem systemisch-pulmonalen Blutfluss, aber ohne Zyanose unter Ruhebedingungen
3	PAH, zufällig mit einem AHF assoziiert	Der angeborene Herzfehler ist nicht Ursache der PAH. Es besteht ein deutlich überhöhter PVR in Gegenwart <i>kleiner</i> angeborener Defekte, die <i>nicht</i> primär für die Entwicklung des überhöhten PVR verantwortlich sind. Das klinische Bild ähnelt stark einer idiopathischen PAH. Ein Defektverschluss ist kontraindiziert.*
4	PAH nach AHF-Korrektur	Nach operativer Korrektur des AHF persistierende oder innerhalb von Monaten oder Jahren wiederkehrende pulmonalarterielle Hypertonie ohne hämodynamisch relevante Re-/Restshunts

\*(Cave: Der gemessene Diameter kennzeichnet nicht immer die hämodynamische Relevanz des Vitiums. Zur exakteren Beurteilung der Shunthämodynamik müssen Druckgradienten, Shuntgröße und -richtung sowie das Verhältnis von Lungenblut- und Systemblutfluss [Qp/Qs] Berücksichtigung finden)

## 2. Methodik

Die Konsensfindung in der Leitlinienkommission erfolgte nach eingehender Literaturrecherche in einem zweistufigen Delphi-Verfahren:

1. schriftlich per E-Mail Umlauf
2. mündliche Konsentierung im strukturierten Gruppenprozess

Handlungsempfehlungen wurden soweit möglich in vier Empfehlungsgrade eingeteilt.

<b>Tabelle 4: Empfehlungsgrade für die Handlungsempfehlungen</b>		
<b>Formulierung</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Farbliche Markierung</b>
Soll	Starke Empfehlung	Grün
Sollte	Empfehlung	Gelb
Kann erwogen werden	Empfehlung offen	Grau
Soll nicht / sollte nicht	Nicht empfohlen	Rot

#### **Abkürzungsverzeichnis:**

AHF = angeborener Herzfehler

ALK-1 = Activin receptor-like kinase 1

ANA = antinuclear antibody

anti-dsDNA = antibody to double-stranded DNA antigen

anti-Sm = antibody to Sm nuclear antigen

AVT = Testung der akuten pulmonalvaskulären Gefäßreagibilität

BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor-2

BNP = Brain Natriuretic Peptide

BREATHE5 = Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5

CTEPH = chronisch thrombembolische Pulmonale Hypertonie

COMPERA = Internationales, prospektives Register zur Erfassung der Initial- und Dauertherapie von Patienten mit Pulmonaler Hypertonie

DPG = diastolischer Druckgradient

ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung

EKG = Elektrokardiogramm

EMA = European Medicines Agency

ERA = Endothelin-Rezeptor-Antagonist

FDA = US Food and Drug Administration

HIV = Humanes Immundefizienz-Virus

HPAH = Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie

HR-CT = High-resolution Computertomographie

HZV = Herzzeitvolumen

IPAH = Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie

IV = intravenös

IVS = interventrikuläres Septum  
LPA = linke Pulmonalarterie  
LVEDP = Linksventrikulärer enddiastolischer Druck  
LVEI = Links-ventrikulärer Exzentrizitätsindex  
LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  
MAESTRO = Macitentan in Eisenmenger Syndrome to Restore Exercise Capacity  
Mio = Million  
mLAP = mittlerer linksatrialer Druck  
mmHg = Millimeter Quecksilbersäule  
MRT = Magnetresonanztomographie  
mPAP = mittlerer Pulmonalarteriendruck  
NOAK = neue orale Antikoagulantien  
PAH = Pulmonal-arterielle Hypertonie  
PAH-AHF = herzfehlerassoziierte PAH  
PAP = Pulmonalarteriendruck  
PAWP = Pulmonalarterienverschlussdruck  
PCH = Pulmonale kapilläre Hämangiomatose  
PDE-5 = Phosphodiesterase-5  
PH = Pulmonale Hypertonie  
PHVD = Pulmonalhypertensive Gefäßerkrankung  
PPHN = Persistierende PH des Neugeborenen  
PTLD = post-transplant-lymphoproliferative Erkrankung  
PVOD = pulmonale veno-okklusive Erkrankung  
PVR = Pulmonal-vaskulärer Widerstand  
PVRI = Körperoberflächenindizierter pulmonalarterieller Gefäßwiderstand  
PVR/SVR = Verhältnis des pulmonalen zum systemischen Perfusionswiderstands  
Qp/Qs = Verhältnis von Lungenblut- und Systemblutfluss  
RAP = rechtsatrialer Druck  
REVEAL = Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management  
SC = subkutan  
SNP = Einzel-Nukleotid Polymorphismen  
STARTS = Study investigating Sildenafil in Treatment-Naive Children, Aged 1 to 17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension  
TAPSE = systolische Exkursion des Trikuspidalklappenanusulus  
TOPP = Tracking Outcomes in Pediatric Pulmonary Hypertension Registry  
TPG = Transpulmonaler Druckgradient  
VQ-Szintigraphie = Ventilations-Perfusions-Szintigraphie  
WHO = World Health Organisation  
WSPH = Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie  
WU = Wood Einheiten

### 3. Epidemiologie

Die exakte Häufigkeit der IPAH/ HPAH bei Kindern und Erwachsenen ist nicht bekannt. Schätzungen europäischer Studien gehen von einer Inzidenz von 0,48/ 1 Mio. Kinder pro Jahr aus, die Prävalenz der IPAH/ HPAH wird auf etwa 2-2,2 Fälle/1 Mio. Kinder geschätzt (5-9). Wie bei Erwachsenen mit IPAH/ HPAH ist das weibliche Geschlecht mit einer Relation von ca. 1,7:1 häufiger betroffen (6,7). Haworth und Mitarbeiter gaben das Verhältnis von an herzfehlerassoziierter PAH (PAH-AHF) erkrankten Kindern zur Anzahl von an IPAH erkrankten Kindern für das Vereinigte Königreich mit etwa 1:0,9 an (10).

#### **4. Histopathologie, Pathophysiologie, Hämodynamik**

Alle in Gruppe I (Tabelle 1) zusammengefassten Formen der PH zeigen ein ähnliches Spektrum histopathologischer Veränderungen:

- a) Verdickung der Tunica media der Gefäßwand und Dilatation der präazinären Pulmonalarterien,
- b) zelluläre Intimaproliferation,
- c) Ausbildung von lokalen Thrombosen,
- d) Intimaproliferation und -fibrose und
- e) plexiforme Läsionen, die als Umgehungskreisläufe (Plexus) durch Vasa vasorum bei fibrotisch verschlossenen Pulmonalarterien ausgebildet werden (11).

Alle pathologischen Veränderungen können gleichzeitig vorkommen. Die histologische Bewertung erfolgt daher nicht in einer Gradeinteilung, sondern deskriptiv qualitativ (11).

Pathophysiologisch liegt der PH Gruppe I eine endotheliale Dysfunktion zugrunde, welche eine Schlüsselrolle bei der Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen sowie der abnormen Apoptose zu haben scheint (12). Die PH hat eine genetische Komponente mit bedeutsamer Heterogenität sowohl in der Penetranz als auch der Expression und Entwicklung des klinischen Phänotyps bei Trägern der Genmutation (13-16). Mutationen wie beispielsweise die des "bone morphogenetic protein receptor-2" (BMPR2) (13-15) und Einzel-Nukleotid Polymorphismen (SNPs) für Ionen-Kanäle und Transporter-Gene prädisponieren zur Entstehung einer PH. Bei Kindern besteht eine bedeutsame genetische Heterogenität für die PH, was in Mutationen des BMPR2, Mutationen im ALK-1 und des Endoglin gezeigt werden konnte (17). Mutationen des BMPR2 Proteins wurden bei etwa 50–70% der hereditären PH-Patienten und bei 10-40% der sporadischen IPAH-Patienten

beobachtet (**18**). Darüber hinaus gibt es erste klinische Korrelationen des genetischen Phänotyps mit dem Präsentationsmuster betroffener Patienten, sodass bei Trägern einer BMPR2 oder ALK 1-Mutation ein meist aggressiverer Verlauf der Erkrankung erwartet werden kann und BMPR2 Träger sich oftmals bereits in jüngerem Alter mit ungünstiger Hämodynamik präsentieren (**19,20**).

Bei den PH-Formen ohne Shuntverbindung auf Herz- oder Gefäßebene kann die rechtsventrikuläre Funktion die progrediente Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes im Verlauf ggf. nicht mehr kompensieren mit der Folge einer führenden Rechts- und schließlich globalen Herzinsuffizienz.

Patienten mit PH und Shunt, der auf Kosten der arteriellen Sauerstoffsättigung als Überdruckventil funktioniert, präsentieren sich in der Regel nicht mit Synkopen, selbst bei einem krisenhaften Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Ein vorhandener Rechts-Links-Shunt kann sogar bei einer pulmonalen Widerstandserhöhung ein begünstigender Faktor für das Überleben sein. Zusätzlich scheint bei der im Rahmen einer PAH und Shuntvitium meist schon von Geburt an bestehender chronischen pulmonalen Druckerhöhung eine gewisse Adaptation der rechtsventrikulären Funktion mit besserer Langzeitprognose zu bestehen als bei Patienten mit IPAH (**21**).

Bei der fortgeschrittensten Form der PAH-AHF, dem Eisenmenger-Syndrom, entwickeln sich zusätzlich durch die chronische zentrale Zyanose und Hypoxämie sekundäre, komplexe Multiorganfunktionsstörungen.

## **5. Leitsymptome und klinische Befunde**

Die Symptomatik der pulmonalen Hypertonie ist unspezifisch. Während Säuglinge und Kleinkinder sich mitunter durch eine Trinkschwäche, rezidivierendes Erbrechen oder einer Gedeihstörung präsentieren, können mit zunehmendem Alter eine Entwicklungsverzögerung, Regression der statomotorischen Entwicklung, rasche Ermüdbarkeit und pulmonale Symptome das klinische Bild dominieren. Kinder und Jugendliche klagen über Kopfschmerzen, Schwindelanfälle und Symptome wie Belastungsintoleranz mit Dyspnoe oder Synkopen, welche als Zeichen eines reduzierten pulmonalen oder zerebralen Blutflusses bei eingeschränkter Fähigkeit auftreten, das unter Ruhebedingungen noch normale Herzzeitvolumen bei körperlicher Betätigung adäquat zu steigern. Mitunter wird die Diagnose auch als Zufallsbefund erhoben, ohne dass zuvor klinische Symptome subjektiv



wahrgenommen wurden (z.B. Rechtsbelastungszeichen im EKG, verbreiteter Herzschatten im Röntgen-Thorax).

In fortgeschrittenen Stadien treten Symptome auch unter Ruhebedingungen auf (22,23). Mutmaßlich kann eine lange Latenzzeit zwischen Auftreten der pulmonalvaskulären Veränderungen bis hin zur eigentlichen Diagnosestellung vergehen, weil die Symptomatik häufig fehlinterpretiert wird (z.B. Synkopen - Epilepsie; Dyspnoe – obstruktive Lungenerkrankung, Asthma bronchiale). Patienten mit einem angeborenen Herzfehler fallen hingegen häufig bei den Vorsorgeuntersuchungen auf.

Patienten, die aufgrund eines nicht-therapierten Shuntvitiums bereits eine manifeste PAH entwickelt haben, bieten als führende Symptome eine Belastungsintoleranz und/ oder Zyanose. Ein Herzgeräusch muss nicht notwendigerweise vorhanden sein. Führende Befunde sind auskultatorisch eine betonte Pulmonaliskomponente des zweiten Herztons („Pulmonalklappenschlusston“), Holosystolikum bei signifikanter Trikuspidalklappeninsuffizienz, Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz. Eine begleitende pulmonal-obstruktive Problematik kann im Rahmen der Lungengefäßerkrankung je nach Schweregrad bestehen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien treten Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz in Form einer systemvenösen Stauung (Hepatomegalie, periphere Ödeme, Aszites, gestaute Halsvenen mit prominenter Pulsation), kühl-livide Extremitäten und eine zentrale Zyanose aus Ausdruck eines reduzierten Herzzeitvolumens auf (24). Bei Eisenmenger-Patienten sind Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel Zeichen der chronischen Zyanose.

<b>Tabelle 5: Klinische Befunde und Symptome der pulmonalen Hypertonie</b>	
<b>Befunde</b>	<b>Symptome</b>
Aktives Präkordium	Kurzatmigkeit /Luftnot
„hebender Herzspitzenstoß“	Luftnot bei Belastung
Betonte pulmonale Komponente des 2. Herztons („Pulmonalklappenschlusston“)	Müdigkeit/ Abgeschlagenheit
Holosystolikum (Trikuspidalklappeninsuffizienz)	Belastungsintoleranz
Diastolikum (Pulmonalklappeninsuffizienz)	Schwindel/ (Prä-) Synkopen
Gestaute (sichtbare) Halsvenen*	Brustschmerzen, Angina pectoris
Hepatomegalie, ausladendes Abdomen*	
Ascites*, Lageabhängige Ödeme*	
Kühle periphere Extremitäten*	

\* vorwiegend Spätsymptome, die Ausdruck des Rechtsherzversagens sein können

## **6. Diagnostik**

### **6.1 Zielsetzung**

IPAH/HPAH ist eine Ausschlussdiagnose. Deshalb muss neben einer frühzeitigen Diagnosestellung mit Bestimmung der Ausprägung/ des Schweregrades/der Prognose der PH unbedingt eine Ursachenklärung im Hinblick auf das weitere Vorgehen erfolgen.

### **6.2 Apparative Diagnostik**

Neben den Basis-Diagnostika Echokardiographie, EKG, Röntgen-Thorax-Aufnahme und Pulsoximetrie erfolgt die initiale Ausschlussdiagnostik (in Abhängigkeit klinischer Symptome) durch HR-CT/Angio, Angio-MRT, Ventilations-Perfusionsszintigraphie (VQ-Szintigraphie) und Schlaflabor (Polysomnographie), Laboranalysen (inklusive genetische Diagnostik), sowie einer Herzkatheteruntersuchung mit Testung der pulmonalen Vasoreagibilität (s. diagnostischer Algorithmus).

Die Einstufung in eine Funktionsklasse (entsprechend WHO-Klassifizierung, sowie Panama-Klassifikation), eine spiroergometrische Belastungsuntersuchung (bei älteren Kindern und Jugendlichen) und 6-Minuten-Gehtest (ab dem Schulalter) werden zur Bewertung des Funktionsstatus des Patienten herangezogen.

### **6.3. Bewertung einzelner diagnostischer Verfahren**

#### **6.3.1. Echokardiographie:**

Die echokardiographische Untersuchung ist das wichtigste nicht-invasive Screening-Verfahren zur Abklärung bei Verdachtsdiagnose einer PAH. Nach Erhebung einer segmentalen Analyse der zugrundeliegenden kardialen Morphologie, dient diese zum Nachweis bzw. Ausschluss charakteristischer morphologischer und funktioneller Zeichen einer PAH.

Darüber hinaus stellt die Echokardiographie die wichtigste Bildgebungsmodalität in der Verlaufskontrolle, u.a. zur Einschätzung von Therapieeffekten dar. Neben der direkten oder indirekten Abschätzung der intrakardialen und pulmonalen Druckverhältnisse dient sie der Bestimmung der ventrikulären Funktion, dem Ausmaß der Septumdeviation (ventrikulo-ventrikulären Interaktion) und Messung kardialer Dimensionen.

**Tabelle 6: Wichtige Echoparameter zur Diagnostik der Pulmonalen Hypertonie**

Parameter	Befund bei PAH	Bemerkung
Pulmonal arterieller Druck (PAP); systolisch	erhöht	Abschätzung über Geschwindigkeit des Trikuspidalklappeninsuffizienz-Jets (sofern Pulmonalstenose ausgeschlossen) (s. Tab. 5.1)
PAP: Mitteldruck	erhöht	Peak frühdiastolischer Gradient über Pulmonalklappeninsuffizienz + rechtsatrialer Druck
PAP: diastolisch	erhöht	Peak enddiastolischer Gradient über Pulmonalklappeninsuffizienz + rechtsatrialer Druck
Zentrale Pulmonalarterien	erweitert	Z-score >2
Rechtsventrikuläre systolische Funktion	reduziert	
Rechtsventrikuläre Ejektions-/Akzelerationszeit	verkürzt	
Rechtsatrialer Druck	erhöht	Abschätzung über Weite und Atemvariabilität der unteren Hohlvene
Rechtsatriale Fläche	vergrößert	Z-score >2
Rechtsventrikuläre Volumina	vergrößert	
Rechtsventrikuläres Myokard	hypertrophiert	
Interventrikuläre Septumbewegung	abnorm, paradox	
TAPSE	reduziert	TAPSE: systolische Exkursion des Trikuspidalklappenannulus, Normwert bei Erwachsenen > 2,0 cm, bei Kindern altersabhängige Werte
Perikarderguss	vorhanden	prognostisch ungünstig
Links-ventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI) systolisch/diastolisch	erhöht	Abschätzung des Ausmaßes der durch hohen RV-Druck bedingten Septum-Abflachung

**Tabelle 6.1: Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PH bei symptomatischen Patienten mit Verdachtsdiagnose einer PH [nach Ausschluss einer zentralen / peripheren Pulmonalstenose]\***

Maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz (m/sec)	Andere echokardiographische Anzeichen einer PH	Wahrscheinlichkeit einer PH nach echokardiographischen Aspekten
≤2.8 oder nicht messbar	Nein	Niedrig
≤2.8 oder nicht messbar	Ja	Mittel
2.9-3.4	Nein	
2.9-3.4	Ja	Hoch
>3.4	Nicht notwendig	

(\* diese Angaben sind auf der Basis der alten PH-Definition (mPAP >25mmHg) aufgestellt worden)

In verschiedenen pädiatrischen Kohortenstudien wurde den folgenden Parametern eine besondere **prognostische Relevanz** zugeschrieben (**24, 25**):

- TAPSE
- RA-Fläche
- Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI = "left ventricular eccentricity index").


### 6.3.2. EKG:

EKG und Langzeit-EKG sollen Bestandteil der Erstdiagnostik sein und zur Verlaufskontrolle in regelmäßigen Abständen als Hinweis auf Rechtsherzbelastungszeichen und Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden. Nicht-altersentsprechende Rechtshypertrophiezeichen, ein Rechtslagetyp jenseits des physiologischen Alters und ein P-dextroatriale können einen Hinweis auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie geben (**26**). Häufig kommt es auch zu einer intraventrikulären rechtsseitigen Leitungsverzögerung oder zu einem kompletten Rechtsschenkelblock mit oder ohne Belastungszeichen. Ein normales EKG schließt allerdings eine PAH nicht aus. Bei Eisenmenger-Patienten ist das Auftreten von klinisch relevanten Rhythmusstörungen z.B. tachykarde atriale oder ventrikuläre Arrhythmien mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert (**27**).

### 6.3.3 Röntgen-Thorax:

Eine Röntgenthorax-Aufnahme gehört zur Basisdiagnostik. Sie kann einen ersten Hinweis auf ein vergrößertes Herz geben (Bestimmung der Herzgröße - Cardiothoracic ratio) und trägt insbesondere zum Ausschluss pulmonaler Ursachen einer PH bei. Weitere wegweisende Befunde für eine PH können sein: prominente zentrale Pulmonalgefäße (z.B. „betonter Pulmonalknopf“) sowie eine verminderte pulmonalen Gefäßzeichnung v.a. in der Peripherie.

Wiederholte Röntgen-Thorax-Aufnahmen als Verlaufsbeobachtung ohne dezidierte Fragestellung sind entbehrlich.

<b>Kernaussage 1:</b>	<b>Leitlinie Pulmonale Hypertonie</b>	
<b>Pulmonale Hypertonie - Diagnostik</b>		
Bei fehlenden Anzeichen für eine pulmonale Hypertonie in EKG, Echo und Röntgen-Thorax-Aufnahme ist die Diagnose eines Lungenhochdrucks nahezu ausgeschlossen (36).		

### 6.3.4 Lungenfunktionstest und funktionelle Belastungsuntersuchungen (Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest):

Diese Untersuchungen werden in der Regel initial und im Verlauf der Erkrankung erhoben, um möglichst objektive, quantitative Daten zur körperlichen Belastbarkeit eines Patienten zu gewinnen. Die Lungenfunktionsuntersuchung kann darüber hinaus Hinweise auf pulmonale Ursachen der PH geben. Wenn möglich, sollte hierbei eine Bodyplethysmographie inklusive Diffusionskapazität durchgeführt werden.

Während der 6-Minuten-Gehtest bereits bei Schulkindern in der Regel verlässlich nach standardisiertem Protokoll nach Maßgabe der Empfehlungen der amerikanischen Thorax-Gesellschaft durchgeführt werden kann\*, ist eine spiroergometrische Belastungsuntersuchung zumeist erst im späteren Kindes- und Jugendalter möglich.

*\*(-> siehe auch: Positionspapier zum 6-Minuten Gehstest der Arbeitsgruppe Belastungsuntersuchungen der DGPK  
[www.kinderkardiologie.org/dgpk/arbeitsgemeinschaften/ag-belastung/](http://www.kinderkardiologie.org/dgpk/arbeitsgemeinschaften/ag-belastung/)  
Positionspapier zur Ergometrie und Spiroergometrie bei Kindern und Jugendlichen  
[www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/AGs/PositionspapierErgometrie08\\_2018.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/AGs/PositionspapierErgometrie08_2018.pdf))*

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können dann auch als Verlaufsparemeter herangezogen werden, um die individuelle Entwicklung und die körperliche Belastbarkeit bzw. das Ausmaß der Beeinträchtigung des Patienten im Verlauf beurteilen zu können. Diese Daten können auch in Relation zu denen gesunder Probanden bewertet werden (**28-31**).

Die simultane Sauerstoffsättigungsmessung bei Patienten mit PH und Shunt bietet eine wertvolle zusätzliche Information über die hämodynamische Situation des Patienten unter submaximaler Belastung.

### **6.3.5. HR-Computer-Tomographie/CT-Angiographie (obligat zur Diagnosesicherung IPAH/HPAH)**

Eine CT-Untersuchung/CT-Angiographie der Lunge erlaubt die Beurteilung des Lungenparenchyms und ermöglicht den Ausschluss von Lungenarterienembolien mit hoher Sensitivität. Zudem können genauere anatomische Verhältnisse geklärt werden, die sich mitunter der transthorakalen Echokardiographie entziehen (z.B. Lungenvenenstenosen).

Die Abgrenzung pulmonal-parenchymatöser Erkrankungen ist wichtig, da bei einer zugrundeliegenden parenchymatösen Lungenerkrankung unter Umständen andere therapeutische Optionen in Betracht kommen (z.B. Immunsuppressiva).

### **6.3.6. Ventilations-/ Perfusions-Szintigraphie (VQ-Szintigraphie) (obligat zur Diagnosesicherung IPAH/HPAH)**

Die Szintigraphie ist ein Verfahren zur Detektion von Perfusionsausfällen im Rahmen von potentiell kurativ behandelbaren rezidivierenden Thrombembolien der Lunge, sofern solche nicht bereits angiographisch oder im CT gesichert worden sind. Diese ist zur Komplettierung der Bildgebung und Diagnosesicherung der IPAH/HPAH ergänzend zur HR-CT Angiographie sinnvoll. Bei PAH-Patienten können Lungenparenchymveränderungen zu sekundären, peripheren, nicht-segmentalen Perfusionsausfällen führen, so dass die Aussagekraft der Untersuchung reduziert

sein kann. Hinsichtlich der Detektion weit in der Peripherie gelegener Perfusionsdefekte scheint die VQ-Szintigraphie nach wie vor selbst der CT-Bildgebung überlegen, sodass letztlich nur auf diese Weise eine chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie ausgeschlossen werden kann, selbst wenn diese im Kindesalter eine Rarität darstellt.

### **6.3.7 Diagnostische Herzkatheter-Untersuchung**

Die invasive Überprüfung der hämodynamischen Verhältnisse im Herzkatheterlabor bleibt der Goldstandard bei der Diagnose der PH/PAH. Üblicherweise folgt die Herzkatheteruntersuchung auf den nicht-invasiven diagnostischen Work-up (siehe diagnostischer Algorithmus), idealerweise vor Beginn einer medikamentösen PAH-Therapie, bei sehr krankem Patienten gegebenenfalls erst nach Stabilisierung der Hämodynamik. Die Herzkatheteruntersuchung sollte nach einem standardisierten Protokoll erfolgen. Die Untersuchung kann unter Spontanatmung oder mechanischer Ventilation durchgeführt werden; in jedem Fall soll aber eine Normoventilation und Normokapnie und konstante Bedingungen während der gesamten Testungsphase vorliegen. Insbesondere bei der Erstevaluation sollten auch die linksseitigen Herzabschnitte sondiert werden, um eine postkapilläre PH auszuschließen (32)

### **Testung der pulmonalarteriellen Vasoreagibilität**

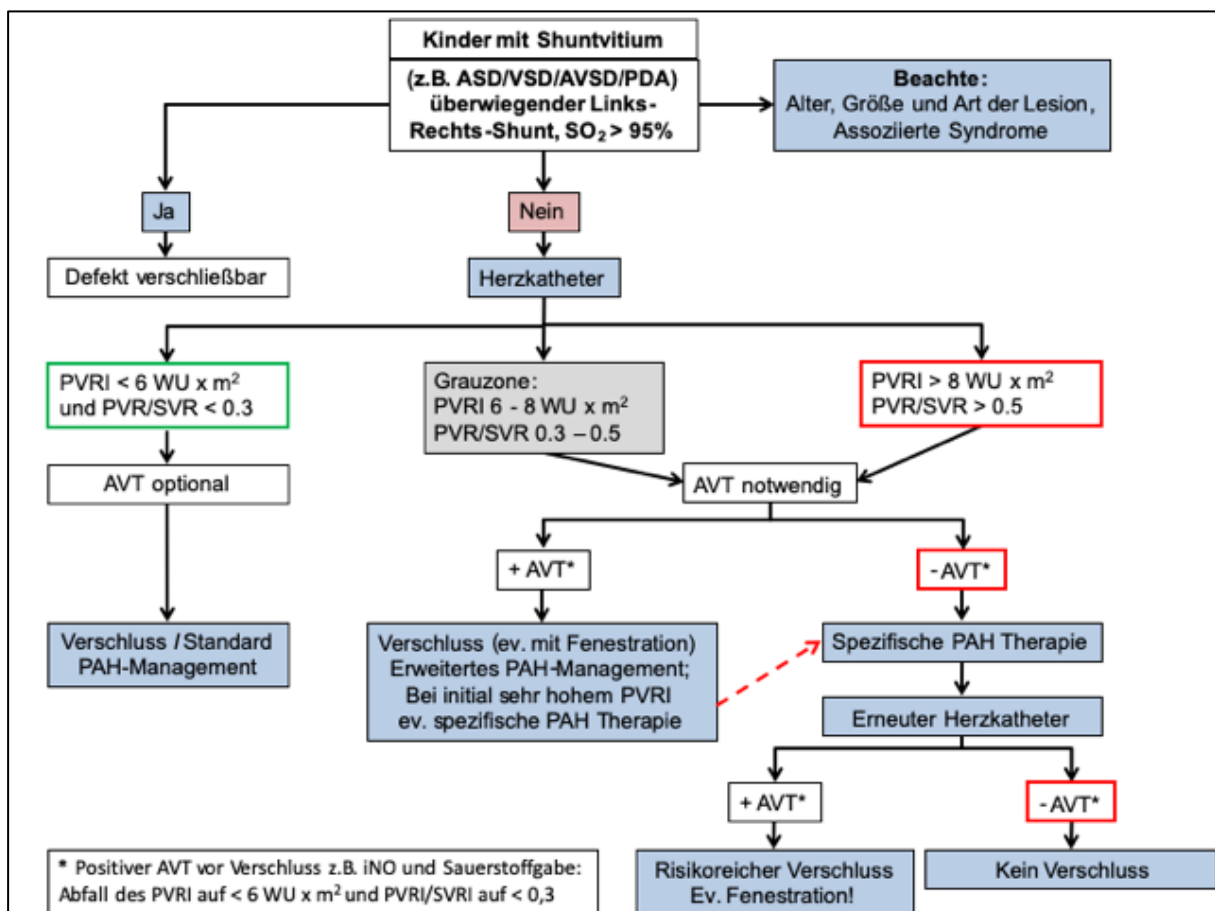
Bei **Patienten mit IPAH/HPAH** ist die Testung der pulmonalen Vasoreagibilität empfohlen unter Einsatz von inhalativem Stickstoffmonoxid, Sauerstoff oder aerosolisiertem Iloprost, bzw. Kombinationen dieser Substanzen mit dem Ziel, Patienten zu identifizieren, die voraussichtlich eine gute Langzeit-response auf die Behandlung mit Calcium-Kanal-Blockern haben.

Entscheidend für die Beurteilung der positiven Vasoreagibilität sind die Responderkriterien. Daten aus dem internationalen TOPP-registry haben gezeigt, dass die auch bei PAH im Erwachsenenalter verwendeten Sitbon-Kriterien (Abfall des mPAP um mindestens 10mmHg auf einen Wert von <40mmHg) die beste Vorhersagekraft aufweisen (33).

Die häufig im Kindesalter verwendeten modifizierten Barst-Kriterien sind definiert als Abfall des mPAP, bzw. der PAP/SAP ratio um  $\geq 20\%$  bei unverändertem oder ansteigendem Herzzeitvolumen. Der Abfall der PAP/SAP ratio auf einen Wert  $< 0,4$  wird hierbei als günstiger Prädiktor für eine gute Langzeit-response von Calcium-Kanal-Blockern gewertet (32).

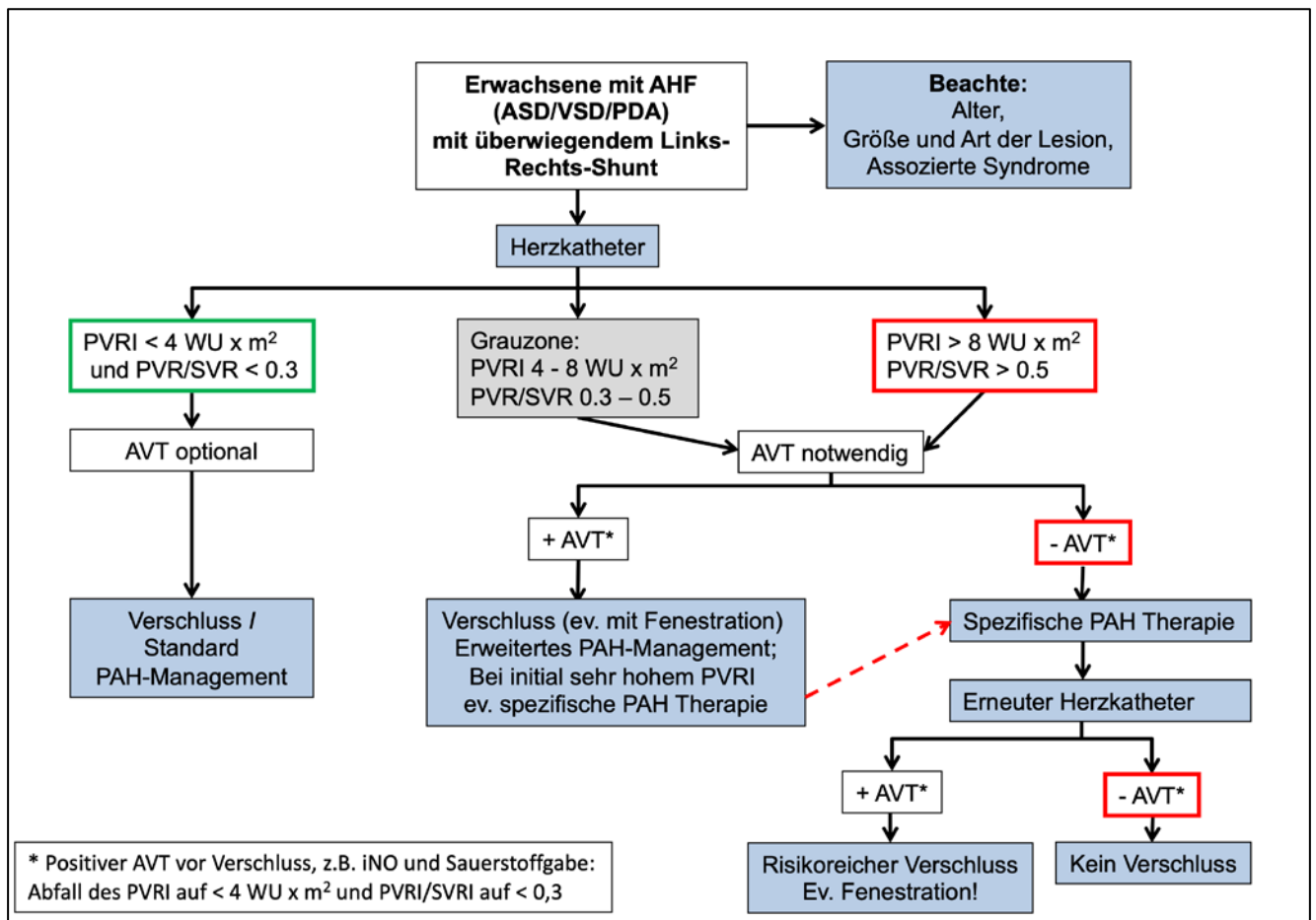
Da erfahrungsgemäß nicht alle Vasoreagibilitäts-Test-Responder im Langzeitverlauf unter Calcium-Kanal-Blocker-Therapie tatsächlich eine hämodynamische und klinische Verbesserung zeigen, sind kurzfristige Verlaufskontrollen (ca. 12-18 monatlich) erforderlich, um einen Verlust der Reagibilität und damit die Notwendigkeit einer Therapieeskalation erfassen zu können.

Bei **PAH-AHF** wird der Vasoreagibilitätstest auch verwendet, um zwischen potentiell reversibler und progredienter PAH zu differenzieren und damit über eine mögliche Operabilität zu entscheiden. Spezifische Kriterien für die Definition eines Responders bei PAH-AHF, d.h. für die Vorhersage der Rückbildung der PAH und damit einer guten Langzeit-Prognose nach Shuntverschluss, existieren bisher nicht. Aktuelle Empfehlungen zu Kriterien für die Operabilität von Shunts bei PAH-AHF basieren daher nur auf Expertenmeinung (**Abb. 1 und Abb. 2**) (2, 34, 35). Die Bewertung der potenziellen Reversibilität der PAH sollte daher auch die Beurteilung verschiedener klinischer Variablen (einschließlich Patientenalter, Art des Herzfehlers, Co-Morbiditäten wie z.B. genetische oder Chromosomenanomalien, Ruhesättigung und Sättigung unter Belastung), Laborwerte (einschließlich Hämatokrit) und die Echokardiographie mit berücksichtigen.





**Abbildung 1:** Entscheidungsalgorithmus zur Therapie von Shunt-Vitien im **Kindesalter**, modifiziert nach (35). (s. auch dazugehörige Leitlinien der entsprechenden Shunt-Vitien). Abkürzungen: AVT= Testung der akuten pulmonalvaskulären Gefäßreagibilität; PVRI= Körperoberflächenindizierter pulmonalarterieller Gefäßwiderstand; PVR/SVR= Verhältnis des pulmonalen zum systemischen Perfusionswiderstands.



**Abbildung 2:** Entscheidungsalgorithmus zur Therapie von Shunt-Vitien im **Erwachsenenalter** modifiziert nach (35) (s. auch dazugehörige Leitlinien der entsprechenden Shuntvitien). Abkürzungen: AVT= Testung der akuten pulmonalvaskulären Gefäßreagibilität; PVRI= Körperoberflächenindizierter pulmonalarterieller Gefäßwiderstand; PVR/SVR= Verhältnis des pulmonalen zum systemischen Perfusionswiderstands.

### 6.3.8. Magnetresonanztomographie (MRT):

Die kardiale MRT erlaubt als zusätzliches fakultatives diagnostisches Tool in Ergänzung zur Echokardiographie eine spezifischere Beurteilung der kardialen Morphologie sowie kardialer Funktionsparameter und kann hilfreich bei der Langzeit-Verlaufsbeurteilung sein. Neben Ventrikelgröße, -funktion, Myokardmasse und Myokardvitalität, Verhalten der Septumbeweglichkeit in den verschiedenen Herzphasen können u.a. auch Schlag-/ Flussvolumina und die Lungenperfusion beurteilt werden.

### 6.3.9. Laboranalysen

**Tabelle 7:** Laborparameter für die initiale / differentialdiagnostische Abklärung

Parameter	Bemerkung
Arterielle Blutgasanalyse	
Blutbild	
Herzenzyme	inkl. Troponin
Biomarker	BNP / NT-proBNP
Leberwerte	Transaminasenerhöhungen als Nebenwirkung bei Endothelinrezeptor-Therapie
Nierenwerte	inkl. Harnsäure
Schilddrüsenwerte	
Gerinnungsprofil	ggf. Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren, Faktor V, von-Willebrand-Faktor, Protein C, Protein S, D-Dimere
Immunologische Marker	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm
Eisenstatus	bei Erythrozytose: Folsäure-, Vitamin-B12-Mangel
HIV-Serologie	
Genetik	bei IPAH/HPAH

### 6.3.10 Differenzialdiagnostik

Ausgeschlossen werden müssen (in der Regel vor Beginn einer pulmonalgefäßerweiternden medikamentösen Therapie) potenzielle Ursachen der pulmonalen Hypertonie, insbesondere restriktive oder obstruktive Lungenerkrankungen und rezidivierende Thrombembolien der Lunge (HR-CT, Ventilations-Perfusionsszintigraphie, Labordiagnostik). Eine weitere erforderliche Diagnostik muss individuell festgelegt werden (z.B. bei Syndromen, Entwicklungsanomalien der Lunge, Systemerkrankungen, etc.). Wichtig ist auch der Ausschluss einer postkapillären Ursache und einer pulmonalen veno-okklusiven

Gefäßerkrankung sowie einer pulmonalen kapillären Hämangiomatose, da diese Patienten sich durch Einsatz pulmonaler Vasodilatoren rapide verschlechtern können und sich dann mit der Symptomatik eines fulminanten Lungenödems präsentieren können. Für diese Gruppen ist der therapeutische Einsatz pulmonalgefäßerweiternder Medikamente kontraindiziert und sogar lebensgefährlich.

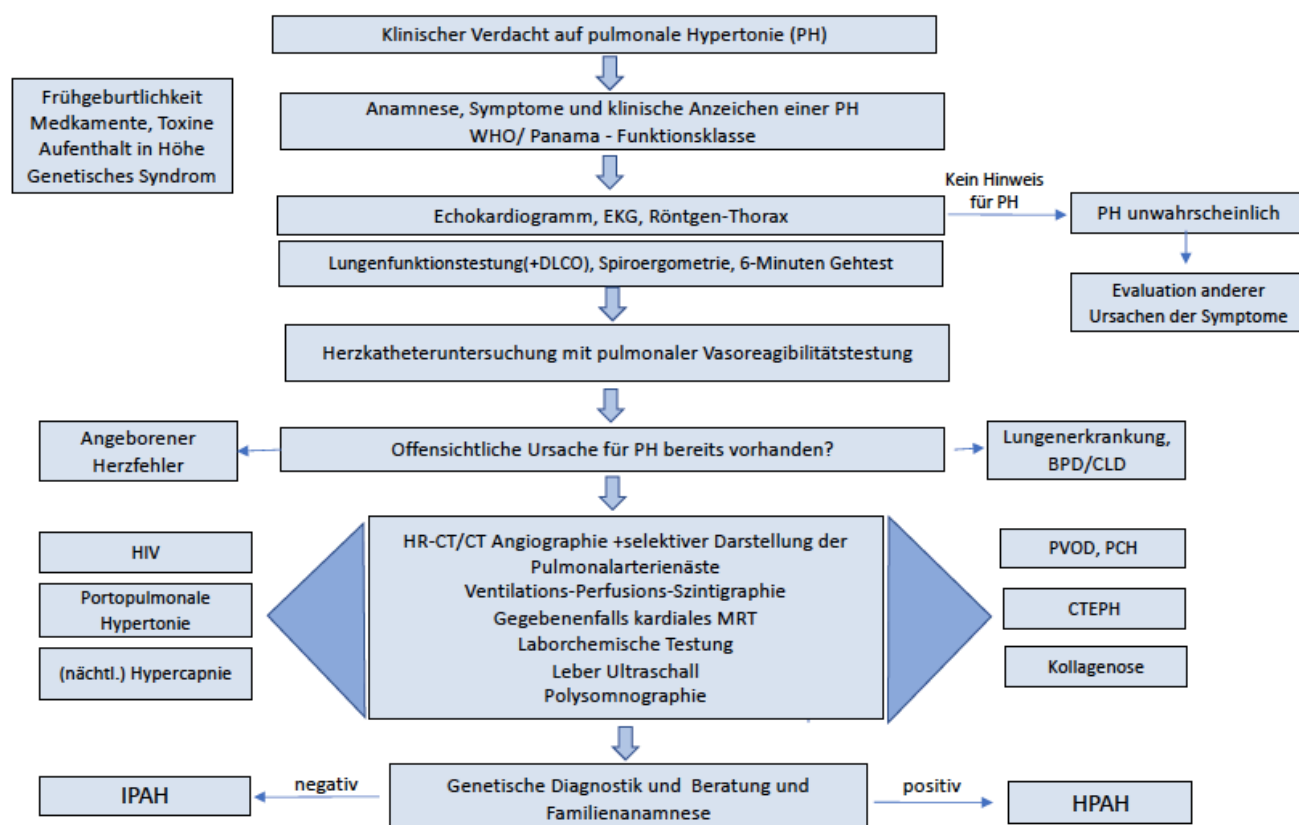




Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf PH

### 6.3.11. Entbehrliche Diagnostik

Eine offene oder transbronchiale Lungenbiopsie ist mit einem hohen Risiko behaftet und gilt i.d.R. als kontraindiziert. Eine seltene Indikation ist die ungeklärte parenchymatöse Lungenerkrankung, v.a. bei Neugeborenen und jungen Säuglingen mit schwerster pulmonaler Hypertonie (bei denen z.B. die Entwöhnung von einer pulmonalen ECMO nicht gelingt).

<b>Empfehlung 1:</b>		<b>Leitlinie Pulmonale Hypertonie</b>	
<b>Pulmonale Hypertonie - Diagnostik</b>			DGPK
Folgende Untersuchungen sollen bei Erstdiagnose zur Evaluation der Krankheitsschwere und Einschätzung der Prognose durchgeführt werden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Echokardiographie</li> <li>EKG</li> <li>Röntgen-Thorax</li> <li>Pulsoxymetrie</li> <li>Lungenfunktionstest, Bodyplethysmographie</li> <li>Langzeit-EKG</li> <li>Spiroergometrie, 6-Minuten-Gehtest</li> <li>Laboranalysen (inkl. genetische Diagnostik)</li> <li>Herzkatheteruntersuchung incl.</li> <li>Vasoreagibilitätstestung</li> </ul>		
Diagnostik, die zur Abklärung einer IPAH durchgeführt werden soll	<ul style="list-style-type: none"> <li>HR-CT/CT Angio</li> <li>Ventilations- und Perfusionsszintigraphie</li> </ul>		
Untersuchungen, die zur weiteren Diagnostik und Abklärung möglicher PH-Ursachen eingesetzt werden sollten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schlaflabor/ Polysomnographie</li> <li>Angio-MRT</li> </ul>		

<b>Empfehlung 2:</b>		<b>Leitlinie Pulmonale Hypertonie</b>	
<b>Pulmonale Hypertonie – Invasive Diagnostik</b>			DGPK
Die diagnostische Herzkatheteruntersuchung ist Goldstandard bei der Diagnose der PAH und soll idealerweise vor Beginn einer medikamentösen PAH-Therapie erfolgen.			
Die Herzkatheteruntersuchung soll nach einem standardisierten Protokoll unter konstanten Bedingungen erfolgen.			

Bei der Herzkatheteruntersuchung soll eine Normoventilation und Normokapnie angestrebt werden.

## 7. Therapie


Es werden allgemeine Maßnahmen von medikamentöser und operativer/interventioneller Therapie unterschieden.

### 7.1. Allgemeinmaßnahmen:

Alle Umstände sind zu vermeiden, die eine PH-assoziierte Synkope auslösen können (z.B. Hypoxie, Erhöhung des intrathorakalen Druckes wie z.B. beim Pressen, Tauchen, Trompete blasen etc.).

Zur Einschränkung des Infektionsrisikos soll auf einen vollständigen Impfstatus (einschließlich Influenza, Meningokokken B und Pneumokokken-Vakzination) geachtet werden. Eine saisonale RSV-Prophylaxe ist mindestens im ersten Lebensjahr indiziert.

Diagnostische oder therapeutische Maßnahmen unter Allgemeinanästhesie stellen ein erhebliches Risiko dar (durch erhöhten Lungengefäßwiderstand sind hämodynamische Adaptationsmechanismen durch Anästhetika ggf. nicht oder nur verzögert möglich) und sollten nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden (37).

Empfehlung 3:	Leitlinie Pulmonale Hypertonie	
<b>Pulmonale Hypertonie - Therapie - Allgemeinmaßnahmen</b>		DGPK
- Auf einen vollständigen Impfstatus (inklusive Influenza und Pneumokokken) soll geachtet werden.		
- Eingriffe in Allgemeinnarkose stellen ein erhebliches Risiko dar und sollen nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.		

#### 7.1.1. Sauerstoff

Aktuell wird die Verabreichung von Sauerstoff bei PH lediglich für Patienten mit transkutanen Sättigungswerten < 92%, bzw. anhaltender Hypoxämie mit systemisch-arteriellem Sauerstoffpartialdruck < 60 mmHg empfohlen. Die Datenlage wird kontrovers diskutiert und orientiert sich überwiegend an erwachsenen PH-Patienten (38). Letztlich steht die Entscheidung für die Verordnung im Ermessen des

behandelnden Arztes, der die potentiellen Nebenwirkungen (Austrocknung der Nasenschleimhäute, Nasenbluten, pulmonale Komplikationen, Schlafstörungen, Stigmatisierung durch Sauerstoffgerät und potentielle motorische Einschränkung v.a. bei jüngeren Patienten etc.) mit berücksichtigen sollte.

### **7.1.2. Diuretika**

Nach klinischer Indikation bei Rechtsherzinsuffizienz und/oder Ödemen können Diuretika eingesetzt werden. Diese sollten in der Regel nicht als Dauermedikation zum Einsatz kommen, da ein hypertrophierter rechter Ventrikel einer ausreichenden Vorlast bedarf.

### **7.1.3. Orale Antikoagulation**

Die Datenlage zur oralen Antikoagulation bei Kindern mit IPAH/ HPAH und APAH ist sehr limitiert. Daten aus Registerstudien bei erwachsenen PAH-Patienten zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Während Daten des COMPERA-Registers einen positiven Effekt auf das Überleben zeigte, konnten diese Ergebnisse durch das amerikanische REVEAL-Register nicht bestätigt werden (**39,40**). Daher wird empfohlen, eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei jedem Patienten durchzuführen (ausgenommen bei etablierten Indikationen für eine Antikoagulation, wie z.B. venöse Thrombembolien, Vorhofflimmern, Kunstklappen). Insbesondere bei Kleinkindern und Schulkindern wird alternativ zu Vit.-K-Antagonisten auch ASS verwendet. Die Rolle der neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) bei pädiatrischer PAH ist bisher unklar.

Bei PAH-AHF mit Eisenmenger-Reaktion ist eine orale Antikoagulation nicht routinemäßig und nur nach strenger Indikation (z.B. atriale Rhythmusstörungen, chronisches Vorhofflimmern, systemische oder pulmonale Thrombembolie, Kunstklappe) durchzuführen (**41,42**).

## **7.2. Spezifische medikamentöse Therapie**

### **7.2.1 Allgemeine Ziele der medikamentösen PAH-Therapie:**

Durch die Verfügbarkeit spezifischer Lungengefäß-erweiternder Medikamente konnte das in historischen Kohorten aus den 1990-er Jahren beschriebene mittlere Überleben nach Diagnosestellung von < 1 Jahr erheblich verbessert werden (**43**).

Dennoch ist die PAH weiterhin eine chronisch-progressive und bisher nicht heilbare Erkrankung.

Therapieziele sind daher:

- Verlangsamung der Krankheitsprogredienz,
- Verbesserung der klinischen Symptomatik,
- Verbesserung der subjektiven Lebensqualität.

Ziel der medikamentösen PAH-Therapie ist das Erreichen des Niedrig-Risikoprofils und dessen Aufrechterhaltung (s. Schema zur Risikoeinschätzung).

Folgende Risikofaktoren erlauben eine Einschätzung des Schweregrades und des klinischen Verlaufs der Patienten und sind daher zur Therapiesteuerung hilfreich:

**Tabelle 8:** Risikoeinschätzung bei pädiatrischer IPAH/HPAH (modifiziert nach 2, 35)

Niedriges Risiko	Risikodeterminanten	Hohes Risiko
Nein	Klinisch Rechtsherzversagen	Ja
Nein	Progression der Symptome	Ja
Normal	Körperlänge/Wachstum	Wachstumsretardierung
I,II	WHO funktionelle Klasse	III,IV
Normal oder minimal erhöht	BNP / NT-proBNP	Deutlich erhöht Im Verlauf ansteigender Wert
Geringe RA/RV Vergrößerung Normale LV-Größe Nur geringe Septumabflachung Normale TAPSE Kein Perikarderguss	Echokardiographie	Deutliche RA/RV Vergrößerung Verminderte LV-Größe Deutliche Septumabflachung Reduzierte TAPSE Perikarderguss
Cardiac Index >3.0 l/min/m <sup>2</sup> mRAP <10mmHg mPAP/mSAP <0,5 Systemvenöse Sättigung >65% Erhaltene Vasoreagibilität	Invasive Diagnostik	Cardiac Index <2.5 l/min/m <sup>2</sup> mRAP >15 mm Hg mPAP/mSAP >0,75 Systemvenöse Sättigung <65% Keine Vasoreagibilität

Die in Tab. 8 genannten Parameter erlauben eine Einschätzung des Schweregrades und des klinischen Verlaufs der Patienten und sind daher zur Therapiesteuerung hilfreich. In retrospektiven Analysen bei erwachsenen Patienten zeigten folgende Variablen den höchsten prognostischen Vorhersagewert bezüglich des klinischen Verlaufs:

- WHO funktionelle Klasse
- NT-proBNP

- Körperoberflächenindiziertes Herzzeitvolumen (Herzkatheter)
- Mitteldruck im rechten Vorhof

## 7.2.2. PAH-spezifische Medikamente

Da es nur wenige randomisierte Studien bei Kindern mit PAH gibt, orientieren sich aktuell gültige Therapiealgorithmen für die Behandlung der PAH im Kindesalter häufig an Erfahrungen und Ergebnissen von Studien, die vornehmlich auf Daten erwachsener Patienten mit pulmonaler Hypertonie beruhen. Einer der Hauptgründe für den Mangel an randomisierten kontrollierten Studien bei Kindern mit PAH ist die Seltenheit des Krankheitsbildes im Kindesalter. Die europäische Zulassungsbehörde, European Medicines Agency (EMA), hat für das Kindesalter bislang nur den Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil und den Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan (ab dem abgeschlossenen 12. Lebensmonat) zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie zugelassen. **Tabelle 9** zeigt eine Übersicht der für die Therapie der PAH zur Verfügung stehenden Medikamente.

**Tabelle 9:** Auflistung der Medikamente mit Wirkmechanismus, Dosierung im Kindesalter, möglicher Nebenwirkungen und Information über die Zulassung

Medikament	Wirkmechanismus	Dosierung	Nebenwirkungen	Zulassung zur Behandlung von Kindern mit PAH
<b>Calcium-Kanal-Blocker</b>				
Amlodipin	Calcium-Kanal-Blocker	Startdosis 0.1-0.2 mg/kg/d, in zwei Einzeldosen (ED) per os, bei guter Verträglichkeit weiter auftitrieren  Erhaltungsdosis: 0.3-0.5 mg/kg/d in zwei ED per os  Max. Erwachsenenendosis 20 mg/d per os	Bradykardie, Ödeme, Hautrötung, Zahnfleischhyperplasie, Obstipation	Nein
<b>PDE5-Inhibitoren</b>				
Sildenafil	PDE5-Inhibitor	2-3 mg/kg/d in 3-4 ED per os Empfehlung des Herstellers: ≤20kg: 10mg 3xtäglich per os	Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Flush, Agitation, Hypotension, Sehstörung, Hörminderung, Priapismus	EMA: > 12 abgeschlossene Lebensmonate



		> 20kg: 20mg 3xtaglich per os		
Tadalafil	PDE5-Inhibitor	Startdosis bei Erwachsenen: 20mg einmal täglich per os Max. Erwachsenenendosis: 40 mg einmal täglich per os  Pädiatrische Erhaltungsdosis wahrscheinlich 1mg/kg/d per os	ähnlich wie bei Sildenafil. Wahrscheinlich kein signifikanter Effekt auf das Sehvermögen	Nein
<b>Guanylatcyclase-Aktivator</b>				
Riociguat	Guanylatcyclase-Aktivator	Startdosis bei Erwachsenen 3mg/d in 3 ED per os, bei guter Verträglichkeit/stabilem Blutdruck weiter auftitrieren  Erhaltungsdosis bei Erwachsenen 3-7,5mg/d in 3 ED per os  Limitierte Datenlage bei Kindern	Hypotension, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit Cave: darf nicht zusammen mit PDE-5-Inhibitoren gegeben werden	Nein
<b>Endothelinrezeptor-Antagonisten</b>				
Bosentan	dualer Endothelin-Rezeptor - Antagonist	Startdosis: 2 mg/kg/d in 2 ED per os, bei guter Verträglichkeit weiter auftitrieren  Erhaltungsdosis: 4mg/kg/d in 2 ED per os	Bauchschmerzen, Erbrechen, Extremitatenschmerz, Müdigkeit, Flushsymptomatik, Kopfschmerzen, edeme, verstopfte Nase, Anämie. Bei Patienten mit Leberbeeintrachtigung nicht empfohlen Regelmäßige Kontrollen der Leberwerte erforderlich• Cave: Teratogene Wirkung	EMA und FDA > 12 abgeschlossene Lebensmonate

Ambrisentan	Selektiver Endothelin-A-Rezeptor-Antagonist	<p>Startdosis bei Erwachsenen 5 mg 1x täglich per os.</p> <p>Maximale Erhaltungsdosis bei Erwachsenen 10mg 1xtäglich per os</p>	<p>Ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie bei Bosentan. Transaminasenerhöhung ist selten. Teratogene Wirkung. Bei Kombinationstherapie mit PDE-5-Inhibitor keine Interaktion mit Sildenafil oder Tadalafil beschrieben</p>	Nein
Macitentan	dualer Endothelin-Rezeptor- Antagonist	<p>Startdosis bei Erwachsenen 5-10 mg 1xtäglich per os</p> <p>Erhaltungsdosis bei Erwachsenen 10mg 1xtäglich per os</p> <p>Limitierte Datenlage bei Kindern</p>	<p>Ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie bei Bosentan.</p> <p>Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Anämie. Bei Patienten mit Leberbeeinträchtigung nicht empfohlen</p> <p>Cave: Teratogene Wirkung</p>	Nein
<b>Prostacyclin-Derivate (Prostanoide) und IP-Rezeptor-Agonist (Prostazyklin-Mimetic)</b>				
Epoprostenol	Prostazyclin-Analogon	<p>Intravenöse Infusion</p> <p>Startdosis: 1-2 ng/kg/min IV. bei guter Verträglichkeit weiter auftitrieren</p> <p>Erhaltungsdosis: 10 – 20 – 50 - 100 ng/kg/min IV</p> <p>Pädiatrische Patienten: adäquate Dosis meist zwischen 50 und 80 ng/kg/min IV 1 Jahr nach Beginn der Therapie</p>	<p>Flushsymptome, Bein- und Knochenschmerz, Kopfschmerz, Erbrechen, Durchfall, systemische Hypotension</p> <p>Sehr kurze Halbwertszeit (2–5 min), daher Risiko für PH-Krisen, wenn Infusion gestoppt</p> <p>Risiken des zentralen Gefäßzugangs (Infektion, Gefäßverschluss, Extravasat)</p>	Nein
Treprostinil	Prostazyklin-Analogon	<p>Intravenöse oder subkutane Infusion</p> <p>Startdosis 1- 2 ng/kg/min bei guter Verträglichkeit weiter auftitrieren.</p> <p>Pädiatrische Patienten: adäquate Dosis meist zwischen 50 and 80 ng/kg/min IV/SC 1 Jahr nach Beginn der Therapie.</p>	<p>Flushsymptome, Bein- und Knochenschmerz, Kopfschmerz, Erbrechen, Durchfall, systemische Hypotension</p> <p>Risiken des zentralen Gefäßzugangs (Infektion, Gefäßverschluss, Extravasat)</p> <p>Subkutan implantierbare Pumpen für die</p>	Nein

		<p>Inhalation (<i>Nebulizer, Inhaler</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1–9 Patient-aktivierte Hübe alle 6 Stunden.</li> </ul>	<p>intravenöse Gabe von Trepostinil sind verfügbar.</p> <p>Subkutane Injektionen verursachen nicht unerhebliche lokale Schmerzen</p> <p>Inhalation kann Symptome der bronchialen Hyperreaktivität verschlimmern</p>	
Iloprost	Prostazyklin-Analagon	<p>Intravenöse Infusion</p> <p>Startdosis: 1 ng/kg/min IV, bei guter Verträglichkeit weiter auftitrieren</p> <p>Erhaltungsdosis 5-10ng/kg/min IV.</p> <p>Inhalation (<i>Nebulizer, Inhaler</i>)</p> <p>Nebulizer für Kinder (&lt; ca. 5 Jahre) und kleine Inhaliergeräte für ältere Kinder.</p> <p>6–9 Inhalationen pro Tag erforderlich.</p> <p>Beginn mit 2.5 mcg/Gabe (1.25mcg bei kleinen Kindern) und auftitrieren bis 5mcg/dose bei guter Verträglichkeit</p> <p>Neuer Chip für adaptive Aerosol-Abgabe (AAD-System) reduziert die Inhalationsdauer von 10-15 min auf 4-5 min.</p>	<p>Flushsymptome, Bein- und Knochenschmerz, Kopfschmerz, Erbrechen, Durchfall, systemische Hypotension</p> <p>Risiken des zentralen Gefäßzugangs (Infektion, Gefäßverschluss, Extravasat)</p> <p>Inhalationen können Kieferschmerzen, Reizhusten verursachen, insbesondere bei Therapiebeginn</p>	Nein
Selexipag	Oraler Prostazyklin-IP-Rezeptor Agonist	<p>Erwachsenen-Dosierung:</p> <p>Startdosis: 400 mcg/d per os in 2 ED. Bei guter Verträglichkeit</p> <p>Dosissteigerung in 200mcg-Schritten.</p> <p>Max. Dosis bei Erwachsenen: 3200 mcg/d in 2 ED per os</p> <p>Limitierte Datenlage bei Kindern</p>	<p>Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Kieferschmerzen, Myalgie, Extremitätenschmerz, Arthralgie, Flush.</p>	Nein

### 7.2.2.1. Kalziumantagonisten:

Bei IPAH/ HPAH-Patienten, die bei der pharmakologischen Testung der Vasoreagibilität als Responder identifiziert werden konnten, werden aufgrund der positiven Erfahrungen bei Erwachsenen als first-line-Präparat Kalziumantagonisten eingesetzt (z.B. Amlodipin). Die individuelle optimale Dosierung wird durch eine schrittweise Steigerung ermittelt. Bei einer kleinen Subgruppe von IPAH-Patienten kann unter der (hochdosierten) Therapie mit Kalziumantagonisten eine langfristige Verbesserung der Hämodynamik und der Belastbarkeit beobachtet werden (1).

#### **7.2.2.2. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten:**

Die pädiatrische Formulierung von Bosentan ist explizit zur Behandlung einer IPAH sowie einer PAH in Assoziation mit Sklerodermie und einer PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie für Kinder jenseits des ersten Lebensjahrs von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen. Die Wirksamkeit einer pädiatrischen Medikamenten-Formulierung von Bosentan zur Besserung der klinischen Symptomatik bei pädiatrischen Patienten mit PAH wurde in einer prospektiven Studie belegt (44).

Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums mit potenzieller Hepatotoxizität ist die Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Ferner sind Interaktionen (Enzyminduktion) mit anderen Medikamenten zu beachten (Vitamin-K-Antagonisten, Kontrazeptiva). Regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme sind empfohlen, vor allem im Rahmen von Infekten. Als Alternative können Macitentan und Ambrisentan off-label eingesetzt werden, die aufgrund der Studienergebnisse bei Erwachsenen ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum aufweisen. Ergebnisse einer prospektiven Studie zum Einsatz von Macitentan im Kindesalter werden in Kürze erwartet.

#### **7.2.2.3. Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren:**

Im Mai 2011 erfolgte aufgrund der Datenlage einer randomisierten kontrollierten Studie (STARTS-1 / STARTS-2) die Zulassungserweiterung von Sildenafil durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA) für Kinder ab 1 Jahr (45,46). In dieser Studie konnte die Wirksamkeit dosisabhängig bei „primärer PAH“ und bei pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit angeborenen Herzerkrankungen gezeigt werden. Nach 16-wöchiger Sildenafil-Behandlung hatte sich die maximale Sauerstoffaufnahme, die als indirekter Indikator für die körperliche Leistungsfähigkeit gewertet wurde, um durchschnittlich 7,7% verbessert. Als Alternative zu Sildenafil kann auch Tadalafil off-

label eingesetzt werden, das im Gegensatz zu Sildenafil nur einmal täglich eingenommen werden muss, und dadurch möglicherweise Vorteile bei der Patienten-Compliance im Kindesalter bietet.

#### **7.2.2.4. c-GMP-Stimulatoren:**

Alternativ zu PDE-5-Inhibitoren wird im Erwachsenenalter Riociguat eingesetzt; Ergebnisse einer kontrollierten Studie zur Sicherheit und Verträglichkeit im Kindes- und Jugendalter werden in Kürze erwartet (47). Häufigste Nebenwirkung ist eine arterielle Hypotonie. Der Blutdruck muss daher bei einer Therapie mit Riociguat (insbesondere bei Dosiserhöhung im Rahmen der Auftitrierung) gut überwacht werden. Eine gleichzeitige Applikation von PDE-5-Inhibitoren ist kontraindiziert.

#### **7.2.2.5. Prostanoid:**

*Inhalatives Iloprost:* Ist für die Therapie der PAH bei Erwachsenen zur Behandlung der IPAH/ HPAH zugelassen; der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen ist im off-label-Bereich. Die Datenlage für Kinder beruht bisher nur auf kleinen Fallserien, in denen die Effekte von inhalativem Iloprost zur Langzeitbehandlung der PAH, aber auch im intensivmedizinischen Setting postoperativ untersucht wurden (48). Die Applikation von Iloprost-Aerosol erfolgt über spezielle Verneblersysteme. Aufgrund der mehrfachen täglichen Anwendung und der akuten Nebenwirkungen wie akuter bronchialer Obstruktion und Husten besteht bei Kindern häufig eine eingeschränkte Compliance.

*Selexipag:* Oral einzunehmender Prostacyclin IP Rezeptor-Agonist, der im Erwachsenenalter meist in Kombination mit anderen PAH-Medikationen eingesetzt wird (49), allerdings nicht als Alternative zu parenteraler Prostazyklintherapie. Kontrollierte Studien liegen im Kindes- und Jugendalter bisher nicht vor.

*Parenterale Prostazyklintherapie:* Iloprost (intravenös), Epoprostenol (intravenös), Treprostinil (intravenös, subkutan) sind hochwirksame pulmonalvasodilatierende Medikamente, die bei entsprechender Krankheitsschwere off-label angewandt werden und einer besonderen Expertise bei der Anwendung bedürfen. Die kontinuierliche dauerhafte Applikation ist über einen permanenten zentralvenösen Zugang und eine externe Pumpe möglich. Bei älteren Kindern gibt es auch die Möglichkeit des Einsatzes einer implantierbaren Pumpe. Die sichere Durchführung

der Therapie setzt eine adäquate Compliance und gute Mitarbeit durch den Patienten und dessen Familie voraus, die in den sterilen Umgang, die Handhabung und Befüllung der Pumpe und mit den möglichen Problemen und Störfaktoren vertraut gemacht und angelernt werden müssen, z.B. potenzielles Risiko für eine Infektion des zentralen Zugangs und für Probleme mit der Medikamenten-Applikation (z.B. Obstruktion oder Leckage des Katheters). In größeren Fallserien wurde eine Wechselrate des zentralen Verweilkatheters von 0,3 pro Patientenjahr beschrieben. **(50)**.

### **7.2.3. Kombinationstherapien:**

Die internationalen Therapieempfehlungen auf Grundlage des 6. Weltsymposiums für Pulmonale Hypertonie 2018 sehen für Erwachsene spätestens mit hoher Risikoklasse eine Kombination von PAH-Medikamenten aus 2-3 der o.g. Substanzklassen vor **(51)**, die über verschiedene Mechanismen v.a. zu einer Herabsetzung des pulmonalen Gefäßtonus führen. Ähnliche Empfehlungen wurden auch von den aktuellen internationalen Empfehlungen für PH im Kindesalter übernommen **(35)**. Bei entsprechender Erkrankungsschwere werden diese oralen Kombinationen mit einer parenteralen Therapie kombiniert (subkutan oder intravenös).

Während sich nach der Verfügbarkeit erster PAH-Medikamente zunächst eine stufenweise (sukzessive) Eskalation der Therapie etabliert hatte, gibt es heute für Erwachsene, aber auch in retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudien bei Kindern **(52)**, zunehmende Evidenz, dass eine frühzeitige Kombinationstherapie von Vorteil ist.

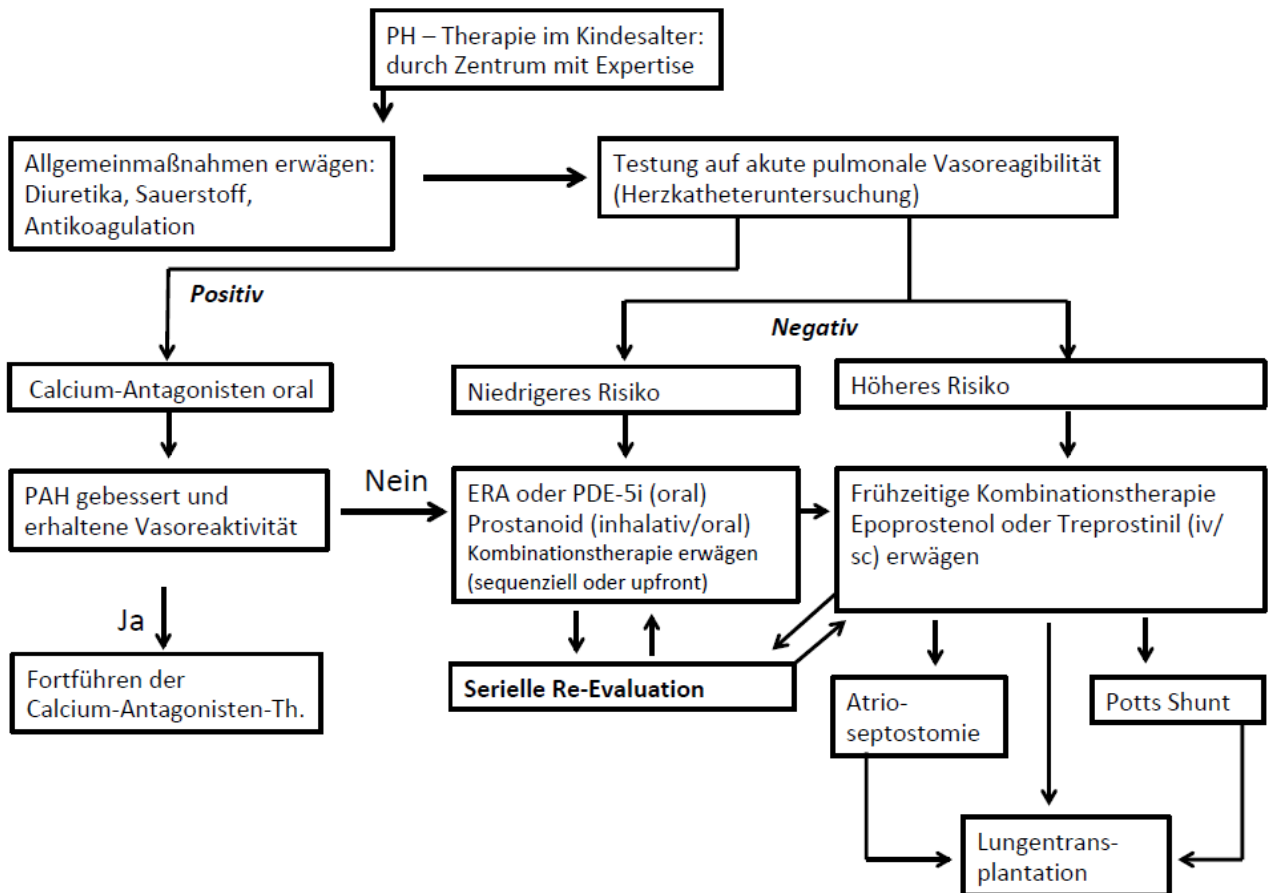



Abbildung 4: Therapie-Algorithmus für pädiatrische Patienten mit PH (mod. nach (2))

Empfehlung 4	Leitlinie Pulmonale Hypertonie	 DGPK
<b>Pulmonale Hypertonie - Spezifische PAH-Therapie</b>		
- Die Behandlung mit Calcium-Kanal-Blockern (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen PAH-Medikamenten) soll Patienten mit positivem Responder-Status in der Vasoreagibilitätstestung vorbehalten bleiben.		
- Kinder mit moderater PAH im „Niedrigrisikoprofil“ und negativem Responder-Status sollen mit einer Monotherapie mit einem PDE-5-Inhibitor oder einem Endothelin-Rezeptorantagonisten bzw. alternativ mit einer dualen Kombination dieser Medikamente behandelt werden.		
- Bei einem Kind mit schwerer und/oder rasch progredient verlaufender PAH im Hochrisikoprofil sollte eine frühzeitige Kombinationstherapie oder alternativ die Kombination mit parenteral verabreichtem Prostazyklin (Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost) begonnen werden.		
- Die Kombination von parenteral verabreichtem Prostazyklin mit einem oder zwei oralen PAH-Medikamenten (z.B. PDE-5-Inhibitor, Endothelinrezeptorantagonist) kann erwogen werden und kann bei Patienten mit schwerer PAH zu einem besseren Langzeit-Überleben führen.		
- Bei Therapie-Versagen sollte die Möglichkeit einer Lungentransplantation erwogen werden.		

#### 7.2.4. Besonderheiten der Therapie bei angeborenen Herzfehlern mit PAH:

Die zeitgerechte operative Versorgung ist bei angeborenen Herzfehlern die Therapie der Wahl. Indikation und Operabilität werden durch die bestehenden Druck-, Shunt- und Widerstandsverhältnisse bestimmt (siehe Leitlinien der einzelnen Vitien).

Nach chirurgisch erfolgreicher Korrektur von Shuntvitien ist ein Persistieren und ggf. sogar eine Progression des erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstandes beschrieben. Eine gezielte pulmonal-vasoaktive Therapie kann hier den pulmonalen Widerstand senken und die Symptomatik verbessern. Selbst nach (zeitgerechter) Korrektur vermeintlich einfacher Shuntvitien und Normalisierung des pulmonalen Gefäßdruckes kann es nach Jahrzehnten in seltenen Fällen zu einem erneuten Auftreten einer pulmonalen Hypertension (gegebenenfalls multifaktoriell getriggert) kommen. Daher ist auch nach Korrektur dieser (vermeintlich einfachen) Herzfehler eine lebenslange ambulante Betreuung/Überwachung in größeren Zeitabständen mit besonderem Augenmerk auf diesen Aspekt der Nachsorge indiziert. (53).

Für die medikamentöse Behandlung von Patienten mit Eisenmenger-Syndrom hat aufgrund der Daten der BREATHE-5-Studie (54,55) der Endothelinrezeptor-Antagonist Bosentan den höchsten Empfehlungsgrad (IB), im Vergleich zu anderen Endothelinrezeptor-Antagonisten, PDE-5-Inhibitoren und Prostanoiden (IIC). Unter Vorbehalt einiger ungünstiger Einschlusskriterien zeigte Macitentan im Rahmen der MAESTRO-Studie keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt Belastungskapazität bei Eisenmenger-Patienten (56). Calcium-Kanal-Blocker sind bei Eisenmenger-Patienten grundsätzlich nicht empfohlen und können zu einem starken Abfall des arteriellen Blutdrucks und so zur Störung der fragilen hämodynamischen Balance bei Eisenmenger-Patienten führen.

Aderlässe sollen nur bei symptomatischer Erythrozytose im Rahmen einer chronischen Zyanose mit neurologischen Symptomen durchgeführt werden, unter strenger Überwachung bei gleichzeitiger adäquater Volumensubstitution.

Rezidivierende Hämodilutionen können zu einem manifesten Eisenmangel führen, der die rheologischen Eigenschaften im mikrovaskulären Bereich verschlechtert. Bei nachgewiesenem Eisenmangel sollte eine (intravenöse) Eisensubstitution unter engmaschigen Laborkontrollen (Gefahr der überschießenden Reaktion mit überproportionalem Hämatokrit-Anstieg) erwogen werden. Ferner ist auf das Vorliegen eines Vitamin B12- und Folsäuremangels zu achten. Auch sollte bei der Beurteilung des zugrundeliegenden Hämatokrit-Wertes auf das Ausmaß der Zyanose geachtet werden, sodass ein vermeintlich normwertig niedriger Hb bei einem



zyanotischem Patienten bereits eine relevante Anämie darstellen kann und diese Patienten eine genaue Ursachen-Evaluation benötigen.

### **7.3. Operative/interventionelle Therapie**

#### **7.3.1. Atrioseptostomie:**

Sofern nicht a priori ein Defekt auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene besteht, kann eine perkutane katheterinterventionelle Atrioseptostomie bzw. die Stenteinlage in das interatriale Septum bei Versagen der konventionellen medikamentösen Therapie durchgeführt werden. Das Verfahren stellt eine palliative Therapieoption mit einem hohen Risiko bei dekompensierten Patienten mit rechtsventrikulärer Insuffizienz dar und ist besonders effektiv zur Vermeidung von PH-assoziierten Synkopen. Die Indikation zur Atrioseptostomie sollte gestellt werden, bevor es zu einer relevanten rechtsatrialen Druckerhöhung gekommen ist (kontraindiziert bei Druckerhöhung > 18 mmHg).

#### **7.3.2. Potts-Shunt:**

Bei therapierefraktärer schwerer PAH mit Suprasystemdruck im RV kann die palliative Anlage eines reversen Potts-Shunts (Shunt von linker Pulmonalarterie zur Aorta descendens) erwogen werden. Diese Prozedur führt über einen Rechts-Links-Shunt zu einer Entlastung des versagenden rechten Ventrikels und zu einer Hämodynamik, die einem Eisenmenger-Syndrom bei PDA ähnelt. Es kommt hierbei zu einer Zyanose der unteren Körperhälfte bei sauerstoffreicher Versorgung des Gehirns und der Koronarien. Es liegen erste limitierte Erfahrungen vor. Das Operationsrisiko ist (abhängig vom durchführenden Zentrum und dessen Erfahrung mit der Prozedur) derzeit noch relativ hoch, zeigt aber bei einzelnen Patienten positive Ergebnisse (57). Alternativ ist auch eine Stentimplantation in einen vorhandenen PDA (58) oder die komplett interventionelle Schaffung des Potts-Shunts (59,60) möglich.

#### **7.3.3. Lungentransplantation:**

Bei Versagen aller medikamentösen/ interventionellen Therapieverfahren stellt die thorakale Organtransplantation, zumeist als isolierte Lungentransplantation (61) oder in seltenen Fällen bei PAH-AHF kombinierte Herz-/ Lungentransplantation, die ultimative Therapie zur Behandlung der PAH dar. Neben der Limitation durch

eingeschränkte Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane ist trotz erheblicher Verbesserungen in den letzten Jahren die Langzeitprognose nach wie vor kritisch zu betrachten. Die Gesamtüberlebensrate der Patienten betrug ca. 60% nach 5 Jahren (62). Chronische Abstoßungsreaktion, PTLD (post-transplant-lymphoproliferative Erkrankung) und Infektionen sind Hauptursachen für die schlechte Langzeitprognose (63). Für die Patienten, die erfolgreich transplantiert werden, kommt es jedoch zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und Funktionsklasse. Daher sollte über die Option einer Transplantation möglichst frühzeitig mit dem Patienten gesprochen werden. (64)

## 8. Verlauf und Prognose

### 8.1. Nachsorge

Regelmäßige ambulante Verlaufskontrollen sollen in enger Kooperation mit einer auf PH-Erkrankungen spezialisierten Klinik erfolgen. In Abhängigkeit vom Verlauf sind dabei die Behandlungseffekte mittels Evaluation des klinischen Status (inklusive Gewicht, Perzentilenverlauf etc.), der Symptomatik und weiterer objektivierbarer Parameter (s. Tabelle 10) zu kontrollieren.

**Tabelle 10:** Diagnostik bei der Erstvorstellung und im weiteren Verlauf

Diagnostisches Verfahren	Erstdiagnose	3-6 monatl. Intervalle	mindestens jährlich	Untersuchungen bei spezieller Indikation
Ausführliche Anamnese	+	+		
Funktionsklasse (WHO, Panama)	+	+		
Größe und Gewicht (Perzentilen)	+	+		
Körperliche Untersuchung	+	+		
Blutdruck (*alle 4 Extremitäten)	+*	+		
Pulsoxymetrie (bei Shunt-> obere und untere Extremität)	+	+		
EKG	+	+		
Röntgen-Thorax-Aufnahme	+			+
Echokardiogramm	+	+		
6 Minuten-Gehtest	+	+		
Lungenfunktionstestung/ Bodyplethysmographie	+		+	

Spiroergometrie	+		+	
Laboruntersuchungen	+			+
NT-pro BNP	+	+		
HR-CT, CT-Angio	+			+
Herzkatheterisierung inklusive pulmonaler Vasoreagibilitätstestung	+			(+) <sup>1</sup>
Ventilations-Perfusionsszintigraphie	+			
Kardiales MRT	(+) <sup>2</sup>			(+) <sup>2</sup>
Polysomnographie				+

<sup>1</sup>Für gewisse klinische Konstellationen, z.B. bei Progredienz der PAH, Verlust eines Responderstatus und Notwendigkeit einer Therapie-Eskalation, kann bei einer expliziten Fragestellung an den Herzkatheter eine wiederholte Invasivdiagnostik zur Therapie-Überprüfung und Verlaufskontrolle hilfreich sein.

<sup>2</sup>Für Patienten, die alt genug sind, um das MRT ohne Narkose durchzuführen. Die Indikation sollte für jeden Einzelfall gestellt und die genaue Fragestellung diskutiert werden.

## 8.2. Sport, Reise

### 8.2.1. Sport:

Symptomorientierte körperliche Aktivität nach eigenem Ermessen, unter Vermeidung exzessiver körperlicher Anstrengungen (insbesondere statischer Belastungen) ist möglich und empfehlenswert. Vermieden werden sollten Anstrengungen, die zu Beschwerden mit starker Dyspnoe und thorakalen Schmerzen führen. Kinder mit PAH sollen nicht am Leistungssport teilnehmen; eine Empfehlung bezüglich der Teilnahme am Schulsport (ja/ ohne Benotung/ nein) sollte dem Allgemeinzustand und der objektivierten Leistungsfähigkeit (z.B. durch Spiroergometrie) angepasst werden und in Absprache mit Patienten, Familie und Lehrern erfolgen.

Ein kontrolliertes supervidiertes Trainingsprogramm hat in randomisierten kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit PAH positive Effekte auf Leistungsfähigkeit und Lebensqualität gezeigt (**65**). Eine Pilot-Studie bestätigte diese Befunde auch bei Kindern mit PAH (**66**).

### 8.2.2. Reisen/Aufenthalt im Bergland/ Flüge:

Bei PAH kann ein Aufenthalt in höhergelegenen Regionen als dem Wohnort wegen der Luftdruckveränderung und der damit verbundenen Hypoxie zu einer Verschlechterung der PH-assoziierten Symptomen führen. Da der Luftdruck in

Flugzeugkabinen einer Höhe von 1800-2400 m über NN entspricht, können auch bei Flugreisen ähnliche Symptome auftreten. Sauerstoffvorlage kann hierbei die Hypoxie-bedingten Symptome verbessern. PAH-Patienten sollten auf Reisen einen schriftlichen Bericht über Ihre Erkrankung (möglichst in englischer Sprache) und eine Kontaktadresse eines PH-Experten im jeweiligen Urlaubsland mit sich führen.

### **8.3. Kontrazeption, Schwangerschaft**

#### **8.3.1. Kontrazeption:**


Bei Mädchen in gebärfähigem Alter muss schon frühzeitig auf eine adäquate Kontrazeption geachtet werden, da eine Schwangerschaft und Entbindung in Abhängigkeit vom Schweregrad der PH ein beträchtliches Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen für Fetus und Mutter darstellt. Die einzelnen kontrazeptiven Maßnahmen werden hierbei kontrovers diskutiert. Die Sterilisation der Frau ist zuverlässig durchführbar, aber mit einem perioperativen Risiko behaftet. Die hormonale orale Verhütung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten (Mikropille) kann das Thromboembolierisiko erhöhen. Präparate, die lediglich Gestagene enthalten, sind wegen der geringeren thrombophilen Wirkung zu bevorzugen. Zu beachten ist, dass die Wirkung reiner Gestagen-Produkte bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, wie z.B. dem dualen Endothelin-Rezeptor-Blocker Bosentan, durch Enzyminduktion vermindert sein kann, sodass die Anwendung einer zusätzlichen Barriere-Methode empfohlen wird. Gestagen-beschichtete Hormonspiralen oder gestagenhaltige Depotpräparate können alternativ erwogen werden. Bei der Insertion sollte die Gefahr vasovagaler Reaktionen berücksichtigt werden. Die am geeignetsten erscheinende Methode muss im Einzelfall zusammen mit dem Patienten und einem fachkundigen Gynäkologen getroffen werden.

Bei begleitender Retardierung ist insbesondere die zu erwartende Compliance einer regelmäßigen oralen Medikamenteneinnahme ein wichtiger Faktor, der die Entscheidung zugunsten längerfristiger Maßnahmen (Depot-Präparate/ Hormonspirale) beeinflussen kann.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Diagnose eines Down Syndroms nicht notwendigerweise mit Infertilität einhergeht.

### 8.3.2. Schwangerschaft:

Eine Schwangerschaft ist bei Patientinnen mit PAH mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert, sodass sie bei PAH-Patientinnen generell vermieden werden soll. Im Falle einer Schwangerschaft sind entsprechend kurzfristige Kontrollintervalle und Therapiemodifikationen erforderlich, insbesondere bezüglich der PAH-Medikation (Teratogenität von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) und Antikoagulation (Teratogenität von Vitamin-K-Antagonisten). Die Betreuung während der Schwangerschaft und die Geburt sollte optimalerweise in einem Zentrum mit Expertise in der interdisziplinären Versorgung schwangerer PH-Patientinnen erfolgen (38).

Empfehlung 5:	Leitlinie Pulmonale Hypertonie
<b>Pulmonale Hypertonie – Verlauf, Prognose</b>	
- Exzessive körperliche Anstrengungen und Leistungssport, insbesondere statische Belastungen sollen vermieden werden.	 DGPK
- Teilnahme am Schulsport soll an den Allgemeinzustand angepasst werden, sofern der Patient dabei seine Leistungsgrenze selbst bestimmen kann. Dieses soll in enger Absprache mit betreuenden Ärzten, der Familie und Lehrern erfolgen.	
- Aderlässe bei Eisenmengerpatienten sollen nur bei symptomatischer Erythrozytose mit neurologischen Symptomen unter strenger Überwachung und gleichzeitiger adäquater Volumensubstitution durchgeführt werden.	
- Eine Schwangerschaft ist bei Patientinnen mit PAH mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert, sodass sie bei PAH-Patientinnen vermieden werden soll.	

### 8.4. Prognose

Die Prognose von Kindern mit PAH zeigt große Unterschiede, die vor allem von der Ätiologie der PAH abhängen. Der natürliche Verlauf von Kindern mit unbehandelter IPAH/ HPAH ist meist rasch progressiv und tödlich, während Kinder mit herzfehlerassoziierter PAH, sogar Patienten mit Eisenmenger-Syndrom eine bessere Lebenserwartung aufweisen können. Das Vorliegen einer hereditären Form stellt sowohl für Erwachsene als auch für Kinder ein Kriterium für eine schlechtere Prognose dar.

Historischen Daten zufolge war von einer medianen Überlebensdauer von 0,8 Jahren nach Diagnosestellung für unbehandelte Kinder mit IPAH auszugehen (43). Mit der Verfügbarkeit spezifischer PAH-Medikation hat sich in den letzten Jahren die Prognose von PAH-Patienten deutlich gebessert. Die Überlebensraten für Kinder mit IPAH unter spezifischer PAH-Therapie wurden mit 86%, 80% und 72% nach 1, 3 und 5 Jahren angegeben (10). Patienten mit PAH-AHF stellen eine zu heterogene Kohorte dar, sodass sich für diese Gruppe keine einheitlichen Überlebensraten angeben lassen.

### 8.5. Prävention

Die zeitgerechte operative Versorgung stellt die effektivste Prävention der Entwicklung einer PAH bei Shunt-Vitien dar. Bei IPAH/HPAH, insbesondere bei familiärer PH-Belastung, soll die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden. Da die HPAH eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer niedrigen Penetranz von ca. 20% ist, wird die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachkommen eine PAH entwickeln, auf ca. 10% geschätzt (67).

Eine spezifische Prävention oder medikamentöse Prophylaxe ist bei IPAH/ HPAH nach aktuellem Wissensstand nicht bekannt.

Selbstverständlich gilt auch für Patienten mit PH im Kindesalter, dass weitere beeinflussbare Risikofaktoren zu vermeiden sind, die unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen. Im Hinblick auf die wachsenden Zahlen von Kindern mit bestehender Adipositas und den daraus resultierenden Konsequenzen für die Gesundheit, die nicht nur das kardiovaskuläre System betreffen, sollte auf ein normales Gewicht, eine gesunde Ernährung und körperliche Bewegung geachtet werden. Andere Risikofaktoren - insbesondere das Rauchen - sollen unbedingt vermieden werden (68).

## 9. Durchführung der Diagnostik und Therapie

Die Durchführung der nicht-invasiven Screening-Diagnostik soll durch eine Ärztin/einen Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie bzw. bei Erwachsenen eine(n) EMAH-zertifizierte(n) Ärztin/Arzt erfolgen. Kinder mit der Verdachtsdiagnose „PAH“ sollen umgehend in ein spezialisiertes Zentrum mit der Möglichkeit zur interdisziplinären Betreuung (z.B. pädiatrische Pneumologie, pädiatrische Rheumatologie, pädiatrische Radiologie,

u.ä.) überwiesen werden, um die weitere Ursachenabklärung und Initiierung einer gezielten Therapie einzuleiten. Die invasive Diagnostik mit pharmakologischer Testung der Vasoreagibilität sollte ausschließlich einer mit pulmonaler Hypertonie erfahrenen Klinik/ Abteilung für Kinderkardiologie vorbehalten bleiben.

Therapeutische Maßnahmen obliegen der Verantwortung einer Ärztin/eines Arztes für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie, bei Erwachsenen einer/s EMAH-zertifizierten Ärztin/Arztes, bzw. bei operativen Maßnahmen eines Herzchirurgen mit Zertifikat „Chirurgie angeborener Herzfehler“.

## 10. Literatur

1. Simmoneau G, Montani D, Celermayer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: doi:10.1183/13993003.01913-2018
2. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, Ivy DD, Berger RMF. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1).
3. Apitz C, Abdul-Khaliq H, Albini S, Beerbaum P, Dubowy KO, Gorenflo M, Hager A, Hansmann G, Hilgendorff A, Humpl T, Kaestner M, Koestenberger M, Kozlik-Feldmann R, Latus H, Michel-Behnke I, Miera O, Quandt D, Sallmon H, Schranz D, Schulze-Neick I, Stiller B, Warnecke G, Pattathu J, Lammers AE. Neue hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020; 168:252-256
4. Apitz C. Therapie der pulmonalen Hypertension im Kontext angeborener Herzfehler. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2017; 165: 972-981
5. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):537-46.
6. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:2-22.
7. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010;96:1401-6.
8. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:66-74.
9. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697-704.

10. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart* 2009;95:312-7.
11. Wagenvoort CA. Grading of pulmonary vascular lesions--a reappraisal. *Histopathology* 1981;5:595-8.
12. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010;121:2045-66.
13. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:33S-9S.
14. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004;24:371-4.
15. Rosenzweig EB, Morse JH, Knowles JA, et al. Clinical implications of determining BMPR2 mutation status in a large cohort of children and adults with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:668-74.
16. Leter EM, Boonstra AB, Postma FB, Gille JJ, Meijers-Heijboer EJ, Vonk Noordegraaf A. Genetic counselling for pulmonary arterial hypertension: a matter of variable variability. *Neth Heart J* 2011;19:89-92.
17. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005;111:435-41.
18. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:43-57, vii-viii.
19. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, Imamura S, Yokozawa M, Onodera N, Horigome H, Kobayashi T, Hatai Y, Nakayama T, Fukushima H, Nishiyama M, Doi S, Ono Y, Yasukouchi S, Ichida F, Fujimoto K, Ohtsuki S, Teshima H, Kawano T, Nomura Y, Gu H, Ishiwata T, Furutani Y, Inai K, Saji T, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 15;110(4):586-93.
20. Girerd B, Montani D, Eyries M, Yaici A, Sztrymf B, Coulet F, Sitbon O, Simonneau G, Soubrier F, Humbert M. Absence of influence of gender and BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2010 Jun 10;11:73. doi: 10.1186/1465-9921-11-73.
21. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100-5.



22. van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009;155:176-82 e1.
23. De Wolf D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *Eur J Pediatr* 2009;168:515-22.
24. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy KO, Hansmann G. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/ paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension - the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; May;102 Suppl 2:ii1-13.
25. Ploegstra MJ, Zijlstra WM, Douwes JM, Hillege HL, Berger RM. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:198-207.
26. Krämer J, Kreuzer F, Kaestner M, Bride P, von Scheidt F, Siaplaouras J, Latus H, Schranz D, Apitz C. Impact of the Right Ventricular Sokolow-Lyon Index in Children with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2018 Aug;39(6):1115-1122.
27. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737-42.
28. Dubowy KO, Baden W, Bernitzki S, Peters B. A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. *Cardiol Young* 2008;18:615-23.
29. Ten Harkel AD, Takken T, Van Osch-Gevers M, Helbing WA. Normal values for cardiopulmonary exercise testing in children. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;18:48-54.
30. Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-9, 9 e1-2.
31. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child.* 2008 Jun;93(6):464-8.
32. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Haemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension - the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; May;102 Suppl 2:ii23-9.
33. Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, Beghetti M, Ivy DD, Berger RM; TOPP Investigators. Acute Vasodilator Response in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Current Clinical Practice From the TOPP Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 22;67(11):1312-23.

34. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, MD, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary Hypertension in Children with Congenital Heart Disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension - the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; May;102 Suppl 2:ii42-8.
35. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, Budts W, D'Alto M, Gatzoulis MA, Hasan BS, Kozlik-Feldmann R, Kumar RK, Lammers AE, Latus H, Michel-Behnke I, Miera O, Morrell NW, Pielek G, Quandt D, Sallmon H, Schranz D, Tran-Lundmark K, Tulloh RMR, Warnecke G, Wähländer H, Weber SC, Zartner P. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Sep;38(9):879-901. doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022.
36. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T; TOPP Registry Investigators. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J*. 2013 Sep;42(3):689-700.
37. Bernier ML, Jacob AI, Collaco JM, et al. Perioperative events in children with pulmonary hypertension undergoing non-cardiac procedures. *Pulm Circ*. 2018;8:2045893217738143
38. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, Ulrich S, Gerhardt F, Neurohr C, Sablotzki A, Halank M, Marra AM, Kabitz HJ, Thimm G, Fliegel KG, Klose H. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 1;272S:30-36.
39. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):57-65.
40. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, Hill NS, Farber HW. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):2403-11.
41. Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart* 2004;90:e63.
42. Benisty JI, Landzberg MJ. Eisenmenger's Syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999;1:355-62.

43. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
44. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galiè N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Dec;68(6):948-55.
45. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BK, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012 Jan 17;125(2):324-34.
46. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, Ivy DD; STARTS-2 Investigators. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014 May 13;129(19):1914-23.
47. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):330-40.
48. Loukanov T, Bucsenez D, Springer W, Sebening C, Rauch H, Roesch E, Karck M, Gorenflo M. Comparison of inhaled nitric oxide with aerosolized iloprost for treatment of pulmonary hypertension in children after cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Res Cardiol*. 2011 Jul;100(7):595-602.
49. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2522-33.
50. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007 Jun;93(6):739-43.
51. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1). pii: 1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
52. Humpl T, Berger RMF, Austin ED, Fasnacht Boillat MS, Bonnet D, Ivy DD, Zuk M, Beghetti M, Schulze-Neick I. Treatment initiation in paediatric pulmonary hypertension: insights from a multinational registry. *Cardiol Young*. 2017 Aug;27(6):1123-1132.

53. Lammers AE, Bauer LJ, Diller GP, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, Baumgartner H; German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Pulmonary hypertension after shunt closure in patients with simple congenital heart defects. *Int J Cardiol.* 2020 Jan 2. pii: S0167-5273(19)35865-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.070.
54. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1):48-54.
55. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol.* 2008 Jun 23;127(1):27-32.
56. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, Berger RM, Efficace M, Gesang S, He J, Papadakis K, Pulido T, Galiè N; MAESTRO Study Investigators. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation.* 2019 Jan 2;139(1):51-63.
57. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:e105-10.
58. Latus H, Apitz C, Moysich A, et al. Creation of a functional Potts shunt by stenting the persistent arterial duct in newborns and infants with suprasystemic pulmonary hypertension of various etiologies. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:542-6.
59. Schranz D, Kerst G, Menges T, Akintürk H, van Alversleben I, Ostermayer S, Apitz C, Moysich A. Transcatheter creation of a reverse Potts shunt in a patient with severe pulmonary arterial hypertension associated with Moyamoya syndrome. *EuroIntervention.* 2015 May;11(1):121. doi: 10.4244/EIJV1111A21.
60. Boudjemline Y, Sizarov A, Malekzadeh-Milani S, Mirabile C, Lenoir M, Khraiche D, Lévy M, Bonnet D. Safety and Feasibility of the Transcatheter Approach to Create a Reverse Potts Shunt in Children With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Can J Cardiol.* 2017 Sep;33(9):1188-1196.
61. Schaellibaum G, Lammers AE, Faro A, et al. Bilateral lung transplantation for pediatric idiopathic pulmonary arterial hypertension: a multi-center experience. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1121-7.
62. Zafar F, Heinle JS, Schechter MG, et al. Two decades of pediatric lung transplant in the United States: have we improved? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:828-32, 32 e1.

63. Goldstein BS, Sweet SC, Mao J, Huddleston CB, Grady RM. Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: An 18-year experience. *J Heart Lung Transplant*.
64. Lammers AE, Burch M, Benden C, Elliott MJ, Rees P, Haworth SG, Aurora P. Lung transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Mar;45(3):263-9.
65. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Corris P, D'Alto M, D'Andrea A, Delcroix M, de Man F, Gaine S, Ghio S, Gibbs S, Gumbiene L, Howard LS, Johnson M, Jurevičienė E, Kiely DG, Kovacs G, MacKenzie A, Marra AM, McCaffrey N, McCaughey P, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Reis A, Santos M, Saxer S, Tulloh RM, Ulrich S, Vonk Noordegraaf A, Peacock AJ. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Feb 28;53(2). pii: 1800332. doi: 10.1183/13993003.00332-2018.
66. Zöller D, Siaplaouras J, Apitz A, Bride P, Kaestner M, Latus H, Schranz D, Apitz C. Home Exercise Training in Children and Adolescents with Pulmonary Arterial Hypertension: A Pilot Study. *Pediatr Cardiol*. 2017 Jan; 38(1):191-198.
67. Loyd JE. Pulmonary arterial hypertension: insights from genetic studies. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:154-7.
68. Keusch S, Hildenbrand FF, Bollmann T, Halank M, Held M, Kaiser R, Kovacs G, Lange TJ, Seyfarth HJ, Speich R, Ulrich S. Tobacco smoke exposure in pulmonary arterial and thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2014;88(1):38-45. doi: 10.1159/000359972.